

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

Danusa Rossi

**REABILITAÇÃO FÍSICA EM PACIENTES
CIRRÓTICOS COM DOENÇA COMPENSADA: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2021**

Danusa Rossi

**REABILITAÇÃO FÍSICA EM PACIENTES
CIRRÓTICOS COM DOENÇA COMPENSADA: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas: Hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni.
Coorientador: Prof. Dr. Lucas Homercher Galant.

**Porto Alegre
2021**

Catálogo na Publicação

ROSSI, DANUSA

Reabilitação Física em Pacientes Cirróticos com Doença Compensada: Um Ensaio Clínico Randomizado / DANUSA ROSSI.

-- 2021.

107 p. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2021.

Orientador(a): Claudio Augusto Marroni ;
coorientador(a): Lucas Homercher Galant.

1. Cirrose. 2. Reabilitação. 3. Exercício Físico. 4. Sarcopenia. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

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:

À minha família pela constante presença, amor e carinho, por acreditarem em mim e pelo incentivo a percorrer este caminho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Claudio Augusto Marroni, e Coorientador Prof. Dr. Lucas Homercher Galant, pelos ensinamentos, pela paciência e pelo apoio constante.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação

Aos funcionários do Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA Amanda, Marli e Bruno

Aos professores do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela oportunidade de com eles adquirir importantes conhecimentos na área de Hepatologia

Em especial, agradeço a todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo tornando possível a realização deste trabalho

A todos que participaram deste desafio pessoal e profissional, muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O exercício físico pode retardar o processo sarcopênico e reverter a perda de força muscular, além de melhorar a qualidade de vida e prognóstico. **Objetivo:** Verificar os efeitos do exercício aeróbico moderado presencial *versus* domiciliar na fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com cirrose compensada. **Métodos:** Os pacientes selecionados por conveniência, estratificados e randomizados em exercício presencial supervisionado (n=13) e exercício domiciliar sem supervisão diária (n=12), que foram submetidos a um programa de exercícios físicos aeróbicos, com duração progressiva de 30 minutos a uma hora, duas vezes por semana durante doze semanas. Antes de iniciar o programa e a cada quatro semanas, todos os pacientes de ambos os grupos foram avaliados quanto à fadiga (escala de gravidade da fadiga), força muscular respiratória (Pimax e Pemax) e periférica (pico de torque do quadríceps concêntrico), capacidade funcional (distância caminhada de 6 minutos) e qualidade de vida (questionário Short Form-36 Health Survey). **Resultados:** o grupo presencial apresentou redução da fadiga ($p<0,001$), aumento da força muscular periférica ($p<0,001$), da pressão inspiratória máxima ($p<0,001$), da pressão inspiratória máxima ($p<0,001$), da capacidade funcional ($p<0,001$) e da qualidade de vida. O grupo domiciliar não apresentou melhora significativa nas variáveis estudadas. **Conclusão:** Um programa presencial de exercícios aeróbicos moderados em pacientes com cirrose compensada reduz a fadiga, melhora a capacidade funcional e qualidade de vida, aumenta força muscular respiratória e periférica. Os exercícios físicos domiciliares não provocam os mesmos efeitos adaptativos nesta população.

Descritores: Exercício físico, Sarcopenia, Reabilitação, Cirrose.

ABSTRACT

Introduction: Physical exercise can delay the sarcopenic process and reverse the loss of muscle strength, in addition to improving quality of life and prognosis. **Objective:** To verify the effects of moderate aerobic exercise in person versus at home on fatigue, respiratory and peripheral muscle strength, functional capacity and quality of life in patients with compensated cirrhosis. **Methods:** Patients selected by convenience, stratified and randomized into supervised face-to-face exercise (n=13) and home exercise without daily supervision (n=12), who underwent an aerobic exercise program, lasting from 30 minutes to one hour, twice a week for twelve weeks. Before starting the program and every four weeks, all patients in both groups were assessed for fatigue (fatigue severity scale), respiratory muscle strength (Pimax and Pemax) and peripheral (concentric quadriceps peak torque), functional capacity (6-minute walking distance) and quality of life (Short Form-36 Health Survey questionnaire). **Results:** the face-to-face group showed reduced fatigue ($p<0,001$), increased peripheral muscle strength ($p<0,001$), maximal inspiratory pressure ($p<0,001$), maximal inspiratory pressure ($p<0,001$), functional capacity ($p<0,001$) and quality of life. The home group showed no significant improvement in the variables studied. **Conclusion:** A face-to-face program of moderate aerobic exercise in patients with compensated cirrhosis reduces fatigue, improves functional capacity and quality of life, increases respiratory and peripheral muscle strength. Home physical exercises do not cause the same adaptive effects in this population.

Keywords: Physical exercise, Sarcopenia, Rehabilitation, Cirrhosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama do fluxo dos participantes do estudo conforme CONSORT.....48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra.....	49
Tabela 2. Comparação da Fadiga, Pimáx, Pemáx, TC6 e Pico de Torque intra e intergrupos.....	50
Tabela 3. Comparação da qualidade de vida (SF-36) intra e intergrupos.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

µl: Microlitro

ACSM: *American College of Sports Medicine*

AST: Área de secção transversa

ATS: *American Thoracic Society*

AVD: Atividade de vida diária

AWGS: *Asian Working Group for Sarcopenia*

BCAA: *Branched-Chain Amino Acids*

CBP: Cirrose biliar primária

CHC: Carcinoma hepatocelular

cmH₂O: Centímetros de água

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

DALYs: *Disability-Adjusted Life Years*

DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DP: Desvio padrão

DTC6: Distância Percorrida no Teste de Caminhada de 6 Minutos

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

ECR: Ensaio clínico randomizado

EGF: Escala de Gravidade de Fadiga

EH: Encefalopatia hepática

EHNA: Esteato hepatite não alcoólica

EP: Erro padrão

ERS: *European Respiratory Society*

EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FC: Frequência cardíaca

FITT-VP: Frequência, intensidade, tempo, tipo, volume e progressão

GD: Grupo Domiciliar

GEE: *Generalized Estimating Equation*

GP: Grupo Presencial

GPVH: Gradiente de pressão venosa hepática

IMC: Índice de massa corporal

ISCMPA: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Kg/m²: Kilograma por metro quadrado

kPa: *Kilopascal*

LSD: *Least Significant Difference*

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*

mmHg: Milímetros de mercúrio

N: Newtons

Nm: Newton/Metros

P1: Pesquisador 1

P2: Pesquisador 2

Pemáx: Pressão expiratória máxima

Pimáx: Pressão inspiratória máxima

PT: Pico de torque

QV: Qualidade de vida

ReBec: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

RFH/NPT: *Royal Free Hospital - Nutritional Prioritizing Tool*

SARC-F: *Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls*

SF-36: *Medical Outcomes Study, Short Form- 36 Health Survey*

SHP: Síndrome hepato pulmonar

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TC: Tomografia Computadorizada

TC6: Teste de caminhada de 6 minutos

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH: Transplante Hepático

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VHB: Vírus da hepatite B

VHC: Vírus da hepatite C

VO₂: *Volume of oxygen*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	O Fígado	16
2.2	A Doença Hepática	16
2.3	Cirrose.....	17
2.3.1	Fisiopatogenia e história natural da Cirrose	17
2.3.2	Epidemiologia.....	18
2.3.3	Aspectos Nutricionais.....	18
2.3.4	Prognóstico	19
2.3.5	Complicações da Cirrose	20
2.3.6	Comprometimento Pulmonar Na Cirrose	21
2.3.7	Tratamento da Cirrose	22
2.4	O Vírus da Hepatite C.....	22
2.5	Cirrose Alcoólica	22
2.6	Esteatohepatite Não- Alcoólica.....	23
3	COMPROMETIMENTO MUSCULAR NA CIRROSE	24
3.1	Sarcopenia.....	24
3.1.1	Patogênese da Sarcopenia.....	25
3.1.2	Diagnóstico da Sarcopenia	26
3.1.3	Suplementação Para Sarcopenia.....	27
3.2	Fadiga.....	28
4	FORÇA E FUNÇÃO MUSCULAR.....	30
4.1	Avaliação da Força Muscular Periférica.....	31
4.2	Avaliação da Força Muscular Respiratória.....	32
5	AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL	33
5.1	Teste de caminhada de 6 minutos	33
6	ATIVIDADE FÍSICA NA CIRROSE.....	34
6.1	Adaptação muscular.....	36
6.2	Treinamento Físico em Pacientes com Cirrose.....	36

6.3	Exercicio Aeróbico na Cirrose.....	37
6.4	Exercicio Resistido na Cirrose.....	38
6.5	Segurança Para Iniciar Exercício no Paciente Cirrótico.....	40
6.6	Impacto do Exercício na Qualidade de Vida.....	40
7	JUSTIFICATIVA.....	41
8	OBJETIVOS.....	41
8.1	Objetivo geral.....	41
8.2	Objetivos específicos.....	41
9	METODOLOGIA.....	42
9.1	Delineamento do Estudo.....	42
9.2	Considerações éticas.....	42
9.3	Local de realização do estudo.....	42
9.4	População e amostra.....	42
9.4.1	Critérios de inclusão.....	43
9.4.2	Critérios de exclusão.....	43
9.5	Randomização.....	43
9.6	Cegamento.....	43
9.7	Variáveis estudadas.....	44
9.7.1	Fadiga.....	44
9.7.2	Força muscular respiratória.....	44
9.7.3	Força muscular periférica.....	45
9.7.4	Condição funcional.....	45
9.7.5	Qualidade de vida.....	46
9.8	Protocolo de Reabilitação Presencial.....	46
9.9	Protocolo de Reabilitação Domiciliar.....	46
9.10	Análise dos dados.....	47
10	RESULTADOS.....	47
11	DISCUSSÃO.....	53
12	CONCLUSÃO.....	57
13	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	80
ANEXO B - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	84
ANEXO C - ESCALA DE GRAVIDADE DA FADIGA.....	85
ANEXO D - ESCALA DE BORG MODIFICADA	86
ANEXO E - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 VERSÃO REDUZIDA.....	87
ANEXO F - ORIENTAÇÕES PARA EXERCÍCIO DOMICILIAR	90
ARTIGO REVISTA LIVER INTERNATIONAL	92

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é o estágio final da fibrose hepática progressiva, com distorção da arquitetura do fígado ¹ de diferentes etiologias, desencadeada por mecanismos de dano hepático variados, inflamação, necrose e regeneração, que culminam em prejuízo à estrutura e função do órgão central do metabolismo intermediário ².

A doença é um problema frequente de saúde pública global. É a principal causa de morte relacionada ao fígado no mundo e representa a 14^a causa de morte em todo o mundo. ^{3,4} Afeta os indivíduos nos anos de maior produtividade laboral, acarreta morte prematura, doença e/ou invalidez, impacta na economia ⁴ e as principais causas são contaminação viral, principalmente pelos vírus B (VHB) e C (VHC), o consumo excessivo de álcool e esteato hepatite não alcoólica (EHNA). A cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC), respectivamente, são responsáveis por mais de 1,2 milhões e 800.000 mortes anuais. ⁵⁻⁹ No ano de 2015, no Brasil, a taxa de mortalidade por cirrose foi de 9,5 pessoas a cada 100 mil habitantes, e o Rio Grande do Sul de 8 pessoas por 100 mil habitantes. Em 2017 foi de 15,6 a cada 100 mil habitantes e estimou-se que 48% das mortes por cirrose foram causadas pelo álcool. ¹⁰

O funcionamento hepático é prejudicado pela doença que afeta a fisiologia de outros órgãos e tecidos, entre eles o muscular, possibilitando perda de massa muscular significativa, que atinge níveis patológicos e caracteriza a sarcopenia. ^{10,11} Sua prevalência no cirrótico é variável, pois depende da definição escolhida e do método diagnóstico, sua maior frequência foi observada em pacientes com cirrose alcoólica, e estima-se que ocorra em até 70% dos casos.

12-18

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada por perda progressiva e extensa da massa e força muscular esquelética, com risco evolutivo de desfechos desfavoráveis, incluindo aumento da morbimortalidade, mesmo após o transplante de fígado (TH). ^{2, 19-22} Além disso, acarreta prejuízos na composição corporal, na capacidade aeróbica e na capacidade de produção de força e potência muscular, resultando em prejuízos na funcionalidade e qualidade de vida. ²³⁻²⁵ Essa síndrome faz parte de um processo fisiológico de envelhecimento, mas se acelera quando há doença crônica, ²⁶ razão pela qual sua influência na debilidade de pacientes idosos vem sendo reconhecida como a maior causa de mortalidade nessa população. ²⁷

Não há um tratamento eficaz para reverter a cirrose, e o manejo se concentra no tratamento da doença primária, no controle das complicações e no TH. No entanto, uma

condição física ruim no momento do TH repercute de forma negativa no sucesso do procedimento, resultando em menor sobrevida.²⁸⁻³⁰

Pesquisas sobre os benefícios da atividade física em cirróticos estão em estágio inicial, mas estudos sugerem que o exercício físico é fundamental pois retarda o processo sarcopênico,³¹ aumenta a massa e força muscular,³²⁻³⁴ melhora a funcionalidade^{35,36} reduz risco de quedas³⁷ e fadiga³⁸ promove controle glicêmico³⁹ aumenta a síntese proteica⁴⁰ e proporciona melhor qualidade de vida^{38,40} possibilitando melhor prognóstico. São necessários mais estudos que possam contribuir para o melhor conhecimento e respaldo para a prática de exercícios físicos visando a reabilitação destes pacientes. Neste contexto, justifica-se a realização deste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Fígado

O fígado, a maior víscera do corpo humano, desempenha papel central no metabolismo, na manutenção da saúde e na homeostase corporal; é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios; a emulsão de gorduras, a partir da secreção da bile, é a principal função digestiva do fígado. Outras funções incluem a transformação e excreção de drogas, a hemostasia e o auxílio à resposta imune.⁴¹

2.2 A Doença Hepática

A doença hepática pode ser de origem hepatocelular, como as hepatites, onde o dano celular ocorre por inflamação e/ou necrose, ou de origem colestática, onde há comprometimento do fluxo biliar, intra ou extra-hepático, como na coledocolitíase, obstrução biliar maligna cirrose biliar primária ou doenças induzidas por fármacos. O resultado dos processos fisiopatológicos envolvidos nessas situações, independentemente da etiologia, pode determinar fenômenos regenerativos evolutivos que originam a fibrose cicatricial, que precede a cirrose. A desorganização da arquitetura hepática determina, em todos os pacientes, dois tipos de ações, a disfunção hepatocelular e a hipertensão portal, conjunto de alterações determinantes dos efeitos deletérios em diversos órgãos e sistemas, que culminam nas complicações variadas que

umentam a morbimortalidade desses pacientes. Fatores que contribuem para a piora são idade, sexo e a exposição a circunstâncias ou comportamentos de risco.⁴²

A cirrose e suas complicações constituem um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e figuram entre as maiores causas de mortalidade. A infecção pelo VHC e o uso crônico de bebidas alcoólicas são das principais causas etiológicas de doença hepática crônica, e importantes fatores de risco para o desenvolvimento da cirrose.⁴²

2.3 Cirrose

A cirrose, uma doença crônica progressiva, é o resultado final da ação de processos necroinflamatórios do fígado, onde a necrose dos hepatócitos e a sua substituição por tecido fibrótico cicatricial, formando nódulos que desarquituram o parênquima, determina insuficiência hepática, distorce os vasos e ocasiona hipertensão portal. Essas alterações estruturais constituem-se nas principais respostas do tecido hepático às inúmeras agressões de natureza inflamatória, viral, tóxica, metabólica ou congestiva.^{1, 2, 43}

2.3.1 *Fisiopatogenia e história natural da Cirrose*

A fibrose hepática resulta da perpetuação da resposta normal de cicatrização, produção e deposição de tecido conjuntivo, que, com a persistência da ação etiológica inicial, resulta em continuação anormal da fibrogênese e substituição do tecido lesado por uma cicatriz colágena que progride, em taxas variáveis, dependendo da causa, fatores ambientais e do hospedeiro.⁴⁴

A cirrose, estágio avançado da fibrose hepática, é acompanhada por distorção da vasculatura hepática, com desvio do suprimento de sangue portal e arterial, alterando o fluxo para as veias centro-lobulares, e comprometendo as trocas entre os sinusóides hepáticos e os hepatócitos, pela capilarização sinusoidal, com disfunção hepatocitária e hipertensão portal. As anormalidades circulatórias geram vasodilatação esplâncnica, vasoconstrição e hipoperfusão dos rins, retenção de água e sal, aumento do débito cardíaco e, tardiamente, propiciam o desenvolvimento de CHC.⁴⁴

A história natural da cirrose tem uma fase assintomática, de longa duração, denominada compensada, seguida pelo desenvolvimento de complicações, denominada descompensada.⁴⁵

⁴⁶ Nos estágios iniciais, a fase compensada, a maioria dos pacientes é assintomática. A

descompensação é definida como a primeira ocorrência de complicações, a ascite, sangramento por varizes esofágicas, encefalopatia hepática e icterícia.^{47,48}

O cirrótico compensado apresenta pouco ou nenhum sintoma, mesmo que a doença esteja plenamente instalada e o processo fibrótico difuso.⁴⁹ O paciente descompensado apresenta um quadro clínico mais grave, sintomas intensos da doença e uma sobrevida reduzida, em média de apenas dois anos. Os estádios são dinâmicos e progressivos, mas há reversibilidade potencial do estágio descompensado para o compensado.⁴⁹

2.3.2 *Epidemiologia*

A doença hepática crônica é um problema de saúde pública global, frequente, afeta os indivíduos nos anos de maior produtividade laboral, acarreta morte prematura, doença e ou invalidez, impactando na economia.^{3,4} A prevalência mundial de cirrose hepática é estimada em 3 a 5%, em adultos, em estudos de necropsia. No Brasil, a mortalidade por cirrose vem aumentando. Em 2015, a taxa de mortalidade foi de 9,5 pessoas a cada 100 mil habitantes, e em 2017, foi de 15,6 a cada 100 mil habitantes.^{9,10}

As causas mais comuns de cirrose, em todo o mundo, são as infecções crônicas pelos VHB e VHC, a doença hepática alcoólica e a EHNA, especialmente nos países ocidentais.⁵⁰⁻⁵² No Brasil, são o consumo excessivo de álcool, contaminação pelo VHC e EHNA. A cirrose hepática e o CHC, respectivamente, são responsáveis por mais de 1,2 milhões e 800.000 mortes anuais, no mundo.^{4, 6-9}

2.3.3 *Aspectos Nutricionais*

O fígado é o centro do metabolismo e regula os nutrientes ingeridos, após a absorção, através da circulação porta, e retém alguns para reserva e metabolismo próprios, e distribui outros para a circulação sistêmica. Na cirrose, com a desestruturação estrutural hepática, a disfunção hepatocitária e a hipertensão portal podem ocasionar desnutrição.⁵³

A desnutrição protéico-calórica, frequente na doença hepática avançada, ocorre por ingesta inadequada de calorias, proteínas e nutrientes, insuficientes para as necessidades nutricionais do paciente, e ocasiona dano e deteriorização da função hepática, formando um ciclo vicioso, onde a desnutrição agrava a doença e a doença agrava o estado nutricional.^{54, 55} A desnutrição no cirrótico é um fator de risco independente para mortalidade, agrava o

mau estado geral, piora a evolução clínica e impacta de forma negativa o seu prognóstico. Além disso, contribui para o surgimento de ascite, encefalopatia hepática e infecções.⁵⁶⁻⁶⁰

O fígado comprometido disponibiliza redução energética e um estado de “jejum acelerado”, e a energia deriva do catabolismo dos tecidos adiposo e muscular. A produção energética a partir de amino-ácidos musculares inicia o processo de sarcopenia, progressivo, com perda de massa muscular, baixa força muscular ou baixo desempenho físico, reconhecidos como o “núcleo” do comprometimento nutricional na doença hepática crônica. Aliados a essas alterações, como coadjuvantes na depleção muscular, encontramos testosterona baixa, níveis aumentados de endotoxinas, inflamação crônica, hiperamonemia crônica, expressão aumentada de miostatina e disfunção mitocondrial. A inatividade física, a hipomobilidade, contribuem na piora dessa condição.⁵⁹

A avaliação nutricional inicial do cirrótico pode ser a antropometria, que abrange a mensuração do peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e dobras cutâneas,⁶¹ mas é uma avaliação incompleta, que deverá ser complementada com outros métodos. Os cirróticos de risco são aqueles com baixo IMC (<18), doença hepática avançada (Child-Turcotte-Pugh C) e RFH/NPT (*Royal Free Hospital - Nutritional Prioritizing Tool*) positivo, e devem ser submetidos a uma avaliação nutricional mais completa, incluindo avaliação da sarcopenia. Cirróticos obesos podem ser sarcopênicos e com risco aumentado, razão para maiores cuidados.⁵³

2.3.4 Prognóstico

As classificações clínicas da cirrose com maior aplicabilidade, e que visam estimar a gravidade da doença, estabelecer a expectativa de sobrevida e calcular os riscos cirúrgicos, são as de Child-Turcotte-Pugh e do MELD (*Model for End-stage Liver Disease*).

A primeira classifica a doença como A (leve), B (moderada) ou C (grave), em relação ao prognóstico obtido a partir de ascite, encefalopatia, estado nutricional, e dos níveis séricos de bilirrubina e de albumina.⁶¹ Pugh e cols., em 1973, utilizaram uma versão modificada para pacientes com varizes do esôfago submetidos à cirurgia de transecção esofágica. O estado nutricional foi substituído pelo tempo de protrombina.⁶²

O escore MELD, descrito pela primeira vez em 2000, desenvolvido com o intuito de prever a taxa de sobrevida de três meses de pacientes submetidos a uma anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular,⁶³⁻⁶⁵ foi validado em 2001, como uma medida da

probabilidade de mortalidade em pacientes transplantados com doença hepática crônica em estágio terminal.⁶⁶ O escore MELD varia de 6 a 40, e quanto maior a pontuação, maior a mortalidade em 3 meses. O cálculo envolve creatinina sérica, bilirrubina e Razão Normalizada Internacional, é utilizado para pacientes a partir de 12 anos.⁶⁷⁻⁶⁹ Posteriormente, a hiponatremia, considerada um preditor independente de mortalidade, foi adicionada ao cálculo do escore, numa fórmula modificada, gerando o MELD-Na, que se tornou o padrão na alocação de órgãos para transplante de fígado. O escore MELD não prediz com precisão a sobrevida em todos os pacientes com cirrose, e aqueles com pontuação menor de 14 não apresentam benefícios com o transplante hepático, razão pela qual são listados só os com pontuação maior de 15, salvo situações especiais.^{70,71}

Uma revisão sistemática de Cholongitas e cols., 2005, que comparou a acurácia do modelo MELD com a classificação de Child-Turcotte-Pugh, em cirróticos sem transplante hepático, não pode afirmar que o primeiro seja superior ao segundo em predizer a sobrevida. Os autores recomendam o uso da classificação de Child-Turcotte-Pugh para a avaliação individual na prática clínica, enquanto o MELD é mais adequado para priorizar pacientes candidatos ao transplante hepático.⁷²

2.3.5 *Complicações da Cirrose*

As complicações mais comuns da cirrose são ascite, encefalopatia hepática, sangramento por varizes esofágicas, distúrbios metabólicos e a sarcopenia. A disfunção hepatocelular e a hipertensão porta podem desencadear complicações em outros órgãos, sistemas ou tecidos, que agravam a situação geral do paciente.⁷³

A encefalopatia hepática é uma complicação com sintomas psiquiátricos, neurológicos e neuromusculares, em diferentes graus de gravidade,^{59,60} em que a hiperamonemia, resultante de um metabolismo hepático alterado, provoca depleção em neurotransmissores, com prejuízo do funcionamento do sistema nervoso central, e alterações cognitivas, disfunção motora e alteração da consciência.⁷⁴

A fibrose altera o fluxo sanguíneo intra-hepático, com aumento de pressão portal e formação de colaterais porto-sistêmicas, maior fluxo aferente venoso portal, e surgimento das varizes esôfago-gástricas, pelo aumento do gradiente de pressão venosa hepática, que ao superar 10-12mmHg pode romper as varizes, com conseqüente sangramento.⁷⁵

A progressão da cirrose e distúrbios hemodinâmicos favorecem o surgimento da cirrose e o aumento de *shunts* na circulação esplênica desencadeiam o surgimento da ascite, que se agrava pela hipoalbuminemia, relacionada à diminuição da síntese de proteínas pelo fígado.⁷⁶

A cirrose pode afetar o sistema muscular, ao provocar a degradação proteica, com prejuízos na síntese e captação de aminoácidos, e favorecer a perda acelerada da massa muscular, e ocasionar a sarcopenia.

2.3.6 *Comprometimento Pulmonar Na Cirrose*

Os cirróticos podem apresentar doenças pulmonares como bronquite crônica, infecções pulmonares, e ascite e/ou derrame pleural, que alteram a função pulmonar, diminuem a ventilação e prejudicam as trocas gasosas, causando dispnéia. As doenças hepáticas crônicas podem estar associadas à hipoxemia pulmonar, com má relação ventilação-perfusão, relacionadas a *shunts* intrapulmonares, secundários à dilatação vascular.⁷⁷

O aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio arterial e a hipoxemia aguda, nos cirróticos, envolvem diminuição na atenuação da vasoconstrição hipóxica, baixa resistência vascular, desequilíbrio da ventilação e perfusão, *shunts* intrapulmonares e alterações nas trocas gasosas. Estes achados caracterizam a síndrome hepato pulmonar (SHP), observada em cirróticos ou em hipertensão portal, mesmo sem a presença de doença cardiopulmonar pré-existente. Ela é composta por uma tríade clínica incluindo doença hepática, anormalidades nas trocas gasosas e dilatações vasculares pulmonares.⁷⁷

A vasodilatação intrapulmonar, presente na SHP, pode estar associada à translocação bacteriana intestinal, pela diminuição ou ausência de bile no intestino delgado, perda do efeito emulsificante e antiendotóxico dos sais biliares, e aumento nos níveis de endotoxinas absorvidas pela circulação portal. A lesão hepática impede a filtração adequada do sangue portal, promove a formação de *shunts* portosistêmicos e grande diminuição fagocitária do fígado, e permite a entrada de bactérias e endotoxinas na circulação pulmonar.⁷⁷

Em pacientes com doença hepática crônica, a prevalência da SHP varia de 16 a 24%, com sinais e sintomas inespecíficos. Mudanças na oxigenação e nas trocas gasosas, provocadas pela SHP, podem piorar a funcionalidade e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes afetados.⁷⁸

2.3.7 Tratamento da Cirrose

Não há um tratamento eficaz para reverter a cirrose, e o manejo se concentra no tratamento da etiologia, no controle das complicações e no transplante de fígado. Geralmente, os danos ao fígado causados pela cirrose não podem ser revertidos, mas o tratamento pode interromper ou atrasar a progressão e reduzir as complicações. Uma dieta saudável é incentivada, pois a cirrose pode ser um processo que consome energia. Frequentemente, é necessário um acompanhamento rigoroso. Os antibióticos são prescritos para infecções e vários medicamentos podem ajudar com o prurido. Os laxantes, como a lactulose, diminuem o risco de constipação; seu papel na prevenção da encefalopatia é limitado.

2.4 O Vírus da Hepatite C

A infecção pelo VHC constitui a maior causa de doença hepática no mundo. Cerca de 50 a 85% dos casos evoluem para cronicidade, podendo desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular.^{41, 79} As alterações hepáticas oriundas do vírus C, progridem lentamente com poucos sintomas. Estudos relatam que 60% dos casos sem tratamento evoluem para cirrose e 14,4% para carcinoma hepatocelular e 37% dos infectados morrem de causas associadas ao VHC. A morbimortalidade vem aumentando devido ao envelhecimento da população infectada nas décadas passadas. A maioria das pessoas desconhecem seu diagnóstico, por isso, não buscam tratamento, aumentando a incidência de cirrose descompensada e hepatocarcinoma ao longo dos anos.⁷⁹

O VHC é transmitido principalmente pelo sangue. Seu potencial infeccioso por via sexual não é alto e a transmissão vertical também é considerada pouco comum. Dentre as possíveis vias de contaminação destacam-se as transfusões sanguíneas, hemodiálise, contaminação por agulhas, seringas e materiais intravenosos.⁸⁰

Dependendo da intensidade e do tempo de duração, a doença pode evoluir para cirrose⁸¹ ou câncer no fígado da infecção até a fase da cirrose hepática podem decorrer de 20 a 30 anos, em média, sem nenhum sintoma.⁷⁴

2.5 Cirrose Alcoólica

Cerca de 90 a 95% do álcool ingerido é metabolizado no fígado, o que o torna vulnerável aos efeitos deletérios crônicos da substância, podendo evoluir para cirrose.⁷⁷ No Brasil, de

acordo com a Organização Mundial da Saúde, o álcool é responsável por 69,5% dos casos de cirrose hepática entre os homens e 42,6% entre as mulheres e responde por 15,9% dos óbitos, conforme apontou a publicação *Álcool e a Saúde dos Brasileiros – Panorama 2020*.⁸²

Quanto maior o volume médio de álcool consumido, maior o risco para muitas doenças crônicas e infecciosas.⁸³ Além disso, o padrão do consumo agrega um risco adicional para determinadas categorias de doenças e lesões, como a cirrose, pela sua importante morbimortalidade.⁸⁴⁻⁸⁶

No Brasil, o consumo de álcool é o sexto principal fator de risco para óbitos e incapacidade, e mesmo com a queda de 13% do consumo *per capita* nos últimos anos (2010 a 2018), ainda permanece superior ao índice mundial e similar ao das Américas.⁸⁷

O uso crônico do álcool, responsável por muitas doenças, têm importantes consequências sociais e econômicas. Países com menor renda *per capita*, têm riscos aumentados de morbimortalidade por litro de álcool comparado com os com maior renda. De 1990 a 2015, o consumo abusivo do álcool foi um dos principais fatores de risco de mortalidade ou incapacidade.⁸⁷

O álcool foi um dos principais fatores de risco para o total de DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*) no Brasil em 2015.⁸⁸ Estima-se que 48% das mortes e 47% do DALYs por cirrose são atribuídos ao consumo de álcool.⁸⁴⁻⁸⁶

2.6 Esteatohepatite Não- Alcoólica

A EHNA é uma forma grave de doença hepática gordurosa não-alcoólica caracterizada pelo acúmulo de gordura (esteatose), danos aos hepatócitos e inflamação. Pode estar associada a fibrose, cirrose e um risco aumentado de carcinoma hepatocelular, doença cardiovascular, doença renal crônica e morte.⁸⁹

A grande maioria dos pacientes são assintomáticos. Podem apresentar sintomas inespecíficos, como fraqueza, cansaço, desconforto ou dor na área do fígado. Sinais e sintomas de cirrose podem ser evidenciados.⁸⁹

A resistência à insulina é uma característica compartilhada do diabetes tipo 2 e da obesidade e é o principal fator patogênico da EHNA. O aumento da adiposidade, disfunção do tecido adiposo e resistência à insulina contribuem para o aumento dos níveis de ácidos graxos

livres e carboidratos, que colocam cargas lipotóxicas e metabólicas em excesso no fígado e, por fim, levam ao acúmulo de lipídios hepáticos, lesão celular, inflamação e fibrose. Até o momento, não há farmacoterapias aprovadas para o tratamento da EHNA e o manejo da doença é focado em intervenções no estilo de vida para estimular a perda de peso e o tratamento de doenças coexistentes.^{90,91}

A resistência insulínica na doença hepática gordurosa não alcoólica é predominantemente periférica, ocorrendo no tecido adiposo e no músculo esquelético, onde causa redução da absorção de glicose levando à hiperglicemia.^{90,91}

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente a doença hepática mais comum em todo o mundo, com uma taxa de prevalência global estimada de 24% a 25%. Devido às taxas de crescimento contínuo de obesidade adulta, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e tendências de envelhecimento da população, a doença hepática relacionada à DHGNA e a mortalidade provavelmente aumentarão em todo o mundo nas próximas décadas.⁹²

3 COMPROMETIMENTO MUSCULAR NA CIRROSE

Os exatos mecanismos que contribuem para a perda muscular na cirrose ainda não estão completamente identificados. Há degradação protéica na cirrose, com hiperamonemia, e perda muscular, o que dificulta a desintoxicação da amônia, e aumenta a encefalopatia com perdas cognitivas e motoras.^{74, 93} Compreender a fisiologia muscular e as anormalidades fisiológicas musculares, com seus mecanismos subjacentes, é necessário para proporcionar o desenvolvimento de intervenções que visem restaurar a integralidade morfo-funcional da massa muscular na cirrose.

3.1 Sarcopenia

O termo sarcopenia foi proposto em 1988 com o objetivo de caracterizar a perda de massa muscular, a partir de um processo fisiológico potencializado pelo envelhecimento.⁹⁴ Com o passar dos anos, percebeu-se que a sarcopenia é um processo multifatorial, que envolve não só a perda quantitativa de massa magra, mas também funcional. Além disso, o envelhecimento não é a única causa da doença. Assim, novas definições surgiram. Atualmente, a mais aceita é a estabelecida pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

(EWGSOP) que ²⁰, define a sarcopenia como “uma síndrome progressiva e generalizada de perda de musculatura esquelética e força muscular”.

A sarcopenia leva à desfechos desfavoráveis, incluindo aumento da morbimortalidade do paciente, ^{2, 13, 20-22} pois acarreta prejuízos na composição corporal, capacidade aeróbica e capacidade de produção de força e potência musculares, resultando em prejuízos na funcionalidade e qualidade de vida. ²³⁻²⁵

A sarcopenia faz parte de um processo fisiológico de envelhecimento, mesmo em idosos considerados saudáveis. No entanto, o processo sarcopênico é acelerado por doenças crônicas, ²⁶ e a sua influência na debilidade de pacientes idosos é de tal monta, que vem sendo reconhecida como a maior causa de mortalidade nessa população.²⁷ A associação envelhecimento com doenças crônicas e malignidade parece acelerar a perda da capacidade funcional e piorar o prognóstico nestes grupos.⁹⁵⁻⁹⁷ A sarcopenia primária é uma condição na qual a massa e a força do músculo esquelético ou função física diminuem com o envelhecimento, enquanto a sarcopenia secundária é definida como uma condição na qual a massa muscular esquelética e a força ou função física são prejudicadas pelas doenças subjacentes. ²⁰

As causas e sinalizadores responsáveis pela sarcopenia ainda não estão totalmente esclarecidos. Nos cirróticos, há muitas dúvidas pelos achados contraditórios. ⁹⁸ Evans, em 1997, sugeriu como importantes, o aumento da idade, processos inflamatórios e anabolismo,²⁵ entretanto, nesses pacientes, é fundamental a maior mobilização de amino-ácidos musculares para obtenção de energia,²⁶ com prejuízo na síntese proteica e dificuldade de renovação e reconstrução das proteínas musculares. ⁹⁸

A prevalência de sarcopenia em cirróticos flutua em torno de 70%, variando conforme a definição escolhida e o método diagnóstico, sendo fator independente de mortalidade, o que implica em pior evolução, mesmo após o transplante de fígado.^{10, 12-17}

3.1.1 Patogênese da Sarcopenia

A patogênese da sarcopenia é multifatorial, resulta de um desequilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas, onde estão implicadas anormalidades nutricionais, metabólicas e bioquímicas, que se acentuam nos cirróticos pela sua homeostase prejudicada, agravadas pela hiperamonemia, autofagia aumentada, atividade proteassomal, síntese protéica mais baixa e função mitocondrial prejudicada. Na cirrose, a energia celular está alterada, há menor

disponibilidade de substratos, alterações metabólicas e endocrinológicas (resistência à insulina, níveis circulantes de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina-1, corticosteróides e testosterona), liberação de citocinas, aumento de miostatina e diminuição de exercícios, que estão envolvidos na regulação da massa muscular, favorecem a atrofia das fibras glicolíticas de contração rápida do tipo II.⁹³

3.1.2 Diagnóstico da Sarcopenia

Os critérios diagnósticos da sarcopenia não são uniformes.

O EWGSOP²⁰ propôs que seu diagnóstico fosse feito pela combinação da avaliação da massa, da força e da performance musculares e recomendou o uso do questionário SARC-F. Trata-se de uma ferramenta de triagem para sarcopenia, cuja sigla, SARC-F, representa, mnemonicamente, cada um dos componentes abordados (*Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs e Falls*).⁹⁹

O *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) considera toda a perda de massa muscular como sarcopenia e, portanto, mantém sua definição original de “perda de massa muscular esquelética relacionada à idade mais perda de força muscular e / ou redução do desempenho físico”, sem referência à comorbidades. O grupo também recomenda o uso deste questionário além da medida da circunferência da panturrilha.¹⁰⁰

Por outro lado, a *European Association for the Study of the Liver* (EASL) recomenda que a sarcopenia seja avaliada por meio de tomografia computadorizada (TC) de abdome. Este parâmetro foi validado usando densitometria de emissão de raios-X de dupla energia, considerada o padrão áureo para diagnóstico de sarcopenia.¹³

Há divergência na literatura quanto ao melhor ponto de corte para o diagnóstico de sarcopenia em pacientes com cirrose, por meio da TC.¹⁰¹⁻¹⁰³ A sarcopenia, independente da função hepática, é um importante preditor de mortalidade pré- e pós TH^{12, 104-106} associada a uma maior taxa de infecção e maior tempo de internação,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ encefalopatia hepática,¹¹⁰ má qualidade de vida (QV)¹¹¹ e aumento dos custos de saúde.¹¹² Da mesma forma, está associada à baixa sobrevivência em pacientes com CHC.¹¹³ Assim, a avaliação da sarcopenia é fortemente recomendada conforme as Diretrizes de Prática Clínica para cirrose hepática revisadas e publicadas recentemente.¹¹⁴

As deteriorações relacionadas ao comprometimento muscular na cirrose ganharam atenção não só por serem preditores robustos independentes, mas por serem fatores potencialmente modificáveis de morbimortalidade na cirrose.^{115, 116}

3.1.3 Suplementação Para Sarcopenia

Para o tratamento da sarcopenia são propostos exercícios e terapias nutricionais. No entanto, é uma recomendação fraca de acordo com as Diretrizes de Prática Clínica para cirrose hepática de 2020.¹¹⁴

Apesar das fortes recomendações de grupos de consenso sobre terapias nutricionais para pacientes com cirrose, as evidências permanecem fracas e, embora alguns nutracêuticos e agentes farmacológicos promissores tenham sido estudados, ainda não há intervenção para sarcopenia que seja apoiada por grandes ensaios clínicos multicêntricos randomizados.^{14, 117}

Quatro ensaios clínicos randomizados (ECR's) relataram melhora na sarcopenia com exercícios de 8 a 14 semanas.^{35, 37, 38, 118} No Japão, foi relatado que exercícios combinados com terapia com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) melhoram a sarcopenia.^{39, 119}

Dado o conhecimento sobre sarcopenia no cirrótico várias intervenções nutricionais foram tentadas^{120, 121} Um recente estudo de Schmidt et al, mostrou que o exercício e terapia nutricional quando combinados, alcançaram melhores desfechos em pacientes cirróticos do que a terapia nutricional isolada, quando avaliados circunferência abdominal ($p < 0,049$), circunferência muscular do braço ($p < 0,001$) e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos ($p < 0,001$).¹²¹

O músculo esquelético é a principal reserva de proteína do corpo, e uma redução na massa muscular diminui o conteúdo proteico corporal. O aumento da ingestão de proteínas demonstrou ser seguro, bem tolerado e benéfico em pacientes com cirrose, mas os efeitos anabólicos de longo prazo, na massa e função musculares, ainda não estão bem estabelecidos.^{122, 123}

Dos aminoácidos essenciais, a leucina é o mais promissor, como intervenção para reverter a sarcopenia no envelhecimento.^{124, 125} Ela funciona como um ativador direto da síntese proteica crítica e reguladora da autofagia¹²⁶ além de estimular a liberação de insulina das células pancreáticas que funciona como um hormônio anabólico no músculo esquelético.¹²⁷ Finalmente, a leucina é um substrato de energia no músculo esquelético. No entanto, como

a administração de leucina estimula a síntese de proteína muscular, outros aminoácidos essenciais podem se tornar limitantes e precisam ser substituídos.¹²⁸ Os aminoácidos essenciais enriquecidos com leucina podem, portanto, ser considerados no tratamento de longo prazo da sarcopenia na cirrose.

O estágio da doença e a causa subjacente afetam a gravidade da desnutrição. A estratégia terapêutica poderia focar na redução da proteólise muscular, no início da doença, e promover a síntese de proteína muscular, posteriormente, uma vez que a perda muscular esteja estabelecida. Novas estratégias para reverter a caquexia, incluindo antagonistas da miostatina, são de interesse clínico, especialmente em função de dados recentes, que a miostatina pode desempenhar um papel crítico na sarcopenia cirrótica.^{129,130}

3.2 Fadiga

O Consenso Brasileiro de Fadiga define a fadiga como uma sensação subjetiva de cansaço, fraqueza ou perda de energia e descreve o sintoma como experiência subjetiva de cansaço que afeta indivíduos saudáveis e doentes.¹³¹ Pacientes com fadiga apresentam diminuição da capacidade oxidativa mitocondrial, que proporciona um persistente descondicionamento físico e caquexia, associados à perda de massa muscular.¹³² O déficit na capacidade funcional, na tolerância ao exercício físico e no desempenho físico estão presentes nos cirróticos, como um estado de fadiga crônico que pode dificultar ainda mais o desempenho desses pacientes em atividades simples do dia-a-dia. Pacientes com cirrose compensada podem apresentar um valor de consumo máximo de oxigênio até 70% menor do que pacientes sem a doença.¹³³

A fadiga é uma queixa freqüente dos pacientes com doença hepática¹³⁴ e pode ser incapacitante. Pode se manifestar através da diminuição do autocuidado, capacidade física, memória e concentração, falta de interesse e motivação nas atividades, fraqueza, irritabilidade, frustração, tristeza e angústia espiritual. Estas manifestações caracterizam a multidimensionalidade do sintoma.¹³¹ Estudos mostraram que a doença hepática avançada é capaz de provocar um nível de inaptidão física suficiente para gerar uma fadiga crônica, que pode persistir por anos mesmo após a realização do Transplante Hepático.¹³⁵⁻¹³⁷

A fisiopatologia da fadiga na cirrose é multifatorial e ainda mal compreendida, parece envolver alterações em neurotransmissões centrais, resultantes de sinalização entre cérebro e

fígado,¹³⁸ e o diagnóstico depende de interações biológicas, psicossociais e comportamentais.¹³⁹

A prevalência da fadiga depende de sua mensuração e definição, fatores por vezes controversos, pela grande divergência entre autores.¹⁴⁰ Estudo de Swain et al, 2006, mostrou prevalência de 65% a 85% em pacientes com colestase.¹³⁹ Nos pacientes com cirrose biliar primária, é considerado o pior sintoma em aproximadamente 50%, sendo incapacitante em 25%. Parece ser variável nos doentes com diferentes formas de doença hepática.¹³⁹

A avaliação de fadiga é uma tarefa desafiadora pela dificuldade da definição e diagnóstico do sintoma, avaliação multiprofissional, onde a subjetividade do sintoma e critérios não uniformes dificultam ainda mais este processo, o que torna a avaliação mais complexa.¹³⁸

A investigação sobre a etiologia e o tratamento da fadiga tem sido dificultadas pela escassez de medidas relevantes e reprodutíveis.¹⁴¹ Em pacientes com doenças hepáticas a avaliação da fadiga pode ser realizada através da Escala de Gravidade de Fadiga (EGF). Esta escala foi originalmente desenvolvida em 1989, com a finalidade de quantificar a intensidade da fadiga e suas implicações funcionais em indivíduos com esclerose múltipla, sendo amplamente citada em diversos estudos, e validada no Brasil, inclusive para aplicação em pacientes cirróticos.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Trata-se de um questionário de nove itens que mede a intensidade de fadiga e os seus efeitos sobre as atividades das pessoas e do seu estilo de vida, e utilizado em pacientes com variedade de desordens. Os itens são pontuados em uma escala tipo *Likert* de sete pontos, o um é “discordo totalmente” e o sete “concordo totalmente”; o escore total da EGF é determinado pelo cálculo da média dos pontos obtidos entre todos os itens; o escore igual ou maior a quatro indica fadiga severa. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade do sintoma. A EGF não requer treinamento especial para ser aplicada e o tempo de aplicação pode variar de 2 a 3 minutos. Este instrumento tem demonstrado sensibilidade na avaliação de diferentes aspectos em relação à gravidade e intensidade da fadiga. Apesar da importância da fadiga, por sua alta prevalência ou pelas conseqüências ocasionadas aos pacientes, ela nem sempre é valorizada pelos profissionais de saúde. Este fato pode ser explicado pelo entendimento incompleto e de sua base fisiológica, o desconhecimento das ferramentas para sua avaliação e a limitação do seu tratamento. O sintoma, muitas vezes, é imputado à somatização.¹³⁹

A terapêutica da fadiga é muito limitada, não existe uma terapia específica, farmacológica ou não, o que restringe a ação dos profissionais de saúde. Estimulantes do

sistema nervoso central parecem beneficiar alguns pacientes com fadiga central, sem relatos de uso em pacientes com doença hepática crônica. O diagnóstico da doença de base, e seu eventual tratamento, poderia beneficiar os pacientes com fadiga, secundária à doença hepática.¹³⁹

A compreensão de fisiopatologia da fadiga, através de experimentos futuros será, certamente, a chave de maior sucesso na terapêutica.

4 FORÇA E FUNÇÃO MUSCULAR

Segundo o ponto de vista da Física, força é a capacidade de um corpo alterar o seu estado de movimento ou de repouso, criando uma aceleração ou deformação do mesmo. No âmbito desportivo a força traduz a capacidade da musculatura em produzir tensão, ou seja, contração muscular.¹⁴⁶ Segundo Vermeil e Helland (1997)¹⁴⁷ a força "é a habilidade no combate ao adversário, na desaceleração e no alterar rapidamente de direcção, como um bloco entre o adversário e o contraste". Do ponto de vista fisiológico, a maior ou menor capacidade de produção de força estabelece uma relação direta com o número de pontes cruzadas de miosina que interaccionam com os filamentos de actina, com o número de sarcômeros, com o comprimento e o tipo de fibras musculares e com os fatores inibidores ou facilitadores da atividade muscular.¹⁴⁸

O declínio acelerado da força muscular, devido a alterações fisiológicas e/ou inatividade física, pode estar associado com condições crônicas relacionadas às doenças de base. Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica reduziram significativamente a força do músculo extensor do joelho, em comparação com controles da mesma idade.¹⁴⁹ As doenças hepáticas crônicas podem apresentar modificações na estrutura e na função do sistema neuromuscular, alterações que diminuem a efetividade na geração de força e na capacidade funcional muscular, na sua condição física geral, capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD) e, conseqüentemente, na sua QV.

Pacientes cirróticos possuem um aumento da taxa metabólica de repouso, prejuízo na síntese protéica muscular e má absorção intestinal de aminoácidos, com repercussões no metabolismo proteico muscular, redução de potência (força x tempo), força muscular, resistência à fadiga e alinhamento postural, com disfunção do movimento.¹⁵⁰

A função muscular compreende a capacidade do músculo em gerar e controlar o movimento, manter o controle postural, essenciais para minimizar eventuais perturbações do equilíbrio e evitar quedas.¹⁵⁰

4.1 Avaliação da Força Muscular Periférica

Para avaliar a função muscular de maneira confiável, alguns instrumentos foram desenvolvidos e têm sido amplamente utilizados para este fim. O dinamômetro isocinético é um destes instrumentos. É o padrão áureo para avaliar a funcionalidade muscular entre atletas e em pacientes engajadas em programas de reabilitação.¹⁵¹ O pico de torque (PT), um método preciso e altamente reprodutível, é o parâmetro de força isocinética mais estudado, recomendado para fins clínicos e de pesquisa,^{152, 153} e se refere à força muscular máxima produzida em um único ponto de contração.¹⁵⁴

A força muscular é fundamental para o funcionamento e a independência dos indivíduos e a medida de força muscular mais amplamente utilizada é aquela que mede a flexão e extensão do joelho, a força de preensão, e elas se correlacionam com a força muscular corporal total.¹⁵⁵ A geração de força em cirróticos foi avaliada pela mensuração do torque isocinético e isométrico, que se mostrou reduzida em diferentes grupos musculares, quando comparadas a indivíduos saudáveis.^{98, 156}

Andersen et al. (1998)¹⁵⁷, encontraram diminuição de 46% na capacidade de produção de força de extensores de joelho, em cirróticos. Os grupos musculares avaliados (extensores e flexores de quadril, joelho, tornozelo, ombro e punho) apresentaram diminuição na produção de força, quando comparados com indivíduos saudáveis, achados similares aos de Jones et al. (2012),¹³³ sem correlação com o estado da doença, através do Child-Turcotte-Pugh.

Aagaard et al. (2002),¹⁵⁸ encontraram uma redução de 41% da força isométrica de extensores de joelho e verificaram prejuízos na homeostase de eletrólitos no interior da fibra muscular de pacientes com cirrose.

Alvares-da-Silva et al. (2005),¹⁵⁹ encontraram correlação da força de preensão palmar e a predição do resultado clínico de pacientes com cirrose.

Tarter e colaboradores mediram o pico de força nos membros superiores e inferiores e descobriram que os cirróticos apresentaram produção de força concêntrica e excêntrica, 25% a 30% menor do que a dos indivíduos saudáveis.¹⁵⁶

4.2 Avaliação da Força Muscular Respiratória

Na mecânica respiratória, a relação entre força e pressão é complexa, de acordo com a American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ ERS),¹⁶⁰ e a geometria torácica desempenha um papel importante na eficiência da conversão de força em pressão. A caixa torácica mais rígida, resiste melhor à distorção e, portanto, permite mais pressão a ser produzida pelo diafragma, para um determinado nível de força. As pressões devem ser vistas como índices de "produção" do músculo respiratório global, e não como medidas diretas de suas "propriedades contráteis".¹⁶⁰

Para testar as propriedades dos músculos respiratórios, as pressões devem ser medidas durante as manobras voluntárias de inspiração e expiração, quando é testada a ação sinérgica de vários grupos musculares, e a pressão desenvolvida é específica para os músculos em contração.¹⁶⁰

A medição das pressões inspiratória máxima (Pimáx) e expiratória máxima (Pemáx), se faz através de um manovacuômetro, e é avaliada em centímetros de água (cmH₂O). A pressão medida durante essas manobras reflete a pressão desenvolvida pelos músculos respiratórios, somada à pressão passiva de recuo elástico do sistema respiratório, incluindo o pulmão e a parede torácica.¹⁶⁰

Uma diminuição na força muscular respiratória, determinada indiretamente por baixos valores da Pimáx e Pemáx, foi demonstrada por Augusto et al em 2008, em cirróticos Child-Turcotte-Pugh C.¹⁶¹ Em uma comparação da atividade elétrica, dos músculos reto-abdominais e do diafragma, e a força muscular respiratória, demonstrou uma diminuição da força muscular respiratória e uma tendência a ser significativa a diferença entre a raiz quadrática média do músculo reto abdominal dos hepatopatas, comparada aos saudáveis. A perda de massa muscular dos hepatopatas determina que eles façam mais força para vencer a mesma resistência muscular, e a conseqüente maior atividade elétrica nesse grupo.¹⁶² Oliveira da Silva e colaboradores, verificaram que hepatopatas apresentaram em média uma Pimáx e Pemáx de 100 cmH₂O, enquanto pacientes saudáveis, 120 cmH₂O.¹⁶³

5 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL

A capacidade funcional é definida como a capacidade do indivíduo em executar tarefas físicas, integrar-se socialmente, preservar suas atividades mentais e desempenhar as atividades de vida diária que proporcionem qualidade de vida.¹⁶⁴ A capacidade física prejudicada tem amplas implicações prognósticas na cirrose, principalmente na mortalidade.^{30, 165}

5.1 Teste de caminhada de 6 minutos

O Teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é uma adaptação do teste introduzido por Kenneth Cooper em 1968, com a finalidade de determinar a relação entre a aptidão física e o consumo máximo de oxigênio, durante a caminhada. No teste verifica-se a distância percorrida durante seis minutos, em terreno plano com o mínimo de 30 metros, e sob estímulo verbal do avaliador.¹⁶⁰

O teste foi preconizado para avaliar a capacidade funcional de indivíduos saudáveis, entretanto, é utilizado para avaliar a capacidade funcional de pacientes portadores de diversas doenças, pois é seguro, reprodutível, confiável, simples e fácil de realização e interpretação.¹⁶⁷ O TC6 é utilizado para avaliar o esforço submáximo, indicando a capacidade de realização de atividades de vida diária, podendo ser executado por idosos e pacientes em condições graves de saúde. Antes de iniciar a caminhada, com o paciente em repouso em ortostase, no ponto de partida, são verificadas a pressão arterial, as frequências cardíaca (FC) e respiratória em um minuto e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Durante o teste o paciente é monitorado pelo oxímetro de pulso, e o avaliador caminha um pouco atrás, estimulando-o verbalmente, a cada minuto transcorrido, para prosseguir a caminhada. No caso de se sentir cansado, pode diminuir o ritmo da caminhada, ou até mesmo parar, sendo que o cronômetro não para, até que se completem os seis minutos. No terceiro minuto do teste, a FC e a SpO₂ são novamente verificadas, e repetidas no sexto minuto. No início e no final do teste, a dispneia e o cansaço em membros inferiores são avaliados através da Escala de Esforço Subjetivo de Borg Modificada. Esta é uma escala que varia de 0 a 10 pontos, e o paciente escolhe qual a intensidade de sua dispnéia e de cansaço de membros inferiores, no momento da avaliação, O valor zero significa nenhuma, e o valor dez a máxima queixa. O paciente é estimulado a andar o mais rápido que puder. Posteriormente, é anotada a distância total percorrida, em metros.^{167,}

Além de prever mortalidade, o TC6 é uma excelente ferramenta para avaliar a capacidade aeróbia do paciente, risco de eventos adversos, prontidão e motivação para exercícios, função muscular, mobilidade e equilíbrio.¹¹² Medidas repetidas ao longo do tempo demonstram capacidade de resposta às mudanças com uma intervenção de exercício.

Um estudo comparando 45 indivíduos saudáveis, com 98 cirróticos, verificou que a distância média percorrida pelos controles saudáveis no TC6 (DTC6) era 115 metros mais longa do que a dos cirróticos ($p = 0,001$).¹⁶⁹

Diversos autores, Aagaard et al. (2003)¹⁷⁰, Jones et al (2012)¹³³, Galant et al. (2012)¹⁷¹, Faustini- Pereira et al. (2015)⁷⁸, verificaram que cirróticos tinham pior capacidade funcional, avaliada pelo TC6, quando comparados com pacientes não cirróticos (Hepatites B e C), sugerindo um déficit funcional progressivo nesses pacientes, conforme a gravidade da doença.

Faustini- Pereira et al. (2015)⁷⁸ demonstraram a relevância da força e funcionalidade nos cirróticos ao determinar que a DTC6 foi um importante preditor de mortalidade. A resistência aeróbia mais baixa, para a atividade medida pelo TC6, foi associada a pior prognóstico. Segundo os autores, indivíduos que caminharam uma distância menor que 410 metros apresentaram menor taxa de sobrevivência (55%) em comparação com aqueles que caminharam mais de 410 m (97%) ($p = 0,0001$; risco relativo = 4,21 [1,25-6,41, 95% IC]). Estudo mais recente corrobora este achado, com ponto de corte de 401,8 metros no TC6 como preditor de risco aumentado de descompensação clínica em pacientes cirróticos estáveis.¹⁷² A cada 100 metros de redução na DTC6 há cerca de 50% a mais na mortalidade na lista de espera para o transplante hepático, independente da gravidade da doença hepática.^{172, 173} Os autores mostraram que pacientes cirróticos em acompanhamento ambulatorial apresentavam uma condição funcional, capacidade de exercício e força muscular respiratória abaixo do predito para seu gênero e idade, e constataram a presença de SHP entre 10% a 30% dos cirróticos em lista de espera do TH. Nesse grupo, a alteração nas trocas gasosas, contribuiu para maior inatividade física e piora da condição funcional e qualidade de vida.⁷⁸

6 ATIVIDADE FÍSICA NA CIRROSE

A remoção de amônia circulante é reduzida na insuficiência hepática, e o músculo é uma via alternativa de desintoxicação da amônia, prejudicada pela sarcopenia.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ O exercício

físico aumenta ou mantém a força e a massa muscular, melhora o sistema cardiovascular e o metabolismo da glicose, mantém o peso,^{38, 177} causa hipertrofia músculo-esquelética e aumenta a remoção de amônia, reduzindo o risco de encefalopatia hepática.¹⁷⁶ O exercício limita a inflamação sistêmica na cirrose,^{178, 179} diminui a degradação e possibilita a síntese de proteínas musculares.

A maioria dos pacientes com cirrose, especialmente aqueles em lista de espera para transplante, são sedentários,¹⁷⁹ e esta inatividade pode torná-los intransplantáveis. A alta prevalência de inatividade física na cirrose, combina-se com o envelhecimento, desnutrição, diminuição da síntese de proteínas hepáticas, hipermetabolismo, aumento de citocinas inflamatórias, hiperamonemia e baixos níveis de testosterona. O descondicionamento muscular resulta na redução de reserva cardiovascular, fragilidade física, sarcopenia, diminuição da força e da qualidade de vida.^{19, 180-183}

A função física pode ser uma medida de risco melhor do que a da massa muscular, fato evidenciado na população geral, onde a força do quadríceps é preditor de mortalidade mais poderoso do que o da área muscular.^{184, 185}

A adesão dos cirróticos em estudos planejados para avaliar o benefício do exercício é muito baixa,¹⁸⁶ e os que conseguem aderir ao regime de exercícios recomendado, apresentam uma tendência para a melhoria da composição corporal.

Exercícios em cirróticos são estudados desde a década de 1980. Ritland et al em 1983,¹⁸⁷ e Campillo et al em 1990,¹⁸⁸ estudaram a tolerância de cirróticos ao exercício aeróbico e recomendaram a sua realização, sem nenhum efeito adverso. Garcia-Pagan et al em 1996,¹⁸⁹ investigaram alterações hemodinâmicas e humorais causadas pelos exercícios com carga e sua repercussão na hemodinâmica portal e sistêmica em cirróticos. O estudo tem limitações metodológicas, mas os autores concluíram que o exercício de força moderado aumenta a pressão portal e pode, portanto, aumentar o risco de sangramento de varizes esofágicas, determinando receio de complicações durante atividade física e escassez de novos trabalhos. Um ECR com 25 cirróticos verificou que o exercício físico moderado, combinado com propranolol versus placebo, aumentou o gradiente de pressão venosa hepática e diminuiu o fluxo sanguíneo hepático.¹⁹⁰

Teoricamente, no cirrótico, a redistribuição do sangue dos órgãos esplâncnicos para a circulação central poderia limitar o fornecimento de sangue aos músculos esqueléticos e ao cérebro durante o exercício. No entanto, um estudo que avaliou o ciclo incremental até a

exaustão, descobriu que a redistribuição do sangue dos órgãos esplâncnicos não limitava o fluxo sanguíneo para os músculos ou o cérebro.¹⁹⁰⁻¹⁹²

6.1 Adaptação muscular

O músculo esquelético é capaz de se adaptar e responder de acordo com o estímulo que recebe. As adaptações neuromusculares são influenciadas por fatores como o histórico de atividade física, biotipo, idade, gênero, raça e fatores cineantropomórficos. A presença de uma doença crônica adiciona particularidades à plasticidade do sistema neuromuscular.¹⁹³

As principais adaptações morfológicas encontradas no músculo esquelético são o aumento na Área de Secção Transversa (AST), espessura muscular, conteúdo de material contrátil, além de provocar mudanças no ângulo de penação e na porcentagem do tipo de fibras.¹⁹⁴ A morfologia muscular é afetada pelas mudanças nos tipos de fibras musculares predominantes, e, fisiologicamente, há uma tendência ao aumento do número de fibras mais econômicas, porém rápidas e hipertrofiáveis perante a diminuição de fibras fadigáveis. Desta forma, o músculo é capaz de apresentar maior capacidade metabólica, além de se tornar mais resistente à fadiga.¹⁹⁵ Assim, o treinamento resistido gera diversas adaptações na morfologia muscular que favorecem a produção de força e a qualidade muscular.

6.2 Treinamento Físico em Pacientes com Cirrose

O treinamento se diferencia da atividade física por ser planejado e executado repetidamente por um período de tempo, objetivando melhorar a aptidão, o desempenho e a saúde.¹⁹⁶

Para destacar os vários aspectos a serem considerados no desenvolvimento de um plano de treinamento físico, o American College of Sports Medicine (ACSM) utiliza o princípio FITT-VP (Frequência: com que frequência o exercício é feito a cada semana; Intensidade: quão difícil é o exercício; Tempo: qual é a duração do exercício; Tipo: qual é o modo de exercício; Volume: qual é a quantidade total de exercício e Progressão: como o programa é avançado)¹⁹⁷.¹⁹⁸ Este princípio é aplicado a cada componente de um programa completo de exercícios, incluindo treinamento aeróbico, de resistência, flexibilidade e exercício neuromotor. Dentro deste quadro de referência, uma prescrição de exercício deve ser individualizada levando em

consideração o estado de saúde (incluindo condições clínicas), capacidade física, idade, respostas ao treinamento e objetivos individuais ¹⁹⁷

Um programa de exercícios para pacientes com doença crônica deve iniciar devagar, progredir lentamente e alertar para os sintomas. Para eles, os programas de exercícios são geralmente estruturados para incluir um aquecimento e exercícios aeróbicos seguidos de exercícios de resistência. ¹⁹⁹

Tandon et al, 2018, apresentaram um processo de prescrição de exercícios de três etapas: triagem (para minimizar eventos adversos relacionados ao exercício), avaliação da capacidade física inicial e programação de exercícios com monitoramento subsequente. Os autores afirmam que o programa de exercícios deve ser realizado por profissionais certificados para treinamento de resistência, flexibilidade e equilíbrio. ²⁰⁰

Ainda são poucos os estudos encontrados que abordam exercício físico especificamente em pacientes cirróticos. Os treinamentos aeróbicos e resistidos têm sido citados como modalidades eficientes no combate aos prejuízos em diferentes populações, visto a gama de adaptações musculares e neurais que podem ser alcançadas frente à instalação do processo crônico de treinamento. ²⁰¹

6.3 Exercício Aeróbico na Cirrose

O exercício físico demonstrou melhorar a força muscular e a capacidade funcional em idosos frágeis, bem como aumentar a capacidade funcional em populações com doenças crônicas. ^{202,203} Na população em geral, o exercício aeróbico mostrou melhorar a aptidão cardiorrespiratória, reduzindo a mortalidade por todas as causas. ²⁰⁴

Os efeitos do exercício em pacientes cirróticos são pouco estudados, porém, recentemente, o tema tem rendido mais publicações, muitos com fragilidade metodológica, insuficientes para elaborar um protocolo de atividade física específica para esta população.

Román et al em 2016 ³⁷ verificaram o desempenho de cirróticos em testes funcionais, após treino aeróbico durante 12 semanas, e encontraram efeitos positivos no teste *time up and go*, no percentual de massa muscular e diminuição no risco de quedas.

Outro ensaio clínico realizado por Kruger et al em 2018, em cirróticos, avaliou a segurança e eficácia de 8 semanas de treino aeróbico domiciliar, no pico de consumo de oxigênio

(VO₂), DTC6, massa muscular e QV. O treino incluiu três exercícios de 30 a 60 minutos, 3 vezes por semana, e mostrou aumento no VO₂ pico e TC6.³⁵

Em 2019, Williams et al, mostraram em cirróticos aguardando o TH, ser viável e seguro um programa de exercícios domiciliares de 12 semanas, 2 vezes por semana, que incluía metas de passo diário médio e exercícios resistidos.²⁰⁵

Chen e colaboradores em um ensaio clínico randomizado piloto, avaliou os benefícios de programa de atividade física domiciliar por 12 semanas, com exercícios de baixa intensidade, em pacientes com doença hepática avançada, e mostrou melhora na contagem de passos diários e TC6 em comparação ao grupo controle.³⁶

Nishida Y et al, avaliaram em cirróticos, exercícios aeróbicos domiciliares realizados por 12 meses com suplementação de aminoácidos, na melhora da capacidade aeróbica, gordura ectópica no fígado e músculos e controle glicêmico, e encontraram aumento da capacidade aeróbia e melhora do controle glicêmico, sem alterações no peso corporal.³⁹

6.4 Exercício Resistido na Cirrose

O treinamento de força muscular é uma modalidade importante no combate à sarcopenia e melhora na funcionalidade dos cirróticos, e os exercícios de força podem reduzir complicações secundárias da doença, como a encefalopatia.^{177,206} Há, entretanto, necessidade de aprofundar avaliações para adequar a carga, intensidade e demais variáveis relacionadas a este tipo de exercício.²⁰⁶

Em 1996, Garcia-Pagan et al,¹⁸⁹ investigaram alterações hemodinâmicas e humorais causadas pelos exercícios de força e sua repercussão na hemodinâmica portal e sistêmica em cirróticos. O estudo tem limitações metodológicas, mas os autores concluíram que o exercício resistido moderado aumenta a pressão portal e pode, portanto, aumentar o risco de sangramento de varizes esofágicas, determinando receio de complicações durante atividade física e, conseqüentemente, escassez de novos trabalhos.

Wallen et al, mais recentemente, verificaram a viabilidade de um treino aeróbico e resistido, parcialmente supervisionado, de 8 semanas, na melhora da aptidão física, em pacientes pré TH. Avaliaram a aptidão cardiorrespiratória, capacidade de exercício, força muscular e QV e não obtiveram qualquer achado significativo.²⁰⁷

Recentemente em 2020, Morkane et al avaliaram pacientes na lista de espera para TH. Foram realizadas sessões de exercícios aeróbicos supervisionados de 40 minutos, três vezes por semana, durante 6 semanas, de intensidade moderada e severa, e houve aumento da força muscular, do VO₂ pico, no grupo de exercício.³² Resultados semelhantes foram encontrados por Debette-Gratien et al em 2015, quando avaliaram a aplicação de um programa de atividade física, com exercício aeróbico e de força, sobre a capacidade aeróbica, QV, TC6 e força muscular, com melhora em todos as variáveis.³³

Mais recentemente em 2019, Aamann e colaboradores analisaram o efeito de 12 semanas de treinamento de força sobre os ganhos de força e massa muscular, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes portadores de cirrose. Os autores reportaram aumento na área de secção transversa do quadríceps e na força muscular, além de efeitos positivos no TC6 e QV.³⁴ Há tendência de benefício aos cirróticos submetidos a programas de exercícios físicos, sem ficar estabelecido o “treinamento ideal”, quanto à intensidade, carga, repetições e demais parâmetros. O melhor tipo de exercício para esses pacientes ainda não está definido. No entanto, um estudo de Hasten et al mostrou que exercícios de força aumentaram a síntese de proteína muscular em pacientes com cirrose.⁴⁰

Wu et al. (2011), verificaram de forma transversal que raramente pacientes cirróticos participam de programas de exercício físico de moderada a alta intensidade, e o principal fator limitante é o alto índice de fadiga. A fadiga, nestes pacientes, é observada até mesmo para realização das AVD's, e pode ser um obstáculo na proposta de outras intervenções, prejudicando realização de pesquisas na área.²⁰⁸

Fadiga e comportamento sedentário são onipresentes na cirrose. Barreiras adicionais ao exercício incluem a escassez de equipes multidisciplinares e/ou programas de reabilitação,^{209,}²¹⁰ internações hospitalares não planejadas que podem desencadear ou acelerar o declínio físico,^{209, 211} custo e acessibilidade deste tipo de intervenção, nutrição supervisionada, programação de exercícios,²¹² depressão, ansiedade e medo de quedas,^{213, 214} desconhecimento dos benefícios do exercício físico em relação à morbimortalidade, exclusão do transplante, qualidade de vida e manejo dos sintomas.

6.5 Segurança Para Iniciar Exercício no Paciente Cirrótico

Pesquisas sobre os benefícios da atividade física em cirróticos estão em estágio inicial, com preocupações em relação à segurança do exercício nesses pacientes, potencialmente impedindo seu progresso ¹¹⁷

O Consenso de Baveno VI de 2015 ²¹⁵ recomenda o rastreamento de varizes em todos os pacientes com cirrose com pontuação de Fibroscan ≥ 20 kPa ou contagem de plaquetas $\leq 150.000/\mu\text{l}$. Se forem observadas varizes de alto risco ou se o paciente tiver sangramento anterior por varizes, a profilaxia primária ou secundária das varizes deve ser realizada antes da prescrição de exercícios. ²¹⁶ A atividade física de baixa intensidade não tem contra-indicação absoluta. No entanto, ascite volumosa, edema e encefalopatia hepática (HE), podem afetar a adesão, tolerância e eficácia do programa de exercícios. ¹³³

As diretrizes do ACSM, recomendam que qualquer história do paciente ou sintomas sugestivos de doença cardiovascular, metabólica ou renal, devam solicitar encaminhamento médico para um programa de exercícios ²¹⁷

O exercício regular pode reduzir a hipertensão portal crônica, mas, no cenário agudo, o exercício induz a aumentos na pressão portal, em intensidades de 30–50% dos níveis de esforço máximo. ¹⁸⁹ Esse aumento demonstrou ser atenuado pelo uso de betabloqueadores não seletivos, e induz a uma diminuição do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) durante o exercício em pacientes com cirrose. ¹⁹⁰

Román et al. (2014), avaliaram a eficácia e segurança de um programa de exercícios associado à suplementação de leucina, sobre a capacidade física, massa muscular e QV em cirróticos com cirrose Child-Turcotte-Pugh A e B, e com profilaxia primária para prevenção e controle de varizes esofágicas. O estudo não encontrou complicações induzidas pelo exercício e os pacientes obtiveram melhora funcional e de qualidade de vida. ¹⁷⁷ Resultados semelhantes foram encontrados por Zenith *et al*, após 8 semanas de exercício aeróbico com pacientes cirróticos Child-Turcotte-Pugh A e B. ³⁸

6.6 Impacto do Exercício na Qualidade de Vida

Alguns estudos investigaram o efeito do exercício na qualidade de vida relacionada à saúde e mostraram resultados positivos, ^{34, 36, 38, 205} incluindo melhorias nos domínios de saúde geral, vitalidade, saúde mental e função social do SF-36. ^{33, 34, 37}

A melhora foi particularmente evidente em pacientes que alcançaram um grau clinicamente relevante de perda de peso. Williams *et al.* ²⁰⁵ mostraram uma melhora de 17,5% na QV e Pattullo *et al.* demonstraram uma diminuição de 26,5 pontos na Escala de Impacto da Fadiga e uma melhora de 4 pontos na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg. ²¹⁸

O treinamento de força gera adaptações quanto ao desempenho funcional, níveis de força e taxa de produção de força, e proporciona melhora na qualidade de vida de idosos. ²¹⁹⁻²²¹ Apesar desse tipo de treinamento ser citado como uma forte possibilidade de intervenção para pacientes com cirrose ²⁰⁶, poucos estudos bem estruturados metodologicamente abordam especificamente exercício em cirróticos.

7 JUSTIFICATIVA

Dada a importância do exercício físico e o potencial benefício nas medidas de desfechos funcionais bem como prognóstico, e da necessidade de um protocolo de reabilitação física para esta população, justifica-se a realização deste estudo. Estes pacientes seriam estimulados para a prática da atividade física o que provavelmente impactaria de forma positiva na sua condição física e funcional, na fadiga e na qualidade de vida, de forma segura.

8 OBJETIVOS

8.1 Objetivo geral

Verificar os efeitos do exercício aeróbico presencial *versus* domiciliar nas variáveis fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com cirrose compensada.

8.2 Objetivos específicos

Avaliar antes, durante e após programa de exercícios aeróbicos:

- A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos;

- As pressões inspiratória e expiratória máximas;
- O pico de torque de quadríceps;
- A fadiga;
- A qualidade de vida.

9 METODOLOGIA

Esse estudo foi realizado de acordo com as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).²²²

9.1 Delineamento do Estudo

Este estudo é um ensaio clínico experimental randomizado controlado, paralelo, aberto, de 2 braços.

9.2 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Complexo Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) (números 3805918 e 3938979, respectivamente) e foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec) sob número RBR-3gtcvjU111112367585. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1).

9.3 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Gastroenterologia da Policlínica Santa Clara da ISCMPA e no Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA.

9.4 População e amostra

A população alvo do estudo foram pacientes cirróticos, com a doença compensada, em acompanhamento no Ambulatório de Gastroenterologia da Policlínica Santa Clara da ISCMPA.

Os pacientes foram selecionados por conveniência, de forma não probabilística, pelo acesso à lista de pacientes do Ambulatório citado, disponibilizada através da secretária responsável.

9.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes cirróticos adultos, de 18 a 75 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico médico de cirrose de qualquer etiologia, em acompanhamento multidisciplinar no Ambulatório de Gastroenterologia da Policlínica Santa Clara– ISCMPA, que aceitaram participar da pesquisa.

9.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo cirróticos com descompensação da doença hepática, caracterizada pela Classe C do *score* Child-Turcotte-Pugh, com manifestações de hipertensão portal, (esplenomegalia, varizes esofágicas grau III, aumento de veia porta ou circulação colateral), com internação hospitalar nos últimos três meses, doenças neuromusculares ou alterações ortopédicas que comprometessem a realização dos testes ou exercícios físicos, ou com contra- indicações para os mesmos. Para minimizar risco de viés, pacientes com suplementação alimentar com aminoácidos também foram excluídos.

9.5 Randomização

Os pacientes foram estratificados e randomizados através do programa Microsoft Excel[®], pelos pesquisadores, em dois grupos: Grupo Presencial (GP), que realizou o protocolo de reabilitação física com acompanhamento presencial supervisionado na UFCSPA; e Grupo Domiciliar (GD), que foi orientado a realizar o mesmo protocolo de reabilitação física, porém em domicílio, sem supervisão diária.

9.6 Cegamento

Um pesquisador treinado (P1) realizou todas as avaliações dos pacientes de ambos os grupos, e um segundo pesquisador treinado (P2) supervisionou a atividade física no GP e forneceu orientações ao GD. As avaliações e a intervenção presencial foram realizadas no

mesmo laboratório. Assim, o cegamento só foi possível para o profissional que realizou a análise estatística.

9.7 Variáveis estudadas

Após a assinatura do TCLE, os pacientes foram avaliados quanto a fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida.

9.7.1 *Fadiga*

A Fadiga foi avaliada através da EGF, conforme ANEXO 3, validada no Brasil e testada em cirróticos, este questionário de nove itens, que aborda situações cotidianas, correlaciona aspectos sociais do indivíduo e quantifica, através de um escore, a intensidade da fadiga. Os itens são pontuados em uma escala tipo *Likert*, de sete pontos, onde 1 é “discordo totalmente” e 7 “concordo totalmente”, e a pontuação mínima é 9 e a máxima é 63. O escore total é obtido pela média da soma dos itens, e escore igual ou maior que 4 indica fadiga severa. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade do sintoma. ¹⁴³⁻¹⁴⁵

9.7.2 *Força muscular respiratória*

A avaliação da força muscular respiratória foi realizada conforme preconizado pela *American Thoracic Society* (ATS). ¹⁶⁰ Para mensurar a força dos músculos respiratórios foi utilizado um manuvacuômetro digital MVD 500 da marca Globalmed[®], com orifício de fuga de 2mm, previamente calibrado antes de cada avaliação. Os pacientes foram posicionados em uma cadeira com encosto. Para avaliação da P_{máx}, foi solicitado ao paciente que realizasse uma expiração máxima, até o volume residual, e após o posicionamento adequado do equipamento na boca, que realizasse uma inspiração forçada máxima. Para avaliar a P_{emáx}, foi solicitado ao paciente que iniciasse a manobra a partir da capacidade pulmonar total, seguida por uma expiração forçada máxima.

Para a realização das manobras o equipamento foi adequadamente posicionado na boca do paciente para não existir falha no teste. Foi utilizada uma presilha nasal para evitar o escape aéreo. Foi solicitada a sustentação da manobra por pelo menos um segundo, e um tempo total da mesma de no mínimo dois segundos, onde verificou-se a pressão de pico. Os resultados

foram obtidos após a realização de cinco manobras, com intervalo de um minuto entre elas, obtendo-se no mínimo três medidas aceitáveis, ou seja, que os resultados não apresentassem divergência maior de 10%. Registrou-se a pressão mais elevada em cmH₂O.

9.7.3 *Força muscular periférica*

Foram utilizados valores de PT gerados pelos músculos extensores do joelho, em condições isocinéticas, para verificação dos efeitos da cirrose sobre a força e funcionalidade muscular. Após um breve aquecimento, os pacientes foram posicionados no dinamômetro Biodex System 3 Isokinetic Dynamometer com o software Biodex Advantage versão 3.0 (Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, New York, USA), localizado no Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA. Os pacientes foram avaliados na posição sentada, com flexão de quadril a 90°, estabilização torácica, pélvica, e na coxa dominante, associados à correção da gravidade. O tornozelo do membro dominante foi fixado para realização do teste. A cadeira foi alinhada a 85° e o eixo de rotação do aparelho foi alinhado com o epicôndilo lateral do fêmur, e a almofada da alavanca foi posicionada três centímetros acima do maléolo lateral e a amplitude de movimento testada foi limitada a 85° a partir do ângulo de flexão de 90° do joelho. As medidas foram coletadas para o membro inferior dominante. Foram realizadas contrações concêntricas com velocidades angulares constantes e pré-determinadas; cinco repetições foram realizadas a 60°/s para avaliação do PT por peso corporal. Durante o teste, os pacientes executaram os movimentos simultaneamente ao comando verbal do avaliador. Apenas a contração concêntrica do extensor do joelho foi avaliada para prevenir possível agravamento da hipertensão portal.

O PT isocinético foi avaliado em Newton/Metros (Nm) e o PT por peso corporal foi avaliado a uma velocidade de 60°/segundos. Foi utilizado como resultado o maior valor de PT obtido após cinco repetições.

9.7.4 *Condição funcional*

A avaliação da condição funcional foi realizada através do TC6 em corredor reto, plano, com trinta metros de comprimento, sem nenhum obstáculo, conforme preconizado pela ATS.¹⁶⁶ Antes de iniciar o teste todos os pacientes foram instruídos pelo avaliador, e durante o teste, receberam estímulo verbal padronizado a cada minuto de caminhada, para que percorressem a

maior distância possível. No final do teste foi mensurada a distância percorrida. Os pacientes foram monitorados através da frequência respiratória, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio, utilizando um oxímetro Nonin (9500, Estados Unidos), e a sensação de dispnéia e de fadiga nos membros inferiores através da escala de Borg modificada (escala 0-10) –ANEXO 4. Todas as variáveis, exceto a distância percorrida, foram coletadas antes e após o término do teste.

9.7.5 *Qualidade de vida*

Para avaliar a qualidade de vida dos pacientes foi aplicado o SF-36 (*Medical Outcomes Study, Short Form- 36 Health Survey*) (ANEXO 5), que é uma medida genérica do estado de saúde, e inclui 36 itens definidos em oito dimensões: função física; dor corporal; saúde geral; vitalidade; função social; limitações devido à saúde emocional; limitações devido a fatores físicos; saúde mental. Os escores de cada domínio variam entre zero e 100, com zero representando o pior resultado e cem representando o estado de saúde perfeito.

9.8 Protocolo de Reabilitação Presencial

Após a assinatura do TCLE, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA, onde foi preenchida uma ficha de avaliação. O P1, na sequência, avaliou a força muscular respiratória e periférica, a capacidade funcional, a QV e a fadiga. Na sessão seguinte, com o P2, iniciaram o protocolo de reabilitação, supervisionado, duas vezes por semana, durante 12 semanas. A cada 4 semanas, os pacientes foram reavaliados pelo P1. A primeira sessão consistiu em cinco minutos de aquecimento, seguida de 30 minutos de caminhada em esteira, em velocidade conforme tolerância, verificada pela escala de Borg.²²³ Posteriormente, foram acrescentados dois minutos de caminhada, a cada sessão, até que atingissem 50 minutos de exercício, tempo mantido até o final das 12 semanas de reabilitação.

9.9 Protocolo de Reabilitação Domiciliar

Após a assinatura do TCLE, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Fisioterapia da UFCSPA, onde foi preenchida uma ficha de avaliação, elaborada pelos pesquisadores, com as características demográficas (idade, sexo, cor e escolaridade) e clínicas (doenças crônicas, internações, exames laboratoriais). O P1, na sequência, avaliou a força

muscular respiratória e periférica, a capacidade funcional, a QV e a fadiga. Após, o P2 entregou uma folha impressa com instruções e orientações para a realização de alongamentos e caminhadas (ANEXO 6), em terreno plano, duas vezes na semana, por 12 semanas, de caminhada com início de 30 minutos, acrescentando-se 2 minutos no tempo de caminhada a cada dia que a mesma era realizada, até o limite de 50 minutos. A cada 4 semanas, eles foram reavaliados presencialmente pelo P1, e neste momento eventuais dúvidas e dificuldades eram esclarecidas e sanadas. Os pacientes foram orientados a interromper o exercício na ocorrência de sintomas, como mal-estar, arritmias, tontura, falta de ar e a procurar o médico tão logo quanto possível.

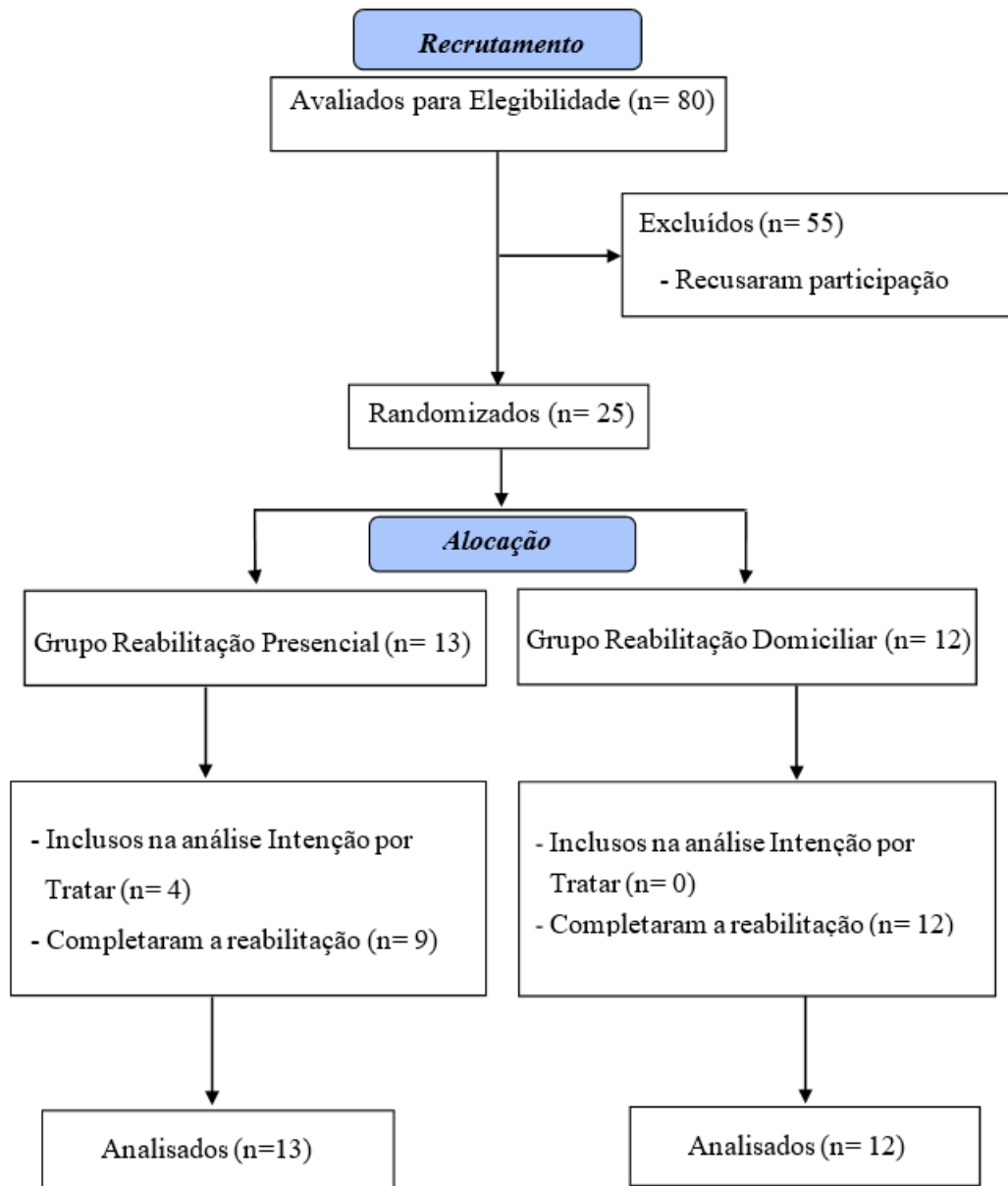
9.10 Análise dos dados

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as categóricas por frequências absolutas e relativas. A comparação de médias foi realizada pelo teste *t-student*. A comparação de proporções foi realizada pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. A comparação intra e intergrupos simultaneamente foi realizada pelo modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) complementado pelo teste *Least Significant Difference* (LSD). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0.

10 RESULTADOS

A coleta de dados e o recrutamento dos participantes deste estudo ocorreram no período de 2020 a 2021. A Figura 1 apresenta o fluxo dos pacientes no estudo de acordo com as normas do CONSORT.

Figura 1: Diagrama do fluxo dos participantes do estudo conforme CONSORT.



A Tabela 1 apresenta a análise descritiva das características demográficas dos pacientes analisados no estudo.

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Variáveis	Presencial (n=13)	Domicílio (n=12)	p
Idade (anos) – média ± DP	56,5 ± 8,8	58,7 ± 7,7	0,512
Gênero – n(%)			0,859
Masculino	8 (61,5)	6 (50,0)	
Feminino	5 (38,5)	6 (50,0)	
IMC (kg/m ²) – média ± DP	28,4 ± 4,9	27,8 ± 3,9	0,730
Anos de estudo – média ± DP	7,8 ± 3,3	6,9 ± 2,5	0,481
Etiologia– n(%)			0,301
VHC	5 (38,5)	7 (58,3)	
Álcool	2 (15,4)	0 (0,0)	
CHC	1 (7,7)	0 (0,0)	
EHNA	2 (15,4)	1 (8,3)	
Deficiência de Alfa1	1 (7,7)	0 (0,0)	
CBP	1 (7,7)	0 (0,0)	
VHC + CHC	0 (0,0)	1 (8,3)	
VHC + Álcool	0 (0,0)	1 (8,3)	
VHC+ CHC+ Álcool	0 (0,0)	2 (16,7)	
VHB + Álcool	1 (7,7)	0 (0,0)	
MELD – média ± DP	11,0 ± 4,2	12,3 ± 4,4	0,446
CHILD – n(%)			0,593
A	12 (92,3)	10 (83,3)	
B	1 (7,7)	2 (16,7)	
Atividade física – n(%)			1,000
Sim	3 (23,1)	3 (25,0)	
Não	10 (76,9)	9 (75,0)	

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; VHC: vírus hepatite C; CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatite não alcoólica; CBP: cirrose biliar primária; VHB: vírus hepatite B; MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*.

O comportamento das variáveis Fadiga, Pi e Pemáx, TC6 e PT de Extensão entre os grupos ao longo das 12 semanas do programa de reabilitação está demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação da Fadiga, Pimax, Pemax e Pico de Torque intra e intergrupos.

Variáveis	Presencial	Domicílio	p
	(n=13)	(n=12)	
	Média ± EP	Média ± EP	
Fadiga			
Pré	3,43 ± 0,29 ^d	3,76 ± 0,44 ^a	0,529
4 ^a semana	2,69 ± 0,27 ^c	3,73 ± 0,49 ^a	0,063
8 ^a semana	1,97 ± 0,24 ^b	3,80 ± 0,48 ^a	0,001
12 ^a semana	1,56 ± 0,19 ^a	3,86 ± 0,44 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	-1,86 (-2,42 a -1,31)	0,10 (-0,36 a 0,56)	<0,001
Pimáx			
Pré	-72,9 ± 6,0 ^a	-53,7 ± 6,2 ^a	0,026
4 ^a semana	-76,0 ± 7,4 ^a	-58,5 ± 6,2 ^a	0,072
8 ^a semana	-88,6 ± 6,3 ^b	-55,5 ± 6,3 ^a	<0,001
12 ^a semana	-95,9 ± 5,2 ^c	-56,2 ± 5,3 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	-23,0 (16,8 a 29,1)	-2,5 (-3,5 a 8,5)	<0,001
Pemáx			
Pré	108,8 ± 6,7 ^a	88,8 ± 7,8 ^a	0,052
4 ^a semana	118,6 ± 8,9 ^b	88,4 ± 7,2 ^a	0,008
8 ^a semana	125,9 ± 8,2 ^c	87,1 ± 6,5 ^a	<0,001
12 ^a semana	137,3 ± 8,1 ^d	88,2 ± 5,7 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	28,5 (20,8 a 36,2)	-0,65 (-10,3 a 9,0)	<0,001
TC6 min			
Pré	457,2 ± 18,9 ^a	389,2 ± 13,9 ^a	0,004
4 ^a semana	503,0 ± 17,7 ^b	411,8 ± 15,1 ^b	<0,001
8 ^a semana	539,2 ± 15,2 ^c	407,7 ± 15,4 ^b	<0,001
12 ^a semana	555,0 ± 15,3 ^d	400,9 ± 14,7 ^{ab}	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	97,8 (63,8 a 131,9)	11,7 (-1,3 a 24,7)	<0,001
PT de Extensão			
Pré	126,3 ± 11,9 ^a	106,7 ± 12,0 ^a	0,246
4 ^a semana	154,9 ± 14,4 ^b	106,7 ± 10,7 ^a	0,007
8 ^a semana	159,5 ± 15,6 ^b	107,7 ± 12,9 ^a	0,010
12 ^a semana	167,3 ± 16,6 ^c	105,7 ± 12,8 ^a	0,003
Diferença Pré-12 ^a semana	41,0 (21,8 a 60,2)	-1,03 (-8,78 a 6,72)	<0,001

^{a,b,c,d} Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 5% de significância. EP: Erro padrão; Pimáx: Pressão inspiratória máxima; Pemáx: pressão expiratória máxima; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; PT: Pico de torque.

Em relação à Fadiga, na comparação intragrupo, o GP apresentou redução significativa a cada momento avaliado. No GD, não houve diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo. Na avaliação intergrupos, o GP apresentou valores significativamente mais baixos a

partir da oitava semana e reduziu 1,86 pontos, em média, durante o período total de acompanhamento. Comportamento contrário apresentou o GD, que aumentou 0,10 pontos, em média, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Quando analisada a Pimáx, na comparação intragrupo, no GP houve aumento significativo a partir da 8ª semana. No GD, não houve mudança significativa ao longo do tempo. Na comparação intergrupos, o GP apresentou valores significativamente mais altos a partir da 8ª semana. Durante os 3 meses de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 23 cmH₂O e o grupo domiciliar, 2,5 cmH₂O, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A Pemáx quando analisada na comparação intragrupo, no GP houve aumento significativo a cada momento avaliado. Já o GD, não mostrou mudança significativa ao longo do tempo. Na avaliação intergrupos, o GP apresentou valores significativamente mais altos a partir da quarta semana. Durante os meses de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 28,5 cmH₂O e o GD reduziu, em média, 0,65 cmH₂O, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Em relação a DTC6, na comparação intragrupo, no GP houve aumento significativo a cada momento avaliado. No GD, houve aumento significativo na 4ª semana, mantido até a 8ª semana. Na avaliação intergrupos, o GP apresentou valores significativamente mais altos em todos os momentos. Durante os 3 meses de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 97,8 metros e o GD 11,7 metros, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

O Pico de Torque em Extensão, no GP, apresentou aumento significativo na 4ª semana que se manteve na 8ª semana, e novamente aumentou de forma significativa na 12ª semana. No GD não houve mudança significativa ao longo do tempo. Na comparação intergrupos, houve diferença significativa a partir da 4ª semana. Durante o período total de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 41,0 N e o GD diminuiu, em média, 1,03 N, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) intra e intergrupos

Variáveis	Presencial	Domicílio	p
	(n=13)	(n=12)	
	Média ± EP	Média ± EP	
Capacidade Funcional			
Pré Reabilitação	73,8 ± 4,7 ^a	62,1 ± 6,7 ^a	0,149
12 ^a semana	93,5 ± 4,7 ^c	60,9 ± 5,8 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	19,7 (9,0 a 30,3)	-1,17 (-9,32 a 6,97)	0,002
Aspectos Físicos			
Pré Reabilitação	51,9 ± 11,4 ^a	22,9 ± 9,5 ^a	0,051
12 ^a semana	86,5 ± 9,4 ^c	30,0 ± 9,0 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	34,6 (15,0 a 54,2)	7,08 (-2,06 a 16,2)	0,013
Aspectos Emocionais			
Pré Reabilitação	48,7 ± 10,0 ^a	19,5 ± 8,3 ^{ab}	0,024
12 ^a semana	64,2 ± 12,9 ^{ab}	16,3 ± 7,0 ^a	0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	15,4 (-4,64 a 35,5)	-3,11 (-23,6 a 17,3)	0,017
Vitalidade			
Pré Reabilitação	63,8 ± 4,4 ^a	57,1 ± 6,0 ^a	0,363
12 ^a semana	84,0 ± 3,6 ^c	55,5 ± 6,1 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	20,2 (12,6 a 27,7)	-1,63 (-8,49 a 5,23)	<0,001
Saúde Mental			
Pré Reabilitação	72,9 ± 4,6 ^a	64,0 ± 6,4 ^b	0,258
12 ^a semana	80,7 ± 4,3 ^a	59,6 ± 5,5 ^{ab}	0,003
Diferença Pré-12 ^a semana	7,73 (-5,94 a 21,4)	-4,36 (-9,20 a 0,48)	0,102
Aspectos Sociais			
Pré Reabilitação	69,3 ± 6,0 ^a	55,3 ± 8,4 ^a	0,174
12 ^a semana	81,3 ± 6,6 ^a	57,5 ± 7,3 ^a	0,016
Diferença Pré-12 ^a semana	12,0 (-2,76 a 26,7)	2,25 (-6,27 a 10,8)	0,263
Dor			
Pré Reabilitação	61,2 ± 5,7 ^a	64,8 ± 8,6 ^a	0,727
12 ^a semana	75,3 ± 8,5 ^a	65,0 ± 6,5 ^a	0,339
Diferença Pré-12 ^a semana	14,1 (-8,07 a 36,2)	0,21 (-9,98 a 10,4)	0,265
Saúde Geral			
Pré Reabilitação	61,9 ± 4,8 ^a	52,1 ± 5,7 ^a	0,186
12 ^a semana	84,0 ± 4,1 ^c	56,4 ± 5,0 ^{ab}	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	22,1 (11,7 a 32,5)	4,28 (-1,76 a 10,3)	0,004

^{a,b,c,d} Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 5% de significância. EP: Erro padrão.

Quando analisada a QV, o domínio Capacidade Funcional, no GP, apresentou aumento significativo. Durante o período total de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 19,7

pontos e o GD reduziu, em média, 1,17 pontos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Em relação ao domínio Aspectos Físicos, o GP aumentou, em média, 34,6 pontos e o GD 7,08 pontos, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,013$).

O domínio Aspectos Emocionais, durante o período total de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 15,4 pontos e o GD, que já apresentava baixas pontuações no período pré reabilitação, reduziu, em média, 3,11 pontos, alcançando diferença estatisticamente significativa ($p = 0,017$).

Durante todo o período de acompanhamento, o domínio Vitalidade, no GP aumentou, em média, 20,2 pontos e o GD reduziu, em média, 1,63 pontos, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Com relação ao domínio Saúde Mental, durante o período total de acompanhamento, o GP aumentou, em média, 7,73 pontos e o GD reduziu, em média, 4,36 pontos. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,102$).

Durante todo o período de acompanhamento, o domínio Aspectos Sociais aumentou em ambos os grupos. No entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,263$).

Em relação ao domínio Dor, também não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação dos escores intra ou intergrupos.

O domínio Saúde Geral, durante o período total de acompanhamento, apresentou maiores escores no GP em relação ao GD, alcançando diferença estatisticamente significativa ($p = 0,004$).

11 DISCUSSÃO

Ainda pouco se estuda sobre os benefícios e efeitos do exercício em pacientes cirróticos, com avaliação de diferentes perfis de pacientes e de modalidades de exercício, a maioria das intervenções em hospitalizados, onde há supervisão profissional, treinamento e suporte diferenciados. Os treinos e protocolos de exercício propostos para esta população ainda são bastante heterogêneos.

Nos estudos realizados até o momento, os treinos, de diferentes modalidades, variaram de 6 semanas a 12 meses, com sessões de uma a três vezes por semana, com duração de até

1hora. A maioria dos estudos encontrou resultados positivos e significativos com atividade física nesta população, embora ainda pouco se saiba sobre as repercussões clínicas do exercício na doença.

Nas atividades ambulatoriais há necessidade de comparecer ao local várias vezes por semana, durante meses, implica em repercussões na saúde, organização na logística de transporte, custos, distância, disponibilidade de estacionamento, recursos hospitalares, além de ajustes nas AVD's e compromissos domésticas e ou laborais dos pacientes. Programas domiciliares oferecem mais flexibilidade, sem necessidade de muitos dos ajustes para os pacientes atendidos ambulatorialmente. A supervisão profissional poderia contribuir para mostrar melhores resultados, mesmo que de forma virtual. ^{224, 225} Kruger et al, encontraram aumento do pico de VO₂, DTC6 e da massa muscular quando realizaram contato telefônico com pacientes cirróticos submetidos a um programa de treinamento físico moderado de 8 semanas. ³⁵ No entanto, neste estudo, observamos que pacientes do GD não apresentaram melhora significativa nas variáveis estudadas, quando comparados aos pacientes do GP.

Embora a fadiga seja frequentemente relatada pelos pacientes com cirrose, poucos estudos avaliam o sintoma como desfecho tendo a atividade física como intervenção. Neste estudo, o treinamento presencial foi capaz de reduzir os níveis de fadiga a cada semana de reabilitação, enquanto o domiciliar, mostrou aumento da fadiga durante o período avaliado. Corroborando com este resultado, um ensaio clínico randomizado de Zenith et al, mostrou que pacientes que realizaram exercícios domiciliares supervisionados, 3 vezes na semana, durante 8 semanas, tiveram redução do sintoma. ³⁸

No grupo presencial, a força muscular inspiratória, traduzida pela Pimax, apresentou valores significativamente mais altos a partir da 8ª semana e a força muscular expiratória, traduzida pela Pemax, a partir da 4ª semana. Ambas alcançaram aumento de 23 cmH₂O e 28,5 cmH₂O, respectivamente, ao final da reabilitação. Considerando que Galant et al, 2012 observaram maior sobrevida em pacientes cirróticos com Pimax maior que -70 cmH₂O, os pacientes do grupo presencial poderiam apresentar menor mortalidade, já que apresentaram crescente aumento destas variáveis ao longo da reabilitação. ¹⁷¹

Da mesma forma, observamos aumento da DTC6 em 97 metros, nos pacientes do grupo presencial, resultado também encontrado em diversos estudos. ^{33, 34, 35, 36, 38} No grupo controle esse aumento foi apenas de 11 metros. A literatura mostra incrementos de 34 a 80 metros, em pacientes que realizaram treino presencial similar ao realizado neste estudo. Um aumento de

30,5 m na DTC6 foi sugerido como melhora mínima necessária para conferir algum benefício clínico, porém isso ainda não foi validado em pacientes com cirrose²²⁶ O maior aumento da DTC6 foi relatado por Chen et al.,³⁶ de 151 metros, após intervenção guiada por pedômetro ($p = 0,03$). Apenas um estudo não relatou melhora significativa nesta variável, mas com intervenção por tempo curto e teve como foco principal avaliar a segurança e a viabilidade do treinamento físico em pacientes pré TH.²⁰⁷

Neste estudo, a força muscular periférica foi avaliada através do pico de torque isocinético de extensores de coxa. Pacientes do grupo presencial apresentaram aumento significativo desta variável. Aaman et al obtiveram resultados similares, quando pacientes cirróticos realizaram treino 3 vezes na semana com exercícios de carga.³⁴ Hiraoka et al demonstraram aumento de 5,6% na força muscular após 12 semanas de exercícios aeróbicos com metas diárias de contagem de passos ($p < 0,01$). Um aumento de 11% na força de membros inferiores também foi relatado, no mesmo período de tempo ($p < 0,01$). No entanto, os pacientes receberam suplementação com aminoácidos simultaneamente aos exercícios.¹¹⁹

Apesar de recomendado, a aplicação do treinamento físico em cirróticos está bem atrás de outras doenças crônicas. A explicação pode estar no receio da possibilidade de aumento agudo na pressão portal provocada pelo exercício. Além disso, algumas barreiras como a falta de programas de exercícios específicos supervisionados, disponíveis para esse grupo de pacientes, e a falta de evidências para prescrição e avaliação de exercícios de forma segura e eficaz.²²⁷ Mesmo o exercício moderado aumenta a pressão portal o que aumenta o potencial risco de sangramento por varizes esofágicas. No entanto, estudos recentes, controlados, têm demonstrado segurança, melhorias na aptidão física, massa muscular e QV.^{133, 227-229}

Com relação à qualidade de vida, neste estudo, pacientes do grupo presencial apresentaram melhora nos escores de todos os domínios do SF-36. Por outro lado, pacientes do grupo domiciliar apresentaram redução nos domínios Capacidade Funcional, Aspectos Emocionais, Vitalidade, Saúde Mental. A diferença de escores dos oito domínios entre os grupos, ao longo do tempo de acompanhamento, só não foi significativa em Saúde Mental, Aspectos Sociais e Dor. Uma recente revisão observou que estudos que investigaram o efeito do exercício na qualidade de vida, utilizando diferentes instrumentos, apresentaram resultados positivos.²³⁰ Acreditamos que a ausência de supervisão, mesmo que de forma virtual, possa explicar este resultado. Além disso, pode ter contribuído para a realização de exercícios de forma equivocada, ou a não realização dos mesmos, conforme as orientações realizadas,

resultando, primeiramente em piora da capacidade funcional, levando a conseqüente piora nos demais domínios.

Nenhum deles relatou piora da qualidade de vida. Acreditamos que a ausência de supervisão, mesmo que de forma virtual, possa explicar este resultado. Além disso, pode ter contribuído para a realização de exercícios de forma equivocada, ou a não realização dos mesmos, conforme as orientações realizadas, resultando, primeiramente em piora da capacidade funcional, levando a conseqüente piora nos demais domínios.

As limitações deste estudo estão relacionadas principalmente à falta de controle nutricional dos pacientes de ambos os grupos. Além disso, restrições impostas pela pandemia, como a redução do número de profissionais e pacientes com acesso às instituições envolvidas neste estudo e dificuldades de transporte, falta de insumos para aquisição de tecnologias, motivaram a impossibilidade de 4 pacientes do GP continuarem a participação no estudo. Este cenário somente viabilizou a supervisão do HG na 4^a, 8^a e 12^a semanas e não diariamente como o GP. Muitos de nossos pacientes não tinham acesso à tecnologia que suportasse aplicativos que nos permitisse fazer esse acompanhamento, mesmo virtualmente.

Entretanto, este estudo produziu resultados estatisticamente significativos, o que nos faz supor que não se pode subestimar a atividade física com exercícios aeróbicos moderados. Além disso, reforça a importância da supervisão de um profissional treinado, para atividade física nesta população. O desafio será o desenvolvimento de estudos com amostra representativa, que possam envolver pacientes com doença descompensada, para avaliar os benefícios da atividade física, minimizando os riscos impostos pela atividade física com carga. Ao final, estas atividades poderiam ser esclarecedoras dos efeitos do exercício sobre a evolução clínica destes pacientes.

O desafio será o desenvolvimento de estudos maiores, com amostra representativa, bem delineados, e que possam envolver pacientes com doença descompensada, para avaliar os benefícios desta modalidade de exercício, minimizando os riscos impostos pelo treino de resistência. Ao final, estas atividades poderiam ser esclarecedoras dos efeitos do exercício sobre a evolução clínica destes pacientes.

12 CONCLUSÃO

Este ensaio clínico randomizado de pacientes com cirrose compensada mostrou que 12 semanas de programa presencial de exercício aeróbico moderado em pacientes com cirrose compensada reduz a fadiga, melhora a capacidade funcional, aumenta a força muscular respiratória e periférica e melhora a qualidade de vida. Os exercícios físicos domiciliares não causam os mesmos efeitos adaptativos nessa população.

13 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1736- 88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Nishikawa H, Osaki Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 872152. DOI:10.1155/2015/872152.
3. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (12): 2650- 66. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.060.
4. Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017; 35 (4): 304-9. DOI:10.1159/000456580.
5. Giannousi IP, Papatheodoridis GV, Deutsch MJ, Manolakopoulos SG, Manesis EK, Koskinas JS, et al. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22 (2): 172- 9. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328331115b.
6. Ginés PMD, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987; 7 (1): 122- 8. DOI: 10.1002/hep.1840070124.
7. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Adict Res*. 2010; 16 (4): 193- 201. DOI: 10.1159/000317248.
8. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [published correction appears in *Hepatology*. 2007 Dec; 46 (6): 2052]. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 922-38. DOI:10.1002/hep.21907.
9. Melo APS, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortality due to cirrhosis, liver cancer, and disorders attributed to alcohol use: Global Burden of Disease in Brazil, 1990 and 2015. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2017; 20 (Suppl 01). DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050006>.

10. Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (39): 10982- 93. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10982.
11. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (25): 7637-47. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7637).
12. DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19 (11): 1172-80. DOI:10.1002/lt.23724.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease; *J Hepatol*. 2019; 70 (1): 172- 93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.0.024.
14. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis – etiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43 (7): 765- 77. DOI: 10.1111/apt.13549.
15. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015; 31 (1): 193- 9. DOI: 10.1016/j.nut.2014.07.005.
16. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):328-34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000274.
17. Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients*. 2019; 11 (10): 2454. DOI:10.3390/nu11102454.
18. Kalafateli M, Konstantakis C, Konstantinos T, Triantos C. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (24): 7357–61. DOI: 10.3748 / wjg.v21.i24.7357.
19. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl*. 2017; 23: 1451- 64. DOI: 10.1002 / lt.24848.
20. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

21. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61 (10): 1059- 64. DOI: 10.1093/gerona/61.10.1059.
22. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55 (5): 769- 74. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.0.
23. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50 (5): 889- 96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
24. Oliveira RJ, Bottaro M, Motta AM, Pitanga F, Guido M, Leite TKM, et al. Association between sarcopenia-related phenotypes with aerobic capacity indexes of older women. *J Sports Sci Med.* 2009; 8 (3): 337– 43.
25. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr.* 1997; 127 (5): 998S- 1003S. DOI: 10.1093/jn/127.5.998S.
26. Kachaamy T, Bajaj J, Heuman DM. Muscle and mortality in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 10 (2): 100-2. DOI: 10.1016 / j.cgh.2011.11.002.
27. Seguin R, Nelson ME. The benefits of strength training for older adults. *Am J Prev Med.* 2003; 25 (2): 141- 9. DOI:10.1016/s0749-3797(03)00177-6.
28. Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Muscle strength and mortality while on a liver transplant waiting list. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12 (3): 235- 40.
29. Limongi V, Cestaro EJ Veloso- Guedes CA, Rosalen ST, Silva AMO, Bion IFSF. Relação entre a força da musculatura respiratória e capacidade vital na mortalidade em lista de espera e no pós-operatório do transplante de fígado. *J Bras Transpl.* 2011; 14 (4): 1594- 97.
30. Faustini Pereira JL, Galant LH, Rossi D, et al. Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016. DOI: 10.1155/2016/6940374.
31. Haran PH, Rivas DA, Fieldingautor RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012; 3 (3): 157– 162. DOI: 10.1007 / s13539-012-0068-4.

32. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An outpatient hospital-based exercise training program for patients with cirrhotic liver disease awaiting transplantation: a feasibility trial. *Transplantation* 2020; 104 (1): 97– 103. DOI: 10.1097/TP.0000000000002803.
33. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, Dalmay F, Carrier P, Legros R, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation*. 2015; 99 (1): 145- 50. DOI: 10.1097/TP.0000000000000245.
34. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (5): 1179- 87.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.058.
35. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, Yavari M, Abraldes JG, Carbonneau M, et al. Home exercise training improves exercise capacity in cirrhosis patients: role of exercise adherence. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 99. DOI: 10.1038/s41598-017-18320-y.
36. Chen HW, Ferrando A, White MG et al. Home-based physical activity and diet intervention to improve physical function in advanced liver disease: a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci*. 2020; 65 (11): 3350- 59. DOI: 10.1007/s10620-019-06034-2.
37. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151652. DOI: 10.1371/journal.pone.0151652
38. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (11): 1920- 6.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.016.
39. Nishida Y, Ide Y, Okada M, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, et al. Effects of home-based exercise and branched-chain amino acid supplementation on aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res*. 2017; 47 (3): 193– 200. DOI: 10.1111/hepr.12748.
40. Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA, Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78–84 and 23–32 years olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (4): 620– 6. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.4.E620.

41. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. **Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006.
42. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29 (1): 74- 81. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x.
43. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2014; 383: 1749- 61. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
44. Schuppan D, Afdhall NH. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2008; 371 (9615): 838- 851. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
45. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010; 51: 1445– 49. DOI: 10.1002/hep.23478.
46. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, et al. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol*, 2014; 6 (7): 504– 12. DOI: 10.4254/wjh.v6.i7.504.
47. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 32: 1343- 50. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04473.x.
48. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013; 144 (37): 1426. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
49. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*, 2012 (9): 1407- 14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x.
50. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*, 2004; 53: 744– 49. DOI: 10.1136/gut.2003.020263.
51. Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 (Suppl 1): S11– 16. DOI: 10.1097/01.mcg.0000168644.23697.31.
52. Tome S, Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 707– 14. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01881.x.

53. Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? *Arq. Gastroenterol*, 2006; 43 (1). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032006000100016>
54. 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. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1257.
55. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CGL. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (4): 527- 33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05369.x>.
56. Williams R. (2011). *Sherlock's disease of the liver and biliary systems*. Clin Med. 2011; 11 (5): 506. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-5-506>.
57. Mahan KL. **Krause alimentos, nutrição e dietoterapia**. 11^a ed. São Paulo: Roca; 2005
58. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006; 43 (4): 269- 74; DOI: 10.1590/s0004-28032006000400005.
59. Duarte, ACG. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: 1^a ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
60. Campos-Varela I, Castells L. Prognostic scores of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31 (7): 439- 46. DOI: 10.1157/13125591.
61. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1: 1- 85.
62. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietrini MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60 (8): 646– 49. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
63. Andraus W, Haddad L, Rocha-Santos V, D'Albuquerque LAC. Análise dos sistemas de alocação de órgãos para transplantes do aparelho digestivo no Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2013; 46 (3): 237– 42. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v46i3p237-242>.
64. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arq Gastroenterol*. 2008; 45 (4): 275- 83. DOI: 10.1590/s0004-28032008000400004.

65. David AI, Coelho MPV, Paes AT, Leite AK, Bianca DG, Almeida MD, et al. Comparação da evolução do transplante hepático em receptores com MELD alto e baixo. *Einstein*. 2012; 10 (1): 57– 61. DOI: 10.1590/S1679-45082012000100012.
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. Predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33 (2): 464- 70. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
67. Freitas ACT, Shiguihara RS, Monteiro RT, Pazeto TL, Coelho JCU. Comparative study on Liver Transplantation with and without Hepatocellular Carcinoma with cirrhosis: analysis of MELD, waiting time and survival. *ABCD, Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29 (1): 21- 5. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600010006>.
68. Sá GPD, Vicentine FPP, Salzedas-Netto AA, Matos CAL, Romero LR, Tejada DFP, et al. Liver Transplantation for Carcinoma Hepatocellular in São Paulo: 414 cases by the Milan/Brazil criteria. *ABCD, Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29 (4): 240- 5. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600040007>.
69. Zanchet MV, Silva LLG, Matias JEF, Coelho JCU. Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and graft dysfunction after Liver Transplantation. *ABCD, Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29 (3): 189- 93. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030014>.
70. Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Shifting Priority to Transplant: MELD-na, Hepatocellular Carcinoma Exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016; 21 (2): 120-6. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000281.
71. Perkins JD, Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix OK, Carithers Jr RL, Reyes JD. Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009; 15 (2): 242– 54. DOI: <https://doi.org/10.1002/lt.21703>.
72. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment pharmacol Ther*. 2005; 22 (11): 1079– 89. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x>.
73. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 (5): 925- 37. DOI: 10.1185/03007995.2015.1021905.

74. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2014; 20 (25): 8061- 71. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061.
75. A World Gastroenterology Organization Practice Guide: Esophageal Varicose. World Gastroenterology Organisation; 2008. Disponível em: <<https://www.yumpu.com/en/document/read/6137129/esophageal-varices-world-gastroenterology-organisation>>. Acesso em 24 set. 2021.
76. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009; 93 (4): 787– 99. DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.002.
77. Marroni NP, Morgan-Martins MI, Porawski M. **Radicais Livres No Processo Saúde-Doença: da bancada à clínica**. 1ª ed. Curitiba: CRV; 2012.
78. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, Brandão ABM, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015; 14 (3): 361- 8.
79. Valente VB, Covas DT, Passos ADC. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38 (6). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000600008>.
80. Paltanin LF, Reich EMV. Soroprevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em doadores de sangue, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36 (4). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000400004>.
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf>. Acesso em 20 out. 2021.
82. Organização Pan-Americana de Saúde. Álcool. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/alcool> >. Acesso em 09 out. 2021.
83. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 105 (5): 817- 43. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x.

84. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*, 2010; 29: 437- 45. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
85. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014; 12 (1): 145. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y.
86. Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 2013; 108 (9): 1562- 78. DOI: 10.1111/add.12231.
87. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA). Álcool e a Saúde dos Brasileiros: Panorama 2021. 1ª ed. São Paulo: CISA, 2021. Disponível em: <Panorama_Alcool_Saude_CISA2021.pdf>. Acesso em 01 Set. 2021.
88. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 2016; 388: 1459- 544. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1).
89. Newsome PM, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1113- 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
90. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107: 450-455.
91. Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7(2): 211-217.
92. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Monotemático Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Disponível em: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf. Acesso em 20/12/21.
93. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*, 2019; 54 (10): 845- 9. DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6.
94. Rosenberg IH: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997; 127(5): 990-1. DOI: 10.1093/jn/127.5.990S.

95. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (4): 543– 59. DOI: 10.1007/s00198-009-1059-y.
96. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology.* 2009; 55(5): 539– 49. DOI: 10.1159/000211949.
97. Janssen I. Evolution of sarcopenia research. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010; 35 (5): 707– 12. DOI: 10.1139/H10-067.
98. Peryalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis,* 2012; 16 (1): 95- 131. DOI: 10.1016/j.cld.2011.12.009.
99. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (9): 630- 4. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.021.
100. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21 (3): 300– 7. e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
101. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985).* 2004; 97 (6): 2333- 8. DOI: 10.1152/jappphysiol.00744.2004.
102. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab,* 2008; 33 (5): 997- 1006. DOI: 10.1139/H08-075.
103. Cabral T, Rosa LHT, Marroni CA, Galant LH, Rossi D, Pereira JLF, et al. Cut-off values for the diagnosis of sarcopenia in pre-liver transplant patients. *Journal of GHR.* 2020; 9 (4): 3270- 74. DOI: 10.17554/j.issn.2224-3992.2020.09.955.
104. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of sarcopenia in MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6 (7): e102. DOI: 10.1038/ctg.2015.31.

105. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*. 2014; 60 (6): 1151–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.026.
106. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing live donor liver transplantation. *Am J Transpl*. 2013; 13 (6): 1549–56. DOI: 10.1111/ajt.12221.
107. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in live donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014; 20 (4): 401–7. DOI: 10.1002/lt.23811.
108. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014; 20 (6): 640–8. DOI: 10.1002/lt.2386.
109. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. The association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19 (12): 1396- 1402. DOI: 10.1002/lt.23752.
110. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, Ebadi M, Ghosh S, Rose C, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hep Intl*. 2018; 12 (4): 377– 86. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9.
111. Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M, et al. Malnutrition affects the quality of life in gastroenterology patients. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (21): 3380- 5. DOI: 10.3748/wjg.v12.i21.3385.
112. van Vugt JLA, Buettner S, Alferink LJM, Bossche N, Bruin RWF, Murad SD, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation - a retrospective study. *Transpl Int*. 2018; 31 (2): 165- 74. DOI: 10.1111/tri.13048.
113. Ha Y, Kim D, Han S, Chon YE, Lee YB, Kim MN, et al. Sarcopenia predicts prognosis in patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma, regardless of tumor stage and liver function. *Cancer Res Treat*. 2018; 50 (3): 843– 51. DOI: 10.4143/crt.2017.232.
114. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021; 56 (7): 593– 619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x.

115. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012; 18 (10): 1209– 16. DOI: 10.1002/lt.23495.
116. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2014; 20: 54– 62. DOI: 10.1002/lt.23766.
117. West J, Gow PJ, Testro A, Chapman B, Sinclair M. Exercise physiology in cirrhosis and the potential benefits of exercise interventions: A review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36 (10): 2687- 705. DOI:10.1111/jgh.15474.
118. Macias-Rodriguez RU, Ilarraza-Lomeli H, Ruiz-Margain A et al. Changes in hepatic venous pressure gradient induced by physical exercise in cirrhosis: results of a pilot randomized open clinical trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016; 7 (7): e180. DOI: 10.1038/ctg.2016.38.
119. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29 (12): 1416– 23. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000986.
120. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006; 25 (2): 285– 94. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.018.
121. Schmidt NP, Fernandes SA, Silveira AT, Rayn RG, Henz AC, Rossi D, et al. Nutritional and Functional Rehabilitation in Cirrhotic Patients. *Journal of GHR*, 2021; 10 (2): 3470- 7. DOI: 10.17554/j.issn.2224-3992.2021.10.991.
122. Cabre E, Gonzalez-Huix F, bad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1990; 98 (3): 715– 20.
123. Cabral CM, Burns DL. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. *Nutr Clin Pract.* 2011; 26 (2): 155– 9. DOI: 10.1177/0884533611400086.
124. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr*, 2001; 131 (3): 856– 60. DOI: 10.1093/jn/131.3.856S.

125. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, Fujita S, Glynn EL, Chinkes DL, et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294 (2): 392–400. DOI: 10.1152/ajpendo.00582.2007.
126. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11 (3): 222– 6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282fa17fb.
127. Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ, Zorenc AHG, Senden JMG, Gorselink M, et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288 (4): 645– 53. DOI: 10.1152/ajpendo.00413.2004.
128. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291 (2): 381-7. DOI: 10.1152/ajpendo.00488.2005
129. Ruegg MA, Glass DJ. Molecular mechanisms and treatment options for muscle wasting diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol,* 2011; 51: 373– 95. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010510-100537.
130. Garcia PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg.* 2010; 111 (3): 707– 9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181eac1c9.
131. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso Brasileiro de Fadiga. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos.* São Paulo. 2010; 3 (2): 1- 32.
132. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994; 19 (2): 518- 33.
133. Jones JC, Coomers JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver transpl.* 2012; 18 (2): 146 -51. DOI: 10.1002/lt.22472.
134. Kumar D, Tandon RK. Fatigue in cholestatic liver disease – a perplexing symptom. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 404- 7. DOI: 10.1136/pmj.78.921.404.
135. Aadahl M, Hansen BA, Kirkegaard P, Groenvold M. Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8: 251– 9. DOI: 10.1053/jlts.2002.31743.

136. Belle SH, Porayko MK, Hoofnagle JH, Lake JR, Zetterman RK. Changes in quality of life after liver transplantation among adults. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Liver Transplantation Database (LTD). *Liver Transpl Surg.* 1997; 3 (2): 93– 104. DOI: 10.1002/lt.500030201.
137. van den Berg-Emons, van Ginneken B, Wijffels M, Tilanus H, Metselaar H, Stam H, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12 (6): 928– 933. DOI: 10.1002/lt.20684.
138. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci*, 2000; 99 (1): 1- 8.
139. Swain, MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20 (3): 181 – 8 DOI: 10.1155/2006/624832.
140. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Inter Med* 2001; 134: 838- 843.
141. Prince MI, James OF, Holland NP, Jones DE. Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use. *J Hepatol.* 2000; 32(3): 368- 73. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80385-2.
142. Tilbery CP. **Esclerose Múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos.** 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
143. Mendes MF, Pavan K, Marangoni BE, Schmidt, KB. Adaptação transcultural da escala de gravidade de fadiga para a língua portuguesa. *Med Rehabil.* 2008; 27 (3): 69- 71. DOI:
144. Rossi D, Galant LH, Marroni CA. Reliability of the fatigue severity scale in cirrhotic patients and its correlation with depression and quality of life: a preliminary assessment. *Arq Gastroenterol.* 2016; 53: (3) 203 - 5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000300015>
145. Rossi D, Galant LH, Marroni CA. Psychometric property of the fatigue severity scale and correlation with depression and quality of life in cirrhotic patients. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54 (4): 344 - 8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-85>.
146. Hertogh C, Chavet P, Gaviria M, Bernard P, Melin B, Jimenez C. (1994). Méthodes de Mesure et Valeurs de Référence de la Puissance Maximale Développée lors D'Efforts Explosifs. *Cinesiologie*, XXXIII, 157, 133- 40.
147. Vermeil A, Helland E. La metodologia corretta. *International Journal of Sports Science & Coaching.* 1997; 2 (2): 49- 55.
148. Marques MAC. A força alguns conceitos importantes. *Revista Digital Buenos Aires.* 2020; 46.

149. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31 (2): 120- 4. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181f68ae4.
150. Faria JC, Machala CC, Dias RC, Dias JMD. Importância do treinamento de força na reabilitação da função muscular, equilíbrio e mobilidade de idosos. *Acta Fis.* 2003 10 (3): 133- 7.
151. Lund H, Søndergaard K, Zachariassen T, Christensen R, Bülow P, Henriksen M, et al. Learning effect of isokinetic measurements in healthy subjects, and reliability and comparability of Biodex and Lido dynamometers. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2005; 25 (2): 75- 82. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2004.00593.x.
152. Kannus, P. Isokinetic Evaluation of Muscular Performance. *Int J Sports Med.* 1994; 15 (1): 11– 8. DOI: 10.1055/s-2007-1021104.
153. Gleeson, NP, Mercer, TH. The usefulness of isokinetic dynamometry in the assessment of human muscle function. *Sports Med.* 1996; (21): 18- 34. DOI: <https://doi.org/10.2165/00007256-199621010-00003>.
154. American College of Sports and Medicine. **Health Related Physical Fitness Assessment Manual.** 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
155. Wind AE, Takken T, Helder PJ, Engelbert RH. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults? *Eur J Pediatr.* 2010; 169 (3): 281- 7. DOI: 10.1007/s00431-009-1010-4.
156. Tarter RE, Panzak G, Switala J, Lu S, Simkevitz H, Van Thiel D. Isokinetic muscle strength and its association with neuropsychological capacity in cirrhotic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21 (2): 191- 6.
157. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy. *Hepatology.* 1998; 27 (5): 1200- 6. DOI: 10.1002/hep.510270503.
158. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P. Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. *J Appl Physiol* (1985). 2002; 93 (4): 1318- 26. DOI: 10.1152/jappphysiol.00283.2002.
159. Alvares-da-Silva MR, Reverbél da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and

- predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005; 21 (2): 113- 7. DOI:10.1016/j.nut.2004.02.002
160. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (4): 518- 624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.
161. Augusto VS, Castro E Silva O, Souza ME, Sankarankutty AK. Evaluation of the respiratory muscle strength of cirrhotic patients: relationship with Child-Turcotte-Pugh scoring system. *Transplant Proc*. 2008; 40 (3): 774- 6. DOI:10.1016/j.transproceed.2008.03.002.
162. Oliveira da Silva AM, Maturi S, Boin IFSF. Comparison of surface electromyography in respiratory muscles of healthy and liver disease patients: preliminary studies. *Transplant Proc* 2011; 43 (4): 1325- 6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.058.
163. Oliveira da Silva AM, Dos Santos DC, Limongi V, Cliquet Jr A, Boin IFSF. Surface Electromyography for Respiratory Assessment of Liver Transplant Candidates, Healthy Subjects and After Chevron Post-operative Incision. *Transplant Proc*. 2014; 46: 1768-70. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.042.
164. Pedrosa, R, Holanda, G. Correlação entre os testes da caminhada, marcha estacionária e TUG em hipertensas idosas. *Rev bras Fisioter*. 2009; 13 (3): 252 6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552009005000030>.
165. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (2): 166– 73. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.028.
166. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (1): 111- 7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
167. Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory Care*. 2003; 48 (8): 783- 5.
168. Pires SR, Oliveira AC, Parreira VF, Britto RR. Teste de caminhada de seis minutos em diferentes faixas etárias e índices de massa corporal. *Rev Bras Fisioter*. 2007; 11 (2): 147- 51. DOI
169. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, et al. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13 (29): 3996- 4001. DOI: 10.3748/wjg.v13.i29.3996.
170. Aagaard P. Training-induced changes in neural functions. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003; 31 (2): 61– 7. DOI: 10.1097/00003677-200304000-00002.

171. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. *Rev bras fisioter.* 2012; 16 (1): 30- 4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552012000100006>
172. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Jones A, Dunn MA, Bernal W, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. *Am J Transplant.* 2019; 19 (7): 1896- 1906. DOI: 10.1111/ajt.15392
173. Van Jacobs AC. Frailty assessment in patients with liver cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 2019; 14: 121– 5. DOI: <https://doi.org/10.1002/cld.825>.
174. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Buhl M, Vilstrup H, et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol.* 2011; 301 (2): 269- 77. DOI: 10.1152/ajpgi.00062.2011.
175. Polletta L, Vernucci E, Carnevale I, Arcangeli T, Rotili D, Palmerio S, et al. SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy. *Autophagy.* 2015; 11 (2): 253- 70. DOI: 10.1080/15548627.2015.1009778.
176. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008; 28 (1): 70- 80. DOI: 10.1055/s-2008-1040322.
177. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, Cárdenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2014; 59 (8): 1966- 75. DOI: 10.1007 / s10620-014-3086-6.
178. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31 (3): 137- 45. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3182122827.
179. Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplante 68 recipients. *Liver Transpl.* 2013; 19 : 1125– 1131.
180. Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5490- 96. DOI: 10.1210/jc.2003-030497.
181. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, Collins-Racie LA, Tchistiakova L, Forlow SB et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations

- in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 302: 26- 32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.12.019>.
182. Merli M, Giusto M, Molfino A, Bonetto A, Rossi M, Ginanni Corradini S et al. MuRF-1 and p-GSK3beta expression in muscle atrophy of cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33: 714- 21. DOI: 10.1111/liv.12128.
183. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Shannon A, Hoermann R, Angus PW. Low serum testosterone is associated with adverse outcome in men with cirrhosis independent of the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2016; 22: 1482-90. DOI: 10.1002/lt.24607.
184. Wang CW, Feng S, Covinsky KE et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation* 2016; 100: 1692–1698.
185. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61 (1): 72– 7. DOI: 10.1093/gerona/61.1.72.
186. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6 (8): 1896– 905. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01391.x.
187. Ritland S, Petlund CF, Knudsen T, Skrede S. Improvement of physical capacity after long-term training in patients with chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1983; 18 (8): 1083- 7. DOI: 10.3109/00365528309181845.
188. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol.* 1990; 10 (2): 163- 7. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90046-t.
189. Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 1996; 111 (5): 1300– 6. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898644.
190. Bandi JC, García-Pagán JC, Escorsell A, Francois E, Moitinho E, Rodés J, et al. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology,* 1998; 28 (3): 677- 82. DOI: 10.1002/hep.510280312.

191. Premaratna R, Sathishchandra H, Thilakaratna Y, Shantharaj W, Silva HJ. Effects of propranolol and nitrates on exercise capacity, respiratory minute volume and capillary oxygen saturation during exercise in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatol Res.* 2002; 24 (2): 152- 8. DOI: 10.1016/s1386-6346(02)00079-7.
192. Bay Nielsen H, Secher NH, Clemmesen O, Ott P. Maintained cerebral and skeletal muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2005; 43 (2): 266- 71. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.039.
193. Häkkinen K, Alen M, Kraemer WJ, Gorostiaga E, Izquierdo M, Rusko H, et al. Neuromuscular adaptations during concurrent strength and endurance training versus strength training. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89 (1): 42- 52. DOI: 10.1007/s00421-002-0751-9.
194. Blazeovich AJ, Gill ND, Zhou S. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat.* 2006; 209 (3): 289- 310. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00619.x>
195. DeFreitas JM, Beck TW, Stock MS, Dillon MA, Kasishke PR. An examination of the time course of training-induced skeletal muscle hypertrophy. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111 (11): 2785- 90. DOI: 10.1007/s00421-011-1905-4.
196. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Theriault G, Nadeau A, Lupien PJ, et al. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res.* 1994; 2: 400- 10. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00087.x.
197. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 10th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2017, 472 p.
198. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334–59.
199. Moore G, Durstine JL, Painter P. American College of Sports Medicine ACSMs exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. 4th ed. Human Kinetics, Champaign, IL2016.
200. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol.* 2018; 69: 1164– 77. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.017.

201. Radaelli R, Botton CE, Wilhelm EN, Bottaro M, Lacerda F, Gaya A, et al. Low- and high-volume strength training induces similar neuromuscular improvements in muscle quality in elderly women. *Exp Gerontol.* 2013; 48 (8): 710- 6. DOI:10.1016/j.exger.2013.04.003.
202. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millan-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 154. DOI: 10.1186/s12877-015-0155-4.
203. Huang M, Lv A, Wang J et al. Exercise training and outcomes in hemodialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2019; 50 (4): 240– 4. DOI: 10.1159/000502447.
204. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch W, Bishop DA, Fleenor BS, et al. The influence of change in cardiorespiratory fitness with short-term exercise training on mortality risk from the Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94 (8): 1406– 14. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.049.
205. Williams FR, Vallance A, Flkner T, Towey J, Durman S, Kyte D, et al. Home-based exercise in patients awaiting liver transplantation: a feasibility study. *Liver Transpl.* 2019; 25 (7): 995–1006. DOI: 10.1002/lt.25442.
206. Trivedi HD, Tapper EB. Interventions to improve physical function and prevent adverse events in cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018; 6 (1): 13- 20. DOI:10.1093/gastro/gox042.
207. Wallen MP, Keating SE, Hall A, Hickman IJ, Pavey TG, Woodward AJ, et al. Exercise training is safe and feasible in patients awaiting liver transplantation: a pilot randomized controlled trial. *Liver Transpl.* 2019; 25 (10): 1576– 80. DOI: 10.1002/lt.25616.
208. Wu LJ, Wu MS, Lien GS, Chen FC, Tsai JC. Fatigue and physical activity levels in patients with liver cirrhosis. *J Clin Nurs.* 2012; 21 (1-2), 129– 138. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.03900.x>.
209. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2016; 22 (10): 1324- 32. DOI: 10.1002/lt.24506.
210. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2017; 66 (2): 564- 74. DOI: 10.1002/hep.29219

211. Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T, Carbonneau M, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the clinical frailty scale. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111 (12): 1759- 67. DOI: 10.1038/ajg.2016.303.
212. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1293- 305. DOI: 10.1002/hep.28992.
213. Malini FM, Lourenco RA, Lopes CS. Prevalence of fear of falling in older adults, and its associations with clinical, functional and psychosocial factors: the Frailty in Brazilian Older People-Rio de Janeiro study. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16 (3): 336- 44. DOI: 10.1111/ggi.12477.
214. Rochat S, Bula CJ, Martin E, Seematter-Bagnoud L, Karmaniola A, Aminian K, et al. What is the relationship between fear of falling and gait in well-functioning older persons aged 65 to 70 years? *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91 (6): 879- 84. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.03.005.
215. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63 (3): 743- 52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>.
216. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 310- 35. DOI: 10.1002/hep.28906.
217. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's recommendations for exercise preparticipation health screening. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47: 2473-2479. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000664.
218. Pattullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W et al. A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2013; 33 (3): 410– 19. DOI: 10.1111/liv.12041.
219. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: Effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med.* 2000; 30 (4): 249- 68. DOI: 10.2165/00007256-200030040-00002.

220. Yasuko Inaba, Shuichi Obuchi, Takeshi Arai, Keiji Satake, Naonobu Takahira. The Long-term Effects of Progressive Resistance Training on Health-related Quality in Older Adults. *J Physiol Anthropol*, 2008; 27 (2): 57– 61. DOI: 10.2114/jpa2.27.57.
221. Sylliaas H, Brovold T, Wyller TB, Bergland A. Progressive strength training in older patients after hip fracture: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2011; 40 (2): 221- 7. DOI: 10.1093/ageing/afq167.
222. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 1- 28. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
223. Borg G. *Perceived exertion and pain scales*. Champaign: Human Kinetics; 1998.
224. Kairy D, Lehoux P, Vincent C, Visintin M. A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2009; 31(6): 427– 47. DOI: 10.1080/09638280802062553.
225. Grona SL, Bath B, Busch A, Rotter T, Trask C, Harrison E. Use of videoconferencing for physical therapy in people with musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018; 24 (5): 341– 55. DOI: 10.1177/1357633X17700781.
226. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract*. 2017; 23 (2): 377– 81. DOI: 10.1111/jep.12629.
227. Ney M, Gramlich L, Mathiesen V, Bailey RJ, Haykowsky M, Ma M, et al. Patient-perceived barriers to lifestyle interventions in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23 (2): 97-104. DOI: 10.4103/1319-3767.203357.
228. Brustia R, Savier E, Scatton O. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42 (3): 205-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.005>.
229. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Montano-Loza AJ, Macias-Rodriguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2018; 24 (1): 122- 39. DOI: 10.1002/lt.24958.
230. West J, Gow PJ, Testro A, Chapman B, Sinclair M. Exercise physiology in cirrhosis and the potential benefits of exercise interventions: A review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (10): 2687- 705. DOI:10.1111/jgh.15474.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

REABILITAÇÃO FÍSICA EM PACIENTES CIRRÓTICOS COM DOENÇA COMPENSADA: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO

Você está sendo convidado para participar de um estudo intitulado: Reabilitação Física Em Pacientes Cirróticos Com Doença Compensada: Um Ensaio Clinico Randomizado. Por favor, leia atentamente esse termo, a fim de que você tenha entendido plenamente o objetivo desse projeto e o seu envolvimento como participante da pesquisa.

Esta pesquisa tem por objetivo verificar os efeitos do exercício aeróbico presencial versus domiciliar nas variáveis fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com cirrose compensada. Os participantes são pacientes com diagnóstico de doença no fígado acompanhados pela equipe médica do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA).

Se você concordar em participar do projeto de pesquisa, realizará alguns testes, que terão duração total em torno de 1 hora.

1. Teste de caminhada de 6 minutos: Serve para verificar sua condição funcional. Neste teste você fará uma caminhada por 6 minutos no chão plano e reto de 30 metros, onde ao final desses 6 minutos será contabilizado quantos metros ao todo você caminhou. Este teste dura no máximo 7 minutos, contando orientações e a caminhada em si.
2. Manuvacuometria: Serve para avaliar força dos músculos da respiração. Neste teste você assoprará em um equipamento que quantifica a força que você fará para assoprar e puxar o ar pela boca. Este teste dura cerca de 15 minutos.
3. Dinamometria isocinética: Este teste serve para avaliar sua força muscular da perna. Neste teste você fará força dobrando e esticando a perna em um aparelho que quantifica a força que você faz para chutar. Este teste dura cerca de 20 minutos.
4. A avaliação da qualidade de vida e da fadiga será realizada através de questionários, onde você responderá algumas perguntas no papel. O questionário de qualidade de vida dura cerca

de 15 minutos para ser respondido, e o questionário de fadiga dura entre 6 e 7 minutos para ser respondido.

Após estes testes, no próximo encontro, em outro dia, você iniciará um protocolo de treinamento, onde 2 vezes na semana você caminhará na esteira. No primeiro dia você fará um aquecimento de 5 minutos e, após, caminhará por 30 minutos na esteira, totalizando 35 minutos. No segundo dia fará um aquecimento de 5 minutos e, após, caminhará por 32 minutos na esteira totalizando 37 minutos. No terceiro dia fará um aquecimento de 5 minutos e depois caminhará por 34 minutos na esteira totalizando 39 minutos, e assim sucessivamente. A partir do décimo primeiro dia, quando você atingirá 50 minutos de caminhada na esteira, este tempo se manterá assim, de 50 minutos, além dos 5 de aquecimento, ou seja, a partir do décimo primeiro dia, você fará 55 minutos de atividade (5 de aquecimento e 50 de caminhada na esteira).

A cada mês, ou seja, cada vez que você finalizar 1 mês de treinamento, fará os testes 1, 2, 3 e 4 (mencionados acima) novamente. Somente os testes, não o exercício na esteira. E no encontro subsequente, dará continuidade ao treinamento na esteira. Estes testes serão realizados, então, por 4 vezes: antes de iniciar o treinamento, ao final de 1 mês de treinamento, ao final de 2 meses de treinamento e ao final de 3 meses de treinamento.

A sua participação não implicará em custos, da mesma forma que você não receberá qualquer tipo de gratificação financeira pela sua adesão ao programa. Os benefícios decorrentes da participação no estudo são principalmente o incremento da sua condição física e a melhora da sua qualidade de vida. Já os riscos à que será exposto são mínimos, e relacionados também a prática de atividade física (arritmias ventriculares, distúrbios de condução intraventriculares e/ou atrioventriculares e/ou atrioventriculares ou mesmo bradiarritmias). Em todos os momentos você será supervisionado e manejado por um profissional treinado. Os pesquisadores se responsabilizam por danos comprovadamente decorrentes da pesquisa. Neste caso, a equipe de pesquisa providenciará atendimento profissional adequado conforme previsto na legislação vigente de pesquisa com seres humanos (466/2012).

Embora os dados sejam sigilosos, há risco da divulgação inadvertida dos mesmos. As medidas legais serão tomadas por parte da equipe do estudo.

A sua assinatura neste Termo indica que você entendeu a informação relativa à sua participação nesse projeto e que concorda em participar como sujeito. De forma alguma este consentimento lhe faz renunciar aos seus direitos legais, e nem libera os investigadores de suas responsabilidades pessoais ou profissionais. A sua participação continuada deve ser tão bem informada quanto o seu consentimento inicial, de modo que você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. O investigador tem o direito de encerrar o seu envolvimento nesse estudo, caso isso se faça necessário. De igual forma, você pode retirar o seu consentimento em participar do mesmo a qualquer momento. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor contatar os pesquisadores nos telefones indicados no início desse termo de consentimento ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (51) 3303-8804 endereço Rua Sarmento Leite, 245 Prédio 3 sala 407 email cep@ufcspa.edu.br ou Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, telefone (51) 3214-8571. Av. Independência, 155 – 6º andar- HDVS- POA/ RS. Email: cep@santacasa.tche.br.

Pelo presente termo de consentimento livre esclarecido declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que deverei cumprir, dos riscos e dos benefícios.

Fui igualmente informado:

- 1) Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa;
- 2) Da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e por qualquer motivo e deixar de participar do estudo sem que isto me acarrete prejuízo;
- 3) Da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- 4) Do compromisso de proporcionar informação correta e atualizada durante o preenchimento do questionário, ainda que possa afetar minha vontade de continuar participando;
- 5) De que não terei gasto nenhum ao aceitar participar da pesquisa.

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento sobre dúvidas com relação à pesquisa. O pesquisador responsável é Prof. Dr. Cláudio Augusto Marroni telefone (51) 3303-8795, tendo este documento sido revisado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre sob protocolo nº 3805918 and 3938979.

Porto Alegre, ____/____/____.

Nome do Participante:

Assinatura do Participante:

Nome da Pesquisadora: Danusa Rossi

Assinatura da Pesquisadora:

Observação: O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do participante e outra com o pesquisador responsável.

ANEXO B - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

GI 1() GI 2()

Data de Avaliação: ___/___/___

Identificação do paciente: _____

Idade: Sexo: Raça: Peso: _____ Altura: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Escolaridade (anos de estudo): _____ Diagnóstico Clínico: _____

Etilista: () Sim () Não () Ex-etilista há qto tempo? _____(copo/dia): _____

Tabagista: () Sim () Não () Ex-tab. Há qto tempo? _____(maço/dia): _____

Atividade Física: () Raramente () Esporadicamente () Regularmente

Qual atividade: _____

Quanto tempo? _____ Quantas vezes por semana? _____

Condição pré-transplante: MELD/Child-Pugh: _____

Internação nos últimos 3 meses: ()sim ()não

Sinais e Sintomas

() Ascite () Fadiga () Parestesia () Edema MMII () Emagrecimento

() Icterícia () Diminuição da Força Muscular () Restrição para AVD's

Terapia Medicamentosa() Antiarrítmico () Diuréticos () Corticóides () β -bloqueadores

Semanas	Fadiga	Pimax	Pemax	TC6	PT Flexao	PT Extensão
Pré						
4						
8						
12						

ANEXO C - ESCALA DE GRAVIDADE DA FADIGA

ESCALA DE GRAVIDADE DA FADIGA							
Durante as últimas 2 semanas percebi que:	Discordo totalmente		↔		Concordo totalmente		
1) Minha motivação é menor quando eu estou fadigado.	1	2	3	4	5	6	7
2) Exercícios me deixam fadigado.	1	2	3	4	5	6	7
3) Eu estou facilmente fadigado.	1	2	3	4	5	6	7
4) A fadiga interfere com meu desempenho.	1	2	3	4	5	6	7
5) A fadiga causa problemas freqüentes para mim.	1	2	3	4	5	6	7
6) Minha fadiga impede um desempenho físico constante.	1	2	3	4	5	6	7
7) A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8) A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.	1	2	3	4	5	6	7
9) A fadiga interfere com o meu trabalho, minha família, ou com minha vida social.	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO D - ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

ANEXO E - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 VERSÃO REDUZIDA

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2

d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2
---	---	---

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6

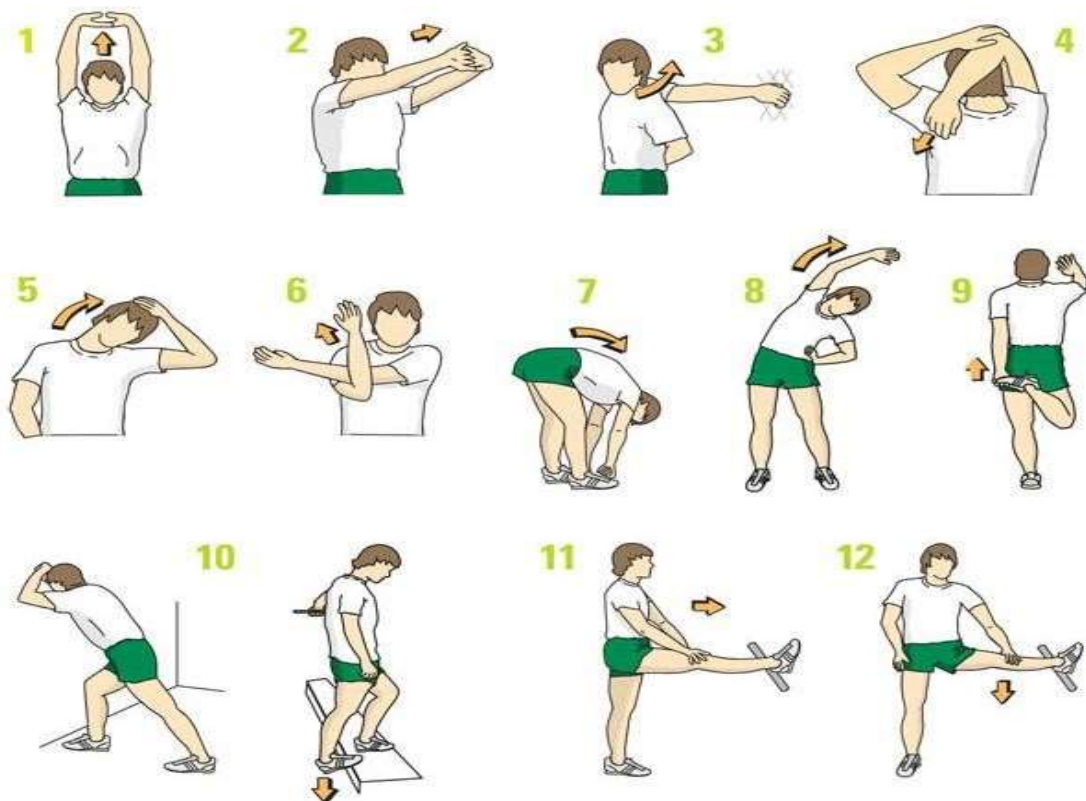
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO F - ORIENTAÇÕES PARA EXERCÍCIO DOMICILIAR

ATENÇÃO: Caminhada em terreno plano. Utilizar roupas e calçados adequados.

- Avaliação Pré Reabilitação no Laboratório de Fisioterapia
- Dia 1: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 30 min.
- Dia 2: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 32 min.
- Dia 3: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 34 min.
- Dia 4: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 36 min.

- Dia 5: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 38 min.
- Dia 6: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 40 min.
- Dia 7: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 42 min.
- Dia 8: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 44 min.
- Reavaliação no Laboratório de Fisioterapia
- Dia 9: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 46 min.
- Dia 10: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 48 min.
- Dia 11: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 12: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 13: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 14: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 15: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 16: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Reavaliação no Laboratório de Fisioterapia
- Dia 17: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 18: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 19: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 20: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 21: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 22: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 23: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Dia 24: aquecimento por 5 minutos. Caminhada por 50 min.
- Reavaliação no Laboratório de Fisioterapia

ARTIGO REVISTA LIVER INTERNATIONAL**REABILITAÇÃO FÍSICA EM PACIENTES CIRRÓTICOS COM DOENÇA
COMPENSADA: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

**Danusa Rossi ^I; André Ferreira D'Avila ^I; Lucas Homercher Galant ^I; Claudio Augusto
Marroni ^{I, II}**

I Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

II Serviço de Transplante Hepático Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brasil.

Danusa Rossi: aquisição de dados; elaboração do artigo e aprovação final da versão a ser publicada; danusafisio@gmail.com ORCID: 0000-0001-6787-4915.

André Ferreira D'Avila: aquisição de dados; elaboração do artigo e aprovação final da versão a ser publicada; andredavila86@gmail.com ORCID: 0000-0002-2028-0180.

Lucas Homercher Galant: concepção e desenho, elaboração do artigo e aprovação final da versão a ser publicada; lucascalant@hotmail.com ORCID: 0000-000-4333-1403

Claudio Augusto Marroni: Concepção e supervisão, aprovação final da versão a ser publicada. cmarroni@terra.com.br ORCID: 0000-0002-1718-6548.

Contagem de palavras: 2300 (excluindo resumo, figura, tabelas e referências). Resumo: 248. Referências: 36 Tabelas: 3, figuras: 1, número de páginas: 16. Conflito de interesse: Nenhum Declaração de disponibilidade de dados: Os dados que suportam os resultados deste estudo estão disponíveis, quando razoável solicitação.

Permissão para reproduzir material de outras fontes: não aplicável

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Aprovação CEP: 3805918 e 3938979.

ReBec: RBR-3gtcvjU111112367585.

Correspondência:

Danusa Rossi. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Rua Sarmento Leite, 245 - Centro Histórico, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

Email: danusafisio@gmail.com

Telephone: +55 (51) 3303-8700

RESUMO

Introdução: O exercício físico pode retardar o processo sarcopênico e reverter a perda de força muscular, melhorar a qualidade de vida e prognóstico em cirróticos. O objetivo foi verificar os efeitos do exercício aeróbico presencial versus domiciliar nas variáveis fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com cirrose compensada.

Métodos: Os pacientes foram selecionados por conveniência, estratificados e randomizados em exercício presencial supervisionado (n=13) e exercício domiciliar sem supervisão diária (n=12), que foram submetidos a um programa de exercícios físicos aeróbicos, com duração progressiva de 30 minutos a uma hora, duas vezes por semana durante doze semanas. Antes de iniciar o programa e a cada quatro semanas, todos os pacientes de ambos os grupos foram avaliados quanto à fadiga (escala de gravidade da fadiga), força muscular respiratória (Pimax e Pemax) e periférica (pico de torque do quadríceps concêntrico), capacidade funcional (distância caminhada de 6 minutos) e qualidade de vida (questionário Short Form-36 Health Survey).

Resultados: O grupo presencial apresentou redução da fadiga ($p < 0,001$), aumento da força muscular inspiratória ($p < 0,001$), expiratória ($p < 0,001$), e periférica ($p < 0,001$), da DTC6 ($p < 0,001$) e melhora da qualidade de vida. O grupo domiciliar não apresentou melhora significativa nessas variáveis.

Conclusão: Um programa presencial de exercícios aeróbicos moderados em pacientes com cirrose compensada reduz a fadiga, melhora a capacidade funcional e qualidade de vida, aumenta força muscular respiratória e periférica. Os exercícios físicos domiciliares não provocam os mesmos efeitos adaptativos nesta população.

Descritores: Exercício físico, Sarcopenia, Reabilitação, Cirrose.

INTRODUÇÃO

A cirrose é o estágio final da fibrose hepática progressiva e representa a 14^a causa de morte em todo o mundo.^{1, 2} As principais causas são o consumo excessivo de álcool, contaminação viral B e C (VHB e VHC) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA).² A doença modifica o funcionamento hepático e afeta, dentre outros, o tecido muscular, provocando a

perda de massa muscular significativa, que atinge níveis patológicos caracterizando a sarcopenia.³

O *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)⁴, define a sarcopenia como “uma síndrome progressiva e generalizada de perda de musculatura esquelética e força muscular”. É resultado do desequilíbrio entre síntese e degradação de proteínas por anormalidades nutricionais, metabólicas e bioquímicas, e aumenta a morbimortalidade do paciente.^{4,5} Além disso, acarreta prejuízos na composição corporal, capacidade aeróbica e de produção de força e potência musculares, resultando em prejuízos na funcionalidade e qualidade de vida. É um fator de mortalidade independente, que implica em pior evolução clínica.⁶

O cirrótico tem alta prevalência de sarcopenia e de inatividade física, que combinados com envelhecimento, desnutrição, diminuição da síntese de proteínas hepáticas, hipermetabolismo, aumento de citocinas inflamatórias, hiperamonemia e baixos níveis de testosterona possibilitam o descondicionamento muscular, que resulta na redução de reserva cardiovascular, aumento da fragilidade física e da sarcopenia, e diminuição da força e qualidade de vida.^{7,8}

Não há um tratamento eficaz para reverter a cirrose, e o manejo se concentra no tratamento da doença primária, no controle das complicações e no transplante de fígado. No entanto, uma condição física ruim até mesmo no momento e após o TH repercute de forma negativa no sucesso do procedimento, resultando em menor sobrevida.⁹⁻¹¹

Pesquisas sobre os benefícios da atividade física em cirróticos estão em estágio inicial, mas estudos sugerem que o exercício físico é fundamental pois retarda o processo sarcopênico,¹² aumenta a massa e força muscular,¹³⁻¹⁵ melhora a funcionalidade^{16,17} reduz risco de quedas¹⁸ e fadiga¹⁹ promove controle glicêmico²⁰ aumenta a síntese proteica²¹ e proporciona melhor qualidade de vida^{19,22} possibilitando melhor prognóstico. Desta forma, este estudo objetivou verificar os efeitos do exercício aeróbico moderado presencial *versus* domiciliar na fadiga, força muscular respiratória e periférica, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com cirrose compensada.

METODOLOGIA

Este estudo é um ensaio clínico experimental randomizado controlado, paralelo, aberto, de 2 braços aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e do Complexo Hospitalar da

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), (n° 3805918 e 3938979, respectivamente) e foi registrado em banco de dados de registro de Ensaio Clínicos ReBec (n° RBR-3gtevjU111112367585).

O estudo incluiu cirróticos adultos, de 18 a 75 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico médico de cirrose de qualquer etiologia, em acompanhamento multidisciplinar no Ambulatório de Gastroenterologia da Policlínica Santa Clara– ISCOMPA, que aceitaram participar da pesquisa. Pelo risco de elevação de pressão portal e sangramento de varizes esofágicas, foram excluídos pacientes com descompensação da doença hepática, caracterizada pela Classe C do *score* Child-Turcotte-Pugh, com manifestações de hipertensão portal, (esplenomegalia, varizes esofágicas grau III, aumento de veia porta ou circulação colateral), com internação hospitalar nos últimos três meses, doenças neuromusculares ou alterações ortopédicas que comprometessem a realização dos testes ou exercícios físicos, ou com contra- indicações para os mesmos. Para minimizar risco de viés, pacientes com suplementação alimentar com aminoácidos também foram excluídos.

Os pacientes foram selecionados por conveniência, estratificados e randomizados através do programa Microsoft Excel[®], pelos pesquisadores, em dois grupos: Grupo Presencial (GP) e Grupo Domiciliar (GD). Um pesquisador treinado (P1) realizou todas as avaliações dos pacientes de ambos os grupos, e um segundo pesquisador treinado (P2) supervisionou a atividade física no GP e forneceu orientações ao GD. As avaliações e a intervenção presencial foram realizadas no mesmo laboratório. Assim, o cegamento só foi possível para o profissional que realizou a análise estatística.

Protocolo de exercício presencial

No laboratório de Fisioterapia da UFCSPA, os pacientes preencheram uma ficha de avaliação, elaborada pelos pesquisadores, com as características demográficas (idade, sexo, cor e escolaridade) e clínicas (doenças crônicas, internações, exames laboratoriais). Posteriormente foram avaliados pelo P1, quanto à força muscular inspiratória, expiratória e periférica, capacidade funcional, qualidade de vida e fadiga. Na sessão seguinte, com o P2, iniciaram o programa de exercícios aeróbicos, duas vezes por semana, durante 12 semanas, totalizando 24 sessões. A primeira sessão consistiu em cinco minutos de aquecimento, seguida de 30 minutos de caminhada em esteira, em velocidade de máxima tolerância pelo paciente verificada pela escala de Borg.²³ Posteriormente, foram acrescentados dois minutos de caminhada, a cada

sessão, até que atingisse 50 minutos de exercício, tempo mantido até o final das 12 semanas de reabilitação. Todos os pacientes foram reavaliados na 4^a, 8^a e 12^a semanas de exercício.

Protocolo de exercício domiciliar

Os pacientes foram avaliados da mesma forma que o grupo presencial pelo P1. Posteriormente, o P2, orientou aos pacientes que realizassem 5 minutos de aquecimento seguido de caminhada em terreno plano, 2 vezes na semana por 12 semanas, totalizando 24 sessões. Como no grupo presencial, a cada dia de caminhada foram orientados a acrescentar 2 minutos de caminhada, até atingir 50 minutos, na máxima velocidade tolerada. Os pacientes foram orientados a interromper o exercício na ocorrência de sintomas, como mal-estar, arritmias, tontura, falta de ar e a procurar atendimento médico tão logo quanto possível. Todos os pacientes foram reavaliados presencialmente na 4^a, 8^a e 12^a semanas de exercício.

Variáveis analisadas

A fadiga foi avaliada através da Escala de Gravidade da Fadiga (EGF), questionário que quantifica a intensidade da fadiga, onde escore igual ou maior a quatro indica fadiga severa.²⁴ A força muscular respiratória foi mensurada através da pressão inspiratória (P_{imáx}) e expiratória (P_{emáx}) máximas, utilizado o manovacuômetro digital MVD 500 da marca Globalmed[®]. Para avaliar força muscular periférica, utilizamos valores de pico de torque (PT) isocinético concêntrico, em Newton/Metros (Nm), gerados pelos músculos extensores do joelho do membro dominante no dinamômetro Biodex System 3 Isokinetic Dynamometer com o software Biodex Advantage versão 3.0 (Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, New York, USA). Avaliamos a condição funcional através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), de acordo com as diretrizes da ATS (*American Thoracic Society*)²⁵ e a qualidade de vida através do questionário *Medical Outcomes Study, Short Form- 36 Health Survey* (SF-36).²⁶

Análise dos dados

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as categóricas por frequências absolutas e relativas. A comparação de médias foi realizada pelo teste *t-student*. A comparação de proporções foi realizada pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. A comparação intra e intergrupos, simultaneamente, foi realizada pelo modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) complementado pelo teste *Least Significant*

Difference (LSD). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0.

RESULTADOS

A coleta de dados e o recrutamento dos participantes deste estudo ocorreram no período de 2020 a 2021. A Figura 1 apresenta o fluxo dos pacientes no estudo de acordo com as normas do CONSORT e mostra que 25 pacientes foram analisados: 13 do GP (4 não totalizaram o protocolo) e 12 do GD.

A análise descritiva das características demográficas dos pacientes analisados no estudo está demonstrada na Tabela 1.

O comportamento das variáveis Fadiga, Pi e Pemáx, PT de Extensão e DTC6 entre os grupos ao longo do programa de exercícios está demonstrado na Tabela 2. Em relação à Fadiga, na comparação intragrupo, o GP apresentou redução significativa a cada momento avaliado, com valores significativamente mais baixos a partir da 8ª semana e reduziu 1,86 pontos, em média, durante o período total de acompanhamento, enquanto o GD aumentou 0,10 pontos, em média, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A Pimáx aumentou significativamente no GP a partir da 8ª semana, em média, 23 cmH₂O e o GD 2,5 cmH₂O ($p < 0,001$). A Pemáx aumentou significativamente no GP, a cada momento, com maior elevação a partir da 4ª semana, em média 28,5 cmH₂O; no GD houve redução, em média 0,65 cmH₂O ($p < 0,001$). A DTC6 no GP foi significativamente maior em todos os momentos, com aumento médio de 97,8 metros ao final, e o GD 11,7 metros ($p < 0,001$). O PT em extensão aumentou significativamente no GP na 4ª semana e novamente com média de 41,0 N, e o GD diminuiu, em média, 1,03 N, ($p < 0,001$).

O comportamento da Qualidade de Vida está demonstrado na Tabela 3. O GP apresentou aumento estatisticamente significativo nos escores de quase todos os domínios do SF-36 em relação ao GD. Esse aumento só não foi significativo nos domínios saúde mental, aspectos sociais e dor.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Ainda são poucos os estudos que analisam os benefícios e efeitos do exercício físico em pacientes cirróticos, com avaliação de diferentes perfis de pacientes e de modalidades de atividade física.

Os protocolos de exercício físico propostos para esta população ainda são bastante heterogêneos com critérios de inclusão bastante restritivos. Nos estudos realizados até o momento, estes exercícios tinham diferentes modalidades, variaram de seis semanas a 12 meses, com sessões de uma a três vezes por semana, com duração de até uma hora. A maioria dos estudos encontrou resultados positivos e significativos com exercícios nesta população, embora ainda pouco se saiba sobre suas repercussões clínicas na doença.

Neste estudo, observamos que pacientes do GD não apresentaram melhora significativa nas variáveis estudadas, quando comparados aos pacientes do GP. A supervisão profissional poderia contribuir para mostrar melhores resultados.^{27,28}

Embora a fadiga seja frequentemente relatada pelos pacientes com cirrose, poucos estudos avaliam o sintoma como desfecho tendo a atividade física como intervenção. Em nosso estudo, a fadiga diminuiu no GP e aumentou no GD. Um ensaio clínico randomizado de Zenith et al, mostrou que pacientes que realizaram exercícios domiciliares supervisionados, 3 vezes na semana, durante 8 semanas, também tiveram redução do sintoma.¹⁹

No GP, a Pimax e Pemáx alcançaram aumento de 23 cmH₂O e 28,5 cmH₂O, respectivamente. Não encontramos estudos que avaliassem força muscular respiratória como desfecho após exercício ou atividade física nesta população.

Observamos aumento da DTC6 em 97 metros, nos pacientes do GP, resultado corroborado por outros estudos.¹⁴⁻¹⁷ A literatura mostra incrementos de 34 a 80 metros, em pacientes que realizaram exercício presencial supervisionado similar ao realizado neste estudo. Um aumento de 30,5 m na DTC6 foi sugerido como melhora mínima necessária para conferir algum benefício clínico, porém isso ainda não foi validado em pacientes com cirrose²⁸ O maior aumento da DTC6 foi relatado por Chen et al.,¹⁷ de 151 metros, após intervenção guiada por pedômetro (p = 0,03).

Pacientes do GP apresentaram aumento significativo no PT. Aamann et al obtiveram resultados similares, quando cirróticos realizaram exercício físico de força três vezes na

semana.¹⁵ Hiraoka et al demonstraram aumento de 5,6% na força muscular após 12 semanas de exercícios aeróbicos com metas diárias de contagem de passos ($p < 0,01$). Um aumento de 11% na força de membros inferiores também foi relatado, no mesmo período de tempo ($p < 0,01$). No entanto, os pacientes receberam suplementação com aminoácidos simultaneamente aos exercícios.²⁹

Apesar de recomendado, a aplicação do exercício físico em cirróticos está bem atrás de outras doenças crônicas, possivelmente pela possibilidade de aumento na pressão portal. Garcia-Pagan et al demonstraram que o exercício moderado aumenta a pressão portal em pacientes com hipertensão portal e, portanto, teoricamente, aumenta o risco de sangramento por varizes.³⁰ Outras barreiras são a falta de programas de exercícios específicos supervisionados, disponíveis para esse grupo de pacientes, e a falta de evidências para prescrição e avaliação de exercícios de forma segura e eficaz.³¹ Portanto, os resultados dos estudos atuais podem não ser facilmente generalizáveis para pacientes com doença hepática mais avançada, Child-Turcotte-Pugh C, ou MELD muito elevado. No entanto, estudos recentes, controlados, têm demonstrado segurança, melhorias na aptidão física, massa muscular e QV.³²⁻³⁴

Uma recente revisão mostrou que vários estudos investigaram o efeito do exercício na qualidade de vida utilizando diferentes instrumentos apresentando resultados positivos.³⁵ Observamos que o GD alcançou escores mais baixos em relação ao GP em todos os domínios. Estudos relatam que a falta de supervisão direta pode resultar em perda da eficácia do exercício. Essa poderia ser uma explicação para nosso resultado.^{36,37}

As limitações deste estudo estão relacionadas principalmente à falta de controle nutricional dos pacientes de ambos os grupos. Além disso, restrições impostas pela pandemia, como a redução do número de profissionais e pacientes com acesso às instituições envolvidas neste estudo e dificuldades de transporte, falta de insumos para aquisição de tecnologias, motivaram a impossibilidade de 4 pacientes do GP continuarem a participação no estudo. Este cenário somente viabilizou a supervisão do HG na 4^a, 8^a e 12^a semanas e não diariamente como o GP. Muitos de nossos pacientes não tinham acesso à tecnologia que suportasse aplicativos que nos permitisse fazer esse acompanhamento, mesmo virtualmente.

Entretanto, este estudo produziu resultados estatisticamente significativos, o que nos faz supor que não se pode subestimar o exercício físico aeróbico moderado. Além disso, reforça a importância da supervisão de um profissional treinado, para esta população. O desafio será o desenvolvimento de estudos com amostra representativa, que possam envolver pacientes com

doença descompensada, para avaliar os benefícios do exercício físico aeróbico, minimizando os riscos impostos pela atividade física com carga. Ao final, estas atividades poderiam ser esclarecedoras dos efeitos do exercício sobre a evolução clínica destes pacientes.

Este ensaio clínico randomizado de pacientes com cirrose compensada, mostrou que 12 semanas de exercício físico aeróbico presencial de intensidade moderada foram capazes de reduzir a fadiga, fortalecer musculatura respiratória e periférica, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida desta população. A atividade física domiciliar não provocou os mesmos efeitos nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (12): 2650- 66. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.060.
2. Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis.* 2017; 35 (4): 304-9. DOI:10.1159/000456580.
3. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (25): 7637-47. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7637.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16- 31. DOI:10.1093/ageing/afy169.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease; *J Hepatol.* 2019; 70 (1): 172- 93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.0.024.
6. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr.* 1997; 127 (5): 998S- 1003S. DOI: 10.1093/jn/127.5.998S.
7. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Shannon A, Hoermann R, Angus PW. Low serum testosterone is associated with adverse outcome in men with cirrhosis independent of the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2016; 22: 1482-90. DOI: 10.1002 / lt.24607.
8. Mazurak VC, Tandon P, Montano-Loza AJ. Nutrition and the transplant candidate. *Liver Transpl.* 2017; 23: 1451- 64. DOI: 10.1002 / lt.24848.

9. Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Muscle strength and mortality while on a liver transplant waiting list. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12 (3): 235- 40.
10. Limongi V, Cestaro EJ, Veloso-Guedes CA, Rosalen ST, Silva AMO, Bion IFSF. Relação entre a força da musculatura respiratória e capacidade vital na mortalidade em lista de espera e no pós-operatório do transplante de fígado. *J Bras Transpl.* 2011; 14 (4): 1594- 97.
11. Faustini Pereira JL, Galant LH, Rossi D, et al. Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016. DOI: 10.1155/2016/6940374.
12. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012; 3 (3): 157– 162. DOI: 10.1007 / s13539-012-0068-4.
13. Morkane CM, Kearney O, Bruce DA, Melikian CN, Martin DS. An outpatient hospital-based exercise training program for patients with cirrhotic liver disease awaiting transplantation: a feasibility trial. *Transplantation* 2020; 104 (1): 97– 103. DOI: 10.1097/TP.0000000000002803.
14. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, Dalmay F, Carrier P, Legros R, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation.* 2015; 99 (1): 145- 50. DOI: 10.1097/TP.0000000000000245.
15. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (5): 1179- 87.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.058.
16. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, Yavari M, Abraldes JG, Carbonneau M, et al. Home exercise training improves exercise capacity in cirrhosis patients: role of exercise adherence. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 99. DOI: 10.1038/s41598-017-18320-y.
17. Chen HW, Ferrando A, White MG et al. Home-based physical activity and diet intervention to improve physical function in advanced liver disease: a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci.* 2020; 65 (11): 3350- 59. DOI: 10.1007/s10620-019-06034-2.
18. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151652. DOI: 10.1371/journal.pone.0151652

19. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (11): 1920- 6.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.016.
20. Nishida Y, Ide Y, Okada M, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, et al. Effects of home-based exercise and branched-chain amino acid supplementation on aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res*. 2017; 47 (3): 193– 200. DOI: 10.1111/hepr.12748.
21. Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA, Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78–84 and 23–32 years olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (4): 620– 6. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.4.E620.
22. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, Cárdenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2014; 59 (8): 1966- 75. DOI: 10.1007 / s10620-014-3086-6.
23. Borg G. *Perceived exertion and pain scales*. Champaign: Human Kinetics; 1998.
24. Rossi D, Galant LH, Marroni CA. Psychometric property of the fatigue severity scale and correlation with depression and quality of life in cirrhotic patients. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54 (4): 344 - 8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-85>.
25. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:111– 7. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
26. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 143-150.
27. Kairy D, Lehoux P, Vincent C, Visintin M. A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2009; 31(6): 427– 47. DOI: 10.1080/09638280802062553.
28. Grona SL, Bath B, Busch A, Rotter T, Trask C, Harrison E. Use of videoconferencing for physical therapy in people with musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018; 24 (5): 341– 55. DOI: 10.1177/1357633X17700781.
29. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia

- in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29 (12): 1416– 23. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000986.
30. Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 1996; 111 (5): 1300– 6. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898644.
31. Ney M, Gramlich L, Mathiesen V, Bailey RJ, Haykowsky M, Ma M, et al. Patient-perceived barriers to lifestyle interventions in cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23 (2): 97-104. DOI: 10.4103/1319-3767.203357.
32. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2012; 18: 146- 151.
33. Brustia R, Savier E, Scatton O. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42 (3): 205-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.005>.
34. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Montano-Loza AJ, Macias-Rodriguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2018; 24 (1): 122- 39. DOI: 10.1002/lt.24958.
35. West J, Gow PJ, Testro A, Chapman B, Sinclair M. Exercise physiology in cirrhosis and the potential benefits of exercise interventions: A review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (10): 2687- 705. DOI:10.1111/jgh.15474.
36. Hwang R, Marwick T. Efficacy of home-based exercise programmes for people with chronic heart failure: a meta-analysis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009; 16: 527– 35. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32832e097f.
37. Fokkenrood HJ, Bendermacher BLW, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JAW. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8 CD005263.

Figura 1. Diagrama do fluxo dos participantes do estudo conforme CONSORT.

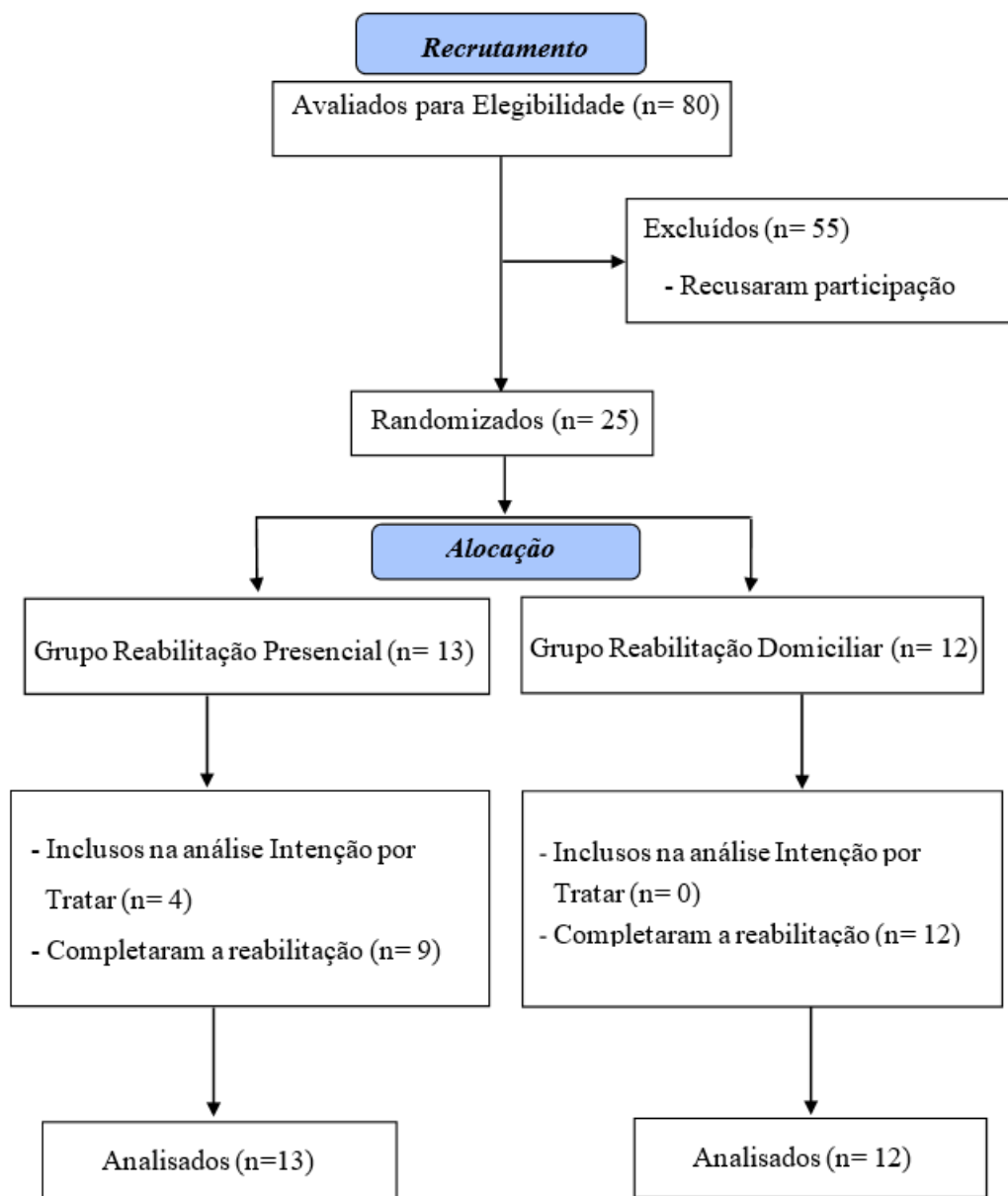


Tabela 1. Caracterização da amostra.

Variáveis	Presencial (n=13)	Domicílio (n=12)	p
Idade (anos) – média ± DP	56,5 ± 8,8	58,7 ± 7,7	0,512
Gênero – n (%)			0,859
Masculino	8 (61,5)	6 (50,0)	
IMC (kg/m ²) – média ± DP	28,4 ± 4,9	27,8 ± 3,9	0,730
Anos de estudo – média ± DP	7,8 ± 3,3	6,9 ± 2,5	0,481
Etiologia– n (%)			0,301
VHC	5 (38,5)	7 (58,3)	
Álcool	2 (15,4)	0 (0,0)	
CHC	1 (7,7)	0 (0,0)	
EHNA	2 (15,4)	1 (8,3)	
Deficiência de Alfa1	1 (7,7)	0 (0,0)	
CBP	1 (7,7)	0 (0,0)	
VHC + CHC	0 (0,0)	1 (8,3)	
VHC + Álcool	0 (0,0)	1 (8,3)	
VHC+ CHC+ Álcool	0 (0,0)	2 (16,7)	
VHB + Álcool	1 (7,7)	0 (0,0)	
MELD – média ± DP	11,0 ± 4,2	12,3 ± 4,4	0,446
CHILD – n (%)			0,593
A	12 (92,3)	10 (83,3)	
B	1 (7,7)	2 (16,7)	
Atividade física – n (%)			1,000
Não	10 (76,9)	9 (75,0)	

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; VHC: vírus hepatite C; CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatite não alcoólica; CBP: cirrose biliar primária; VHB: vírus hepatite B; MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*..

Tabela 2. Comparação da Fadiga, Pimáx, Pemáx, TC6 e Pico de Torque intra e intergrupos.

Variáveis	Presencial	Domicílio	p
	(n=13)	(n=12)	
	Média ± EP	Média ± EP	
Fadiga			
Pré Exercício	3,43 ± 0,29 ^d	3,76 ± 0,44 ^a	0,529
4 ^a semana	2,69 ± 0,27 ^c	3,73 ± 0,49 ^a	0,063
8 ^a semana	1,97 ± 0,24 ^b	3,80 ± 0,48 ^a	0,001
12 ^a semana	1,56 ± 0,19 ^a	3,86 ± 0,44 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	-1,86 (-2,42 a -1,31)	0,10 (-0,36 a 0,56)	<0,001
Pimáx (cm H₂O)			
Pré Exercício	-72,9 ± 6,0 ^a	-53,7 ± 6,2 ^a	0,026
4 ^a semana	-76,0 ± 7,4 ^a	-58,5 ± 6,2 ^a	0,072
8 ^a semana	-88,6 ± 6,3 ^b	-55,5 ± 6,3 ^a	<0,001
12 ^a semana	-95,9 ± 5,2 ^c	-56,2 ± 5,3 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	-23,0 (16,8 a 29,1)	-2,5 (-3,5 a 8,5)	<0,001
Pemáx (cm H₂O)			
Pré Exercício	108,8 ± 6,7 ^a	88,8 ± 7,8 ^a	0,052
4 ^a semana	118,6 ± 8,9 ^b	88,4 ± 7,2 ^a	0,008
8 ^a semana	125,9 ± 8,2 ^c	87,1 ± 6,5 ^a	<0,001
12 ^a semana	137,3 ± 8,1 ^d	88,2 ± 5,7 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	28,5 (20,8 a 36,2)	-0,65 (-10,3 a 9,0)	<0,001
TC6 min (m)			
Pré Exercício	457,2 ± 18,9 ^a	389,2 ± 13,9 ^a	0,004
4 ^a semana	503,0 ± 17,7 ^b	411,8 ± 15,1 ^b	<0,001
8 ^a semana	539,2 ± 15,2 ^c	407,7 ± 15,4 ^b	<0,001
12 ^a semana	555,0 ± 15,3 ^d	400,9 ± 14,7 ^{ab}	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	97,8 (63,8 a 131,9)	11,7 (-1,3 a 24,7)	<0,001
PT de Extensão (N)			
Pré Exercício	126,3 ± 11,9 ^a	106,7 ± 12,0 ^a	0,246
4 ^a semana	154,9 ± 14,4 ^b	106,7 ± 10,7 ^a	0,007
8 ^a semana	159,5 ± 15,6 ^b	107,7 ± 12,9 ^a	0,010
12 ^a semana	167,3 ± 16,6 ^c	105,7 ± 12,8 ^a	0,003
Diferença Pré-12 ^a semana	41,0 (21,8 a 60,2)	-1,03 (-8,78 a 6,72)	<0,001

^{a,b,c,d} Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 5% de significância. EP: Erro padrão; Pimáx: Pressão inspiratória máxima; Pemáx: pressão expiratória máxima; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; PT: Pico de torque; N: Newton.

Tabela 3 – Comparação da qualidade de vida (SF-36) intra e intergrupos

Variáveis	Presencial	Domicílio	p
	(n=13)	(n=12)	
	Média ± EP	Média ± EP	
Capacidade Funcional			
Pré Exercício	73,8 ± 4,7 ^a	62,1 ± 6,7 ^a	0,149
12 ^a semana	93,5 ± 4,7 ^c	60,9 ± 5,8 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	19,7 (9,0 a 30,3)	-1,17 (-9,32 a 6,97)	0,002
Aspectos Físicos			
Pré Exercício	51,9 ± 11,4 ^a	22,9 ± 9,5 ^a	0,051
12 ^a semana	86,5 ± 9,4 ^c	30,0 ± 9,0 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	34,6 (15,0 a 54,2)	7,08 (-2,06 a 16,2)	0,013
Aspectos Emocionais			
Pré Exercício	48,7 ± 10,0 ^a	19,5 ± 8,3 ^{ab}	0,024
12 ^a semana	64,2 ± 12,9 ^{ab}	16,3 ± 7,0 ^a	0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	15,4 (-4,64 a 35,5)	-3,11 (-23,6 a 17,3)	0,017
Vitalidade			
Pré Exercício	63,8 ± 4,4 ^a	57,1 ± 6,0 ^a	0,363
12 ^a semana	84,0 ± 3,6 ^c	55,5 ± 6,1 ^a	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	20,2 (12,6 a 27,7)	-1,63 (-8,49 a 5,23)	<0,001
Saúde Mental			
Pré Exercício	72,9 ± 4,6 ^a	64,0 ± 6,4 ^b	0,258
12 ^a semana	80,7 ± 4,3 ^a	59,6 ± 5,5 ^{ab}	0,003
Diferença Pré-12 ^a semana	7,73 (-5,94 a 21,4)	-4,36 (-9,20 a 0,48)	0,102
Aspectos Sociais			
Pré Exercício	69,3 ± 6,0 ^a	55,3 ± 8,4 ^a	0,174
12 ^a semana	81,3 ± 6,6 ^a	57,5 ± 7,3 ^a	0,016
Diferença Pré-12 ^a semana	12,0 (-2,76 a 26,7)	2,25 (-6,27 a 10,8)	0,263
Dor			
Pré Exercício	61,2 ± 5,7 ^a	64,8 ± 8,6 ^a	0,727
12 ^a semana	75,3 ± 8,5 ^a	65,0 ± 6,5 ^a	0,339
Diferença Pré-12 ^a semana	14,1 (-8,07 a 36,2)	0,21 (-9,98 a 10,4)	0,265
Saúde Geral			
Pré Exercício	61,9 ± 4,8 ^a	52,1 ± 5,7 ^a	0,186
12 ^a semana	84,0 ± 4,1 ^c	56,4 ± 5,0 ^{ab}	<0,001
Diferença Pré-12 ^a semana	22,1 (11,7 a 32,5)	4,28 (-1,76 a 10,3)	0,004

^{a,b,c,d} Letras iguais não diferem pelo teste *Least Significant Difference* (LSD) a 5% de significância. EP: Erro padrão.