

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO  
MOVIMENTO HUMANO - MESTRADO E DOUTORADO.**

**A INFLUÊNCIA DA CIRROSE HEPÁTICA PELO VÍRUS DA HEPATITE  
C SOBRE O CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO, A CAPACIDADE  
FUNCIONAL E A QUALIDADE DE VIDA.**

**Rodrigo Casales da Silva Vieira  
Orientador: Prof. Doutor Alexandre Simões Dias**

**PORTO ALEGRE  
2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO  
MOVIMENTO HUMANO - MESTRADO E DOUTORADO.**

**A INFLUÊNCIA DA CIRROSE HEPÁTICA PELO VÍRUS DA HEPATITE  
C SOBRE O CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO, A CAPACIDADE  
FUNCIONAL E A QUALIDADE DE VIDA.**

**Dissertação de mestrado apresentada  
ao Programa de Pós Graduação em  
Ciências do Movimento Humano da  
Escola de Educação Física da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul como requisito para obtenção do  
título de Mestre em Ciências do  
Movimento Humano.**

**PORTO ALEGRE**

**2013**

CIP - Catalogação na Publicação

Casales da Silva Vieira, Rodrigo  
A Influência da Cirrose Hepática pelo Vírus da  
Hepatite C sobre o Consumo Máximo de Oxigênio, a  
Capacidade Funcional e a Qualidade de Vida / Rodrigo  
Casales da Silva Vieira. -- 2013.  
101 f.

Orientador: Alexandre Simões Dias.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano,  
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Cirrose Hepática. 2. Consumo Máximo de  
Oxigênio. 3. Capacidade Funcional. 4. Qualidade de  
Vida. I. Simões Dias, Alexandre, orient. II. Título.

**RODRIGO CASALES DA SILVA VIEIRA**

**A INFLUÊNCIA DA CIRROSE HEPÁTICA PELO VÍRUS DA HEPATITE  
C SOBRE O CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO, A CAPACIDADE  
FUNCIONAL E A QUALIDADE DE VIDA.**

**COMISSÃO DE AVALIAÇÃO:**

**PROF. DOUTOR DENIZAR ALBERTO DA SILVA MELO – PUCRS**

**PROF. DOUTOR LUIZ ALBERTO FORGIARINI JUNIOR – IPA**

**PROF. DOUTOR RONEI SILVEIRA PINTO - UFRGS**

**PORTO ALEGRE**

**2013**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Alexandre Simões Dias, por ter acreditado em mim e no meu potencial como colega e pesquisador, entregando-me a tarefa de pesquisar sobre um assunto, ainda, pouco explorado na literatura científica.

À minha família que através dos seus erros e acertos me fizeram acreditar que eu podia ultrapassar todas as interperes impostas pela vida.

À minha grande amiga e colega fisioterapeuta Angela Roberta Conte Muraro que me auxiliou em todas as horas, fáceis e difíceis, através da sua valiosa amizade demonstrada pela sua consciência superior envolvendo a nobreza do ser humano.

Ao prof. Álvaro Reischak de Oliveira e aos colegas do Setor de Fisiologia do Exercício do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX), especialmente a Julia da Silveira Gross e a Renata Kruger pela valiosa colaboração para o desenvolvimento deste estudo.

Ao médico Marcio Acosta Maldonado (LAPEX) pelas dúvidas solucionadas e pela troca de informações no campo da saúde.

A todos os funcionários do LAPEX pela gentileza e solicitação aos pedidos realizados.

A todo pessoal da pós-graduação, especialmente a Ana Lucia Larratéa, que sempre estiveram dispostos a sanar as minhas múltiplas dúvidas a respeito do PPG.

Aos bolsistas do Curso de Fisioterapia da UFRGS Ivan Lopes Braga, Sarah Hartel, Dilon Antonio Schmitt e Lisiane Fernandes pelo auxílio nas realizações dos testes propostos pelo estudo e, por terem aguentado meus atrasos, minhas indecisões e minhas angustias durante todo o tempo.

Ao prof. Mário Reis Álvares-da-Silva pela valiosa contribuição científica sobre o assunto e pelo incentivo à pesquisa.

Aos médicos do ambulatório de Gastroenterologia e Hepatites Crônicas do HCPA, especialmente ao doutor Matheus Trucollo Michalczuk, pela grande colaboração para aderência dos pacientes desse estudo.

Aos voluntários que se disponibilizaram a fazer parte do grupo controle oferecendo grande parte do seu tempo à pesquisa.

Ao órgão de fomento CAPES pelo apoio financeiro.

Especialmente, agradeço aos pacientes portadores do vírus da hepatite C que mesmo acometidos física e emocionalmente se disponibilizaram a participar do estudo, estando conscientes de que os resultados dessa pesquisa servirão para esclarecer melhor às suas condições funcionais.

Cada um de nós tem dentro de si uma força maior capaz até de transformar múltiplos destinos, através do exemplo que é a nossa própria vida. Acredite nesse sonho, transforme-o num ideal e lute pela sua existência que renascerás sob um novo e deslumbrante amanhecer!

## RESUMO

**Introdução:** A cirrose é uma hepatopatia crônica e progressiva que constitui um estágio irreversível ou lentamente reversível de disfunção hepática, caracterizada pela formação de nódulos de fibrose no tecido hepático. Investigações devem ser realizadas para avaliar essa população a fim de que se tenha um diagnóstico mais preciso dos efeitos da doença sobre a função cardiopulmonar, a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos. **Objetivo:** Investigar a influência da cirrose hepática pelo vírus da hepatite C (VHC) no consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), a capacidade funcional e a qualidade de vida em indivíduos cirróticos. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 36 indivíduos (18 cirróticos e 18 controles) de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Foram avaliados e comparados entre os grupos, o consumo máximo de oxigênio através da ergoespirometria em bicicleta, a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos e pelo *time up and go test*, a força do aperto de mão, a antropometria e a qualidade de vida. Foram feitas correlações em pacientes cirróticos, entre a força do aperto de mão e o  $VO_{2max}$  e o TC6, o  $VO_{2max}$  e o teste de caminhada de 6 minutos e a qualidade de vida e o TC6. **Resultados:** Os grupos doença e controle foram pareados pelo sexo e pela idade, não havendo diferença significativa entre os grupos quanto à idade e o sexo. Não foram encontradas diferenças significativas entre cirróticos e controles quanto ao *Time Up And Go Test*. Quanto ao Teste de Caminhada de Seis Minutos a distância percorrida foi significativamente menor nos cirróticos em comparação aos controles. Não houve diferença entre os grupos para a distância percorrida predita para cirróticos e controles. Não foi encontrada diferença para a força do aperto de mão (HGS) entre cirróticos e controles. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para avaliação antropométrica em nenhum dos itens que a contemplam. Na avaliação da qualidade de vida foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para todos os seus domínios. O consumo máximo de oxigênio  $VO_{2max}$  apresentou valores inferiores no grupo doença. Houveram correlações em pacientes cirróticos entre a capacidade funcional e o  $VO_{2max}$  e a qualidade de vida. **Conclusão:** Foram encontradas diferenças entre cirróticos e controles quanto ao  $VO_{2max}$ , a capacidade funcional e a qualidade de vida. As correlações encontradas nesse estudo devem ser exploradas em novas pesquisas envolvendo esses pacientes.

**Palavras-Chave:** Cirrose Hepática, Funcionalidade, Qualidade de Vida.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cirrhosis is a chronic progressive liver disease is a slowly reversible or irreversible stage of liver dysfunction, characterized by the formation of nodules of fibrosis in liver tissue. investigations should be performed to evaluate this population so that it has a more accurate diagnosis of disease effects on cardiopulmonary function, functionality, and quality of life of these individuals. **Objective:** To investigate the influence of liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) on maximal oxygen consumption ( $VO_{2max}$ ), functional capacity and quality of life in individuals with cirrhosis. **Materials and methods:** We evaluated 36 patients (18 cirrhotic patients and 18 controls) of both sexes, aged 18 years. Were evaluated and compared between groups, the maximal oxygen uptake by cardiopulmonary exercise test on bicycle, on functional capacity by testing six-minute walk and the time up and go test, the strength of the handgrip, anthropometry and quality of life. Correlations were in cirrhotic patients, between the strength of the handshake and  $VO_{2max}$  and 6MWT,  $VO_{2max}$  test and 6-minute walk and the quality of life and 6MWT. **Results:** The disease and control groups were matched by sex and age, no significant difference between groups with respect to age and sex. No significant differences were found between cirrhotic patients and controls regarding Time Up And Go Test. How to Walk Test Six Minutes distance traveled was significantly lower in cirrhotic patients compared to controls. There was no difference between groups for the distance predicted for cirrhotic patients and controls. No difference was found for the strength of the handgrip (HGS) between cirrhotic patients and controls. No significant differences were found between groups in anthropometric assessment in any of the items that come. In assessing the quality of life were significant differences between groups for all domains. The maximal oxygen consumption  $VO_{2max}$  values were lower in the disease group. There were correlations in cirrhotic patients between functional capacity and  $VO_{2max}$  and quality of life. **Conclusion:** We found differences between cirrhotic patients and controls regarding  $VO_{2max}$ , Functional capacity and quality of life. The correlations found in this study should be explored in further studies involving these patients.

**Keywords:** Liver Cirrhosis, Functionality, Quality of Life.

# SUMÁRIO

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

## **LISTA DE FIGURAS**

## **LISTA DE TABELAS**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVO GERAL</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>17</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>18</b>
4.1. Estrutura e funções do fígado	18
4.2. Doenças hepáticas	21
4.3. Tipos de hepatite	21
4.4. Vírus da hepatite C	22
4.5. Estrutura do vírus da hepatite C	23
4.6. Transmissão do vírus HCV	25
4.7. Diversidade genética do vírus da hepatite C	25
4.8. Hepatite C	27
4.9. Cirrose Hepática	27
4.10. Fisiologia da cirrose hepática	28
4.11. Hipertensão portal	29
4.12. Manifestações extra-hepáticas associadas ao vírus da hepatite C	30

4.13.	Achados laboratoriais na cirrose	35
4.14.	Exames de imagem	35
4.15.	Diagnóstico anatomopatológico da cirrose	36
4.16.	Avaliação prognóstica	38
4.17.	Aspectos nutricionais	40
4.18.	Consumo máximo de oxigênio	42
4.19.	Capacidade funcional	43
4.20.	Qualidade de vida	45
<b>5.</b>	<b>PROBLEMA</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>HIPÓTESES</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>47</b>
7.1.	Delineamento do Estudo	47
7.2.	População e Amostra	47
7.3.	Critérios de Inclusão e Exclusão	47
7.4.	Procedimentos Éticos	49
7.5.	Avaliações	49
7.6.	Análise Estatística	55
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>66</b>
9.1.	Diferença entre os grupos	66

9.2.	Correlações _____	71
9.3.	Limitações do estudo _____	72
9.4.	Direções futuras _____	72
10.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> _____	73
11.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> _____	74
	<b>ANEXO 1</b> _____	90
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> _____	90
	<b>ANEXO 2</b> _____	92
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle</b> _____	92
	<b>ANEXO 3</b> _____	94
	<b>ANEXO 4</b> _____	95
	<b>ANEXO 5</b> _____	97

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>6MWD</b>	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>EESB</b>	Escala de esforço subjetivo de borg
<b>EESBMI</b>	Escala de esforço subjetivo de borg para membros inferiores
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FF</b>	Função física
<b>FR</b>	Frequência respiratória
<b>FS</b>	Função social
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	Magnésio total
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>HAV</b>	Hepatite A
<b>HBsAG</b>	Antígeno Austrália
<b>HBV</b>	Hepatite B
<b>HCV</b>	Hepatite C
<b>HDV</b>	Hepatite D
<b>HEV</b>	Hepatite E
<b>HGS</b>	Força do aperto de mão
<b>HOMA</b>	Homeostasis Model for Assessment
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IGF-1</b>	Insulina 1
<b>INR</b>	Quociente internacional normatizado
<b>IPAQ</b>	Questionário internacional do nível de atividade física
<b>ISAK</b>	Sociedade internacional para o avanço da cineantropometria
<b>LV<sub>1</sub></b>	Primeiro limiar ventilatório
<b>LV<sub>2</sub></b>	Segundo limiar ventilatório
<b>MELD</b>	Modelo para o estágio final de doença hepática
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial de oxigênio
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial de gás carbônico
<b>PC</b>	Percepção de dor corporal
<b>PEG-IFN</b>	Interferon peguilado
<b>Pcr</b>	Fosfocreatina
<b>SatO<sub>2</sub>/Hb</b>	Relação entre oxigênio e a hemoglobina.
<b>SHP</b>	Síndrome hepatopulmonar
<b>RBV</b>	Ribavirina
<b>RER</b>	Razão de troca respiratória
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>SE</b>	Limitações devido à saúde emocional
<b>SF</b>	Limitações devido à fatores físicos
<b>SF-36</b>	Questionário de Qualidade de Vida <i>Short-Form 36</i>
<b>SF-361</b>	Domínio Capacidade Funcional do SF-36
<b>SF-362</b>	Domínio: Limitação por Aspectos Físicos do SF-36
<b>SF-363</b>	Domínio: Dor do SF-36
<b>SF-364</b>	Domínio: Estado Geral de Saúde do SF-36
<b>SF-365</b>	Domínio: Vitalidade do SF-36
<b>SF-366</b>	Domínio: Aspectos Sociais do SF-36
<b>SF-367</b>	Domínio: Saúde Mental do SF-36
<b>SF-368</b>	Domínio: Limitação por Aspectos Emocionais do SF-36
<b>SG</b>	Saúde geral
<b>SM</b>	saúde mental
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica de oxigênio
<b>SRH</b>	Síndrome hepatorenal
<b>T<sub>13</sub></b>	Triiodotironina
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TC6</b>	Teste de caminhada de seis minutos

<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>TUG</b>	Time up and go
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>V</b>	Vitalidade
<b>VE/VO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para o O <sub>2</sub>
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para o CO <sub>2</sub>
<b>VO<sub>2max</sub></b>	Consumo máximo de oxigênio
<b>VO<sub>2pico</sub></b>	Consumo pico de oxigênio
<b>VHC</b>	Vírus da hepatite C

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Anatomia morfológica do fígado. A- face ântero-superior. B- face inferior.	<b>18</b>
<b>Figura 2.</b>	Anatomia funcional do fígado. A – fígados direito e esquerdo. B – setores. C – seguimentos. D – cisuras. E – pedículos. F – veias hepáticas.	<b>19</b>
<b>Figura 3.</b>	Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite C	<b>24</b>
<b>Figura 4.</b>	Representação esquemática da organização genética do genoma do HCV.	<b>24</b>
<b>Figura 5.</b>	Distribuição dos genótipos do HCV em diferentes regiões brasileiras.	<b>26</b>
<b>Figura 6.</b>	Comparação de um fígado cirrótico com um fígado normal. A – fígado cirrótico. B – fígado normal.	<b>28</b>
<b>Figura 7.</b>	Demonstra as variáveis histológicas analisadas na biopsia hepática.	<b>38</b>
<b>Figura 8.</b>	Dinamômetro com alça ajustável.	<b>49</b>
<b>Figura 9.</b>	Diferença entre os grupos de cirróticos e controles quanto ao consumo máximo de oxigênio durante a realização do teste máximo da ergoespirometria em bike. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> ).	<b>64</b>
<b>Figura 10.</b>	Relação entre a força do aperto de mão (HGS) e o consumo máximo de oxigênio (VO <sub>2max</sub> ). Moderada correlação positiva com o VO <sub>2max</sub> .	<b>64</b>
<b>Figura 11.</b>	Relação entre o consumo máximo de oxigênio (VO <sub>2max</sub> ) e a distancia percorrida no TC6. Forte correlação com a distancia percorrida no TC6.	<b>65</b>
<b>Figura 12.</b>	Relação entre o domínio Capacidade Funcional do questionário de qualidade de vida SF- 36 – Short Form – SF361 e a distancia percorrida no TC6. Correlação positiva moderada com a distância percorrida no TC6.	<b>65</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Classificação da fibrose (alteração arquitetural) e da atividade inflamatória.	<b>37</b>
<b>Tabela 2.</b>	Classificação Child-Pugh de severidade da cirrose	<b>39</b>
<b>Tabela 3.</b>	Classificação do nível de atividade física por meio do IPAQ.	<b>51</b>
<b>Tabela 4.</b>	Características dos indivíduos conforme variáveis demográficas e clínicas.	<b>59</b>
<b>Tabela 5.</b>	Comparação entre os grupos para os Testes Funcionais (Time Up And Go Test, Teste de Caminha da de Seis Minutos e Força do Aperto de Mão) Escala de Esforço Subjetivo de Borg para Membros Inferiores e Nível de Dispneia nos momentos pré e pós TC6. Diferença intragrupos para a distância predita e a distância percorrida para o TC6.	<b>61</b>
<b>Tabela 6.</b>	Comparação entre os grupos para os dados Antropométricos e o escore de qualidade de vida avaliada pelo questionário genérico de Avaliação de Qualidade de Vida - SF36.	<b>63</b>
<b>Tabela 7.</b>	Comparação entre os grupos para os escores de qualidade de vida avaliada pelo questionário genérico de Avaliação de Qualidade de Vida - SF36.	<b>63</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A cirrose é uma hepatopatia crônica e progressiva que constitui um estágio irreversível ou lentamente reversível de disfunção hepática, caracterizada pela formação de nódulos de fibrose no tecido hepático. Este processo ocorre em decorrência da cicatrização e da regeneração hepatocelular, que constituem as principais respostas do tecido hepático às inúmeras agressões de natureza inflamatória, tóxica, metabólica e congestiva. Muitos sistemas são afetados na presença da doença hepática, dentre eles o sistema cardiorrespiratório e neuromuscular.

As anormalidades na oxigenação arterial são uma característica comum em pacientes portadores de cirrose hepática, sendo observado um aumento na diferença do gradiente arterio-alveolar gerando uma alteração na passagem dos gases dos pulmões para os vasos pulmonares. Esta alteração causa uma hipoxemia arterial severa (Pressão Parcial de Oxigênio ( $PaO_2$ ) abaixo de 60 mmHg), que fica em torno de 3 a 7% de todos os casos de doença hepática crônica (KROWKA e CORTESE, 1995).

As fisiopatologias das disfunções cardiorrespiratórias na presença de hepatopatias podem estar associadas à diminuição da atenuação da vasoconstrição hipóxica, baixa resistência vascular, desequilíbrio na ventilação-perfusão, "shunt" intrapulmonar e alteração na difusão de gases. Estas alterações clínicas causam uma doença no sistema respiratório que é denominada de Síndrome Hepatopulmonar (SHP). (FALLON, 2005). Esta morbidade é observada em pacientes cirróticos e/ou portadores de hipertensão portal, e é caracterizada por cirrose associada à hipoxemia e vasodilatação intrapulmonar na ausência de doença cardiopulmonar (ABOUSSUAN e STOLER, 2000).

A associação entre doença hepática e anormalidades e sintomas pulmonares são comuns em pacientes com doença hepática crônica e têm sido reconhecidas há mais de 100 anos. Entretanto, somente nos últimos quinze anos alterações vasculares pulmonares específicas associadas com a presença de doença hepática e/ou hipertensão portal têm sido submetidas a maiores investigações. (RODRIGUEZ-ROISIN ET AL., 1992).

A doença hepática associada às alterações pulmonares causa um grande impacto nutricional, funcional e de qualidade de vida independentemente de sua



etiologia, pois o fígado realiza inúmeras reações bioquímicas, como produção, modificação e utilização de nutrientes e substâncias metabolicamente importantes para o organismo (MAIO ET AL., 2000).

Uma das complicações causadas pela doença hepática avançada no sistema neuromuscular são as alterações metabólicas (encefalopatia hepática, ascite) associadas à desnutrição dos pacientes, que perdem grande quantidade de massa muscular e apresentam alterações na funcionalidade, o que propicia um quadro de inatividade física. A associação de todos estes fatores influencia negativamente nas Atividades de Vida Diária (AVD) nestes indivíduos (YOUNOSSE e GUYATT, 2006).

Existem evidências que relacionam a doença hepática com alterações na estrutura e na função do sistema neuromuscular. Alterações estruturais e funcionais determinam a efetividade do sistema neuromuscular em gerar força repercutindo na capacidade funcional do doente hepático, na sua condição física geral, na sua capacidade de realizar as AVDs, e conseqüentemente na sua qualidade de vida.

Portanto, a relação entre doença hepática e alterações cardiorrespiratórias, neuromusculares e da capacidade funcional determinando um quadro de inatividade física e, conseqüentemente, uma má qualidade de vida é conhecida. No entanto, investigações devem ser realizadas para avaliar essa população a fim de que se tenha um diagnóstico mais preciso dos efeitos da doença sobre a função cardiopulmonar, a funcionalidade e a qualidade de vida desses indivíduos.

## 2. OBJETIVO GERAL

Investigar a influência da cirrose hepática pelo vírus da hepatite C (VHC) sobre o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), a capacidade funcional e a qualidade de vida em indivíduos cirróticos.

## 3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

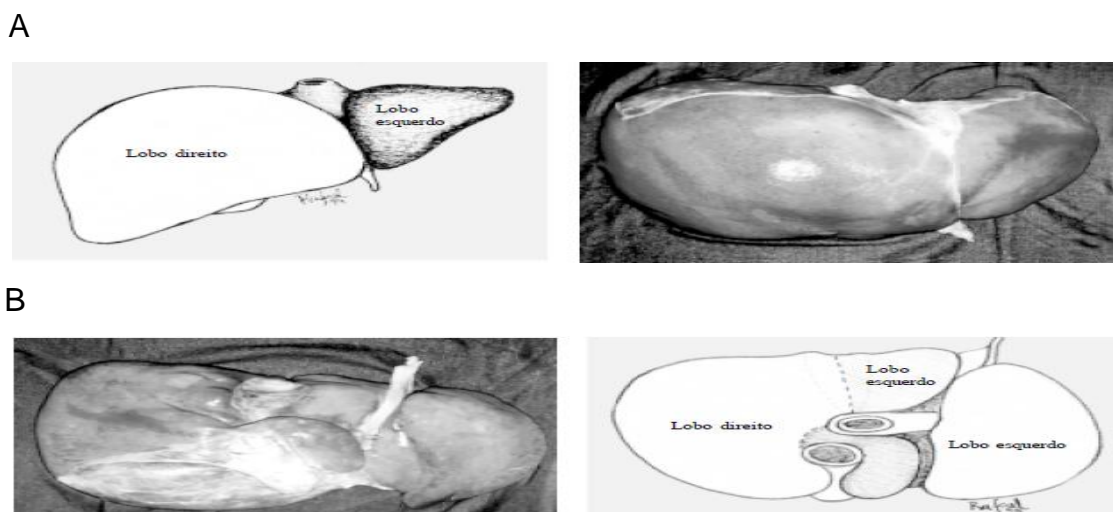
1. Avaliar e comparar a composição corporal em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C e em indivíduos saudáveis
2. Quantificar e comparar a capacidade funcional em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C e em indivíduos saudáveis
3. Mensurar e comparar a força do aperto de mão em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C e em indivíduos saudáveis
4. Avaliar e comparar a qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C e em indivíduos saudáveis
5. Quantificar e comparar o consumo máximo de oxigênio em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C e em indivíduos saudáveis
6. Correlacionar a força do aperto de mão com o  $VO_{2max}$  em pacientes cirróticos.
7. Correlacionar a força do aperto de mão com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.
8. Correlacionar o  $VO_{2max}$  com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.
9. Correlacionar a qualidade de vida com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. Estrutura e funções do fígado

O fígado é um órgão grande localizado no quadrante superior direito do abdome. É considerada a maior víscera do corpo humano, desempenhando grande número de funções vitais à saúde do organismo. A anatomia do fígado assume características distintas, se considerados aspectos morfológicos ou funcionais. (WIDMAIER et al., 2006; TRIVIÑO e ABIB, 2003.)

Morfológicamente, o fígado apresenta 4 lobos, sendo dois maiores e dois menores. Os dois lobos maiores, direito e esquerdo, são separados pela fissura umbilical na face inferior e pelo ligamento falciforme na face ântero-superior. Entre eles, há uma nítida diferença de volume com acentuado predomínio do direito sobre o esquerdo. Na face inferior do lobo direito, a fissura transversa ou hilar, região onde penetram no parênquima hepático os ramos da veia porta, da artéria hepática e os ductos biliares, delimita dois pequenos lobos, um anterior, conhecido como lobo quadrado e outro posterior, conhecido como lobo caudado ou de Spiegel (TRIVIÑO e ABIB, 2003). A anatomia morfológica do fígado está representada na figura 1.

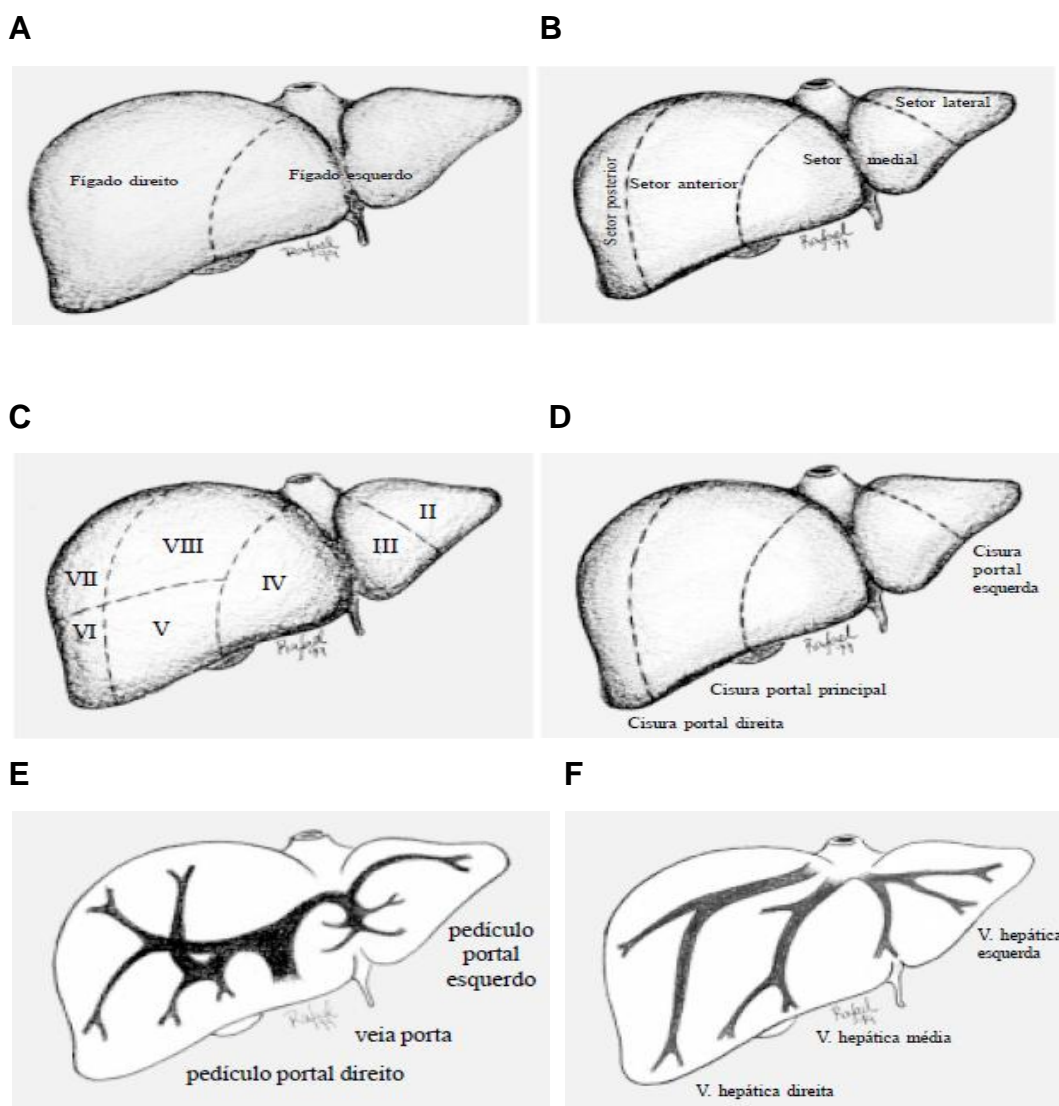


**Figura 1.** Anatomia morfológica do fígado. A- face ântero-superior. B- face inferior.

Fonte: Trivino e Adib, 2003 (modificado).

Funcionalmente, o fígado é dividido em dois hemifígados conhecidos como fígados direito e esquerdo, sendo divididos em setores e segmentos, tendo como elementos de definição os pedículos portais e as veias hepáticas. Diferentemente dos lobos direito e esquerdo da anatomia morfológica, inclusive com volumes menos

dísparos, são absolutamente individualizados no que diz respeito aos fluxos portal e arterial, drenagem biliar e drenagem venosa (TRIVIÑO e ABIB, 2003). Anatomia funcional do fígado está demonstrada na figura 2.



**Figura 2.** Anatomia funcional do fígado. A – fígados direito e esquerdo. B – setores. C – segmentos. D – cisuras. E – pedículos. F – veias hepáticas.

Fonte: Trivino e Adib, 2003 (modificado).

O fígado desempenha um papel central na manutenção da saúde e na homeostase corporal. A emulsão de gorduras, a partir da secreção da bile, é a principal função digestiva do fígado. Além disso, o fígado é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Outras funções incluem a

transformação e excreção de drogas, a hemostasia e o auxílio à resposta imune (WIDMAIER et al., 2006).

<b>QUADRO 1. Resumo das Funções do Fígado</b>	
<b>A. Funções exócrinas (DIGESTIVA)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sintetiza e secreta sais biliares necessários para digestão e absorção adequadas de gorduras.</li> <li>2. Secreta na bile uma solução rica em bicarbonato ajudando a neutralizar o ácido duodenal.</li> </ol>
<b>B. Funções endócrinas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Em resposta ao GH, secreta o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) que promove o crescimento pela estimulação da divisão celular em vários tecidos, incluindo os ossos.</li> <li>2. Contribui para ativação da vitamina D.</li> <li>3. Forma triiodotironina (<math>T_{13}</math>) a partir da tiroxina (<math>T_4</math>)</li> <li>4. Secreta angiotensinogênio, que sofre ação da renina para formar angiotensina I.</li> <li>5. Metaboliza hormônios.</li> <li>6. Secreta citocinas envolvidas nas defesas imunes.</li> </ol>
<b>C. Funções da coagulação</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Produz muitos dos fatores de coagulação plasmáticos, inclusive a protrombina e o fibrinogênio.</li> <li>2. Produz sais biliares que são essenciais para absorção gastrointestinal de vitamina K, que por sua vez é necessária para os fatores de coagulação.</li> </ol>
<b>D. Proteínas plasmáticas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sintetiza e secreta albumina plasmática, proteínas de fase aguda, proteínas de ligação para vários hormônios e oligoelementos e lipoproteínas.</li> </ol>
<b>E. Metabolismo orgânico</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Converte a glicose plasmática em glicogênio e triglicerídeos durante o período absorptivo.</li> <li>2. Converte aminoácidos plasmáticos em ácidos graxos, que podem ser incorporados em triacilgliceróis durante o período absorptivo.</li> <li>3. Sintetiza triacilgliceróis e os secreta como lipoproteínas durante o período absorptivo.</li> <li>4. Produz glicose a partir do glicogênio (glicogenólise) e de outras fontes (gliconeogênese) durante período pós-absorptivo e libera glicose na corrente sanguínea.</li> <li>5. Converte ácidos graxos em cetona durante o jejum.</li> <li>6. Produz ureia, o principal produto final do catabolismo dos aminoácidos e a libera na corrente sanguínea.</li> </ol>
<b>F. Metabolismo do colesterol</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sintetiza colesterol e o libera na corrente sanguínea.</li> <li>2. Secreta o colesterol plasmático na bile.</li> <li>3. Converte o colesterol plasmático em sais biliares.</li> </ol>
<b>G. Funções excretoras e degradativas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Secreta bilirrubina e outros pigmentos biliares da bile.</li> <li>2. Excreta, através da bile, moléculas endócrinas e orgânicas estranhas bem como oligominerais.</li> <li>3. Biotransforma moléculas endógenas e orgânicas estranhas.</li> <li>4. Destrói hemácias velhas.</li> </ol>

Fonte: Widmair, Raff e Strang, 2006.

## **4.2. Doenças hepáticas**

As doenças hepáticas geralmente estão classificadas como sendo de origem hepatocelular ou colestática. Nas doenças hepatocelulares, como a hepatite viral ou a doença hepática alcoólica, inflamação e necrose hepáticas predominam como característica do dano celular. Nas doenças colestáticas como a colelitíase, obstrução maligna, cirrose biliar primária e muitas doenças induzidas por fármacos, sobressai a inibição do fluxo biliar, sendo consideradas, portanto, como doenças obstrutivas. A exuberância dos sintomas iniciais pode sugerir de imediato um diagnóstico, particularmente se os principais fatores de risco forem considerados, como a idade, o sexo e a história de exposição ou comportamentos de risco. (HARRISON, et al. 2002; MERION, 2004)

Na presença da doença hepática ocorrem diversos efeitos deletérios em diferentes sistemas. As doenças hepáticas constituem um dos maiores problemas de saúde no mundo. A fibrose hepática e a cirrose representam as manifestações patológicas mais comuns e figuram entre as maiores causas de mortalidade humana. Ambas são provocadas por diversos agentes etiológicos como álcool, drogas e vírus como os das hepatites B, C e D; sendo que a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo.

## **4.3. Tipos de hepatite**

Segundo estimativas, bilhões de pessoas já tiveram contado com vírus das hepatites e milhões são portadores crônicos. As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo primário pelo tecido hepático, que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém, com importantes particularidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A hepatite A (HAV) tem como principal via de contágio para o vírus a relação fecal-oral; contato inter-humano ou através de água e alimentos contaminados. Contribui para a transmissão, a estabilidade do vírus da hepatite A no meio ambiente e a grande quantidade de vírus presente nas fezes dos indivíduos infectados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A hepatite B (HBV) é considerada uma doença sexualmente transmissível pela sua via de contágio ser sexual, além de haver transmissão pelas via parenteral e vertical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A hepatite C (HCV) conhecida anteriormente como hepatite não – A e hepatite não – B tem a via parenteral como principal meio de contágio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A hepatite D é causada pelo vírus da hepatite delta (HDV) podendo apresentar-se como infecção assintomática, sintomática ou até como formas graves. O HDV é um vírus defectivo, satélite do HBV, que precisa do HBsAg para realizar sua replicação. A infecção delta crônica é a principal causa de cirrose hepática em crianças e adultos jovens em áreas endêmicas da Itália, Inglaterra e na região amazônica do Brasil. Devido a sua dependência funcional em relação ao vírus da hepatite B, o vírus delta tem mecanismos de transmissão idênticos aos do HBV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

O vírus da hepatite E (HEV) é de transmissão fecal-oral. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos os fatores de risco não são identificados. A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, principalmente em gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

#### **4.4. Vírus da hepatite C**

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) apresenta consequências epidemiológicas e clínicas, constituindo a maior causa de doença hepática crônica no mundo, pois cerca de 50 a 85% dos casos evoluem para cronicidade, podendo desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular (LAVANCHY, 2009; PONDÉ, 2010). As alterações do fígado oriundas do VHC 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 HCV. A morbimortalidade está aumentando devido ao envelhecimento da população infectada nas décadas passadas. A maioria das pessoas não sabe que estão infectadas e, por isso, não buscam tratamento, o que aumentará a incidência de cirrose descompensada e hepatocarcinoma significativamente ao longo dos próximos 10 a 20 anos.

O vírus da hepatite C (VHC) infecta o ser humano e o modelo no Chimpanzé (PERZ JF et al. 2004) O VHC tem um tropismo maior pelos hepatócitos, mas

também pode infectar as células B e as células dendríticas no hospedeiro (CHOO *et al.*, 1989).

Cerca de 3% da população mundial está infectada pelo VHC correspondendo a 210 milhões de habitantes (CDC, 2011; Ministerio da saúde, 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência situada entre 2,5 e 10% da população (WHO, 2003).

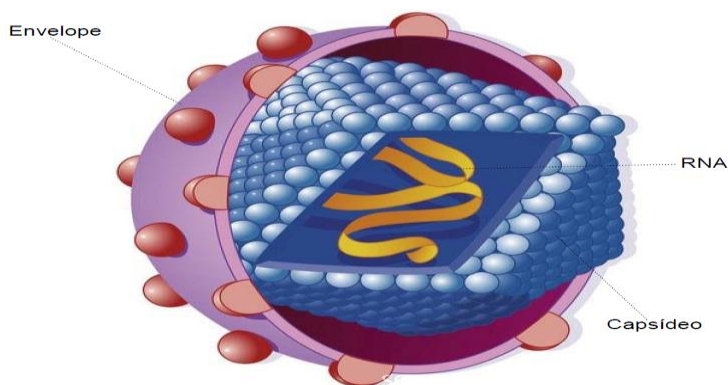
Após as descobertas dos vírus da hepatite A (HAV) e da hepatite B (HBV) e os avanços na detecção sorológica e caracterização desses agentes, tornou-se evidente a existência de outro agente viral de transmissão parenteral, que causava hepatite associada à transfusão sanguínea e ou procedimentos médicos invasivos. Esse agente foi denominado de hepatite não-A e hepatite não-B (NANBH) de transmissão parenteral (ALTER *et al.*, 1975; FEINSTONE *et al.*, 1975)

Bradley *et al.* em 1982, identificaram por meio de estudos experimentais em primatas, a presença de um vírus que foi denominado de agente de forma tubular (BRADLEY *et al.*, 1985). Em 1989, Choo *et al.* denominaram como vírus da hepatite C (VHC) a partir de técnicas de biologia molecular através da extração do ácido nucleico dos vírus encontrados no plasma de chimpanzés infectados experimentalmente com soros de indivíduos contaminados por hepatite não-A e não-B pós transfusional (CHOO *et al.*, 1989) A partir dessa descoberta, verificou-se que o HCV era responsável por 80 a 90% das hepatites não-A, não-B pós-transfusionais (ALTER *et al.*, 1989; HOUGHTON, 2009).

#### **4.5. Estrutura do vírus da hepatite C**

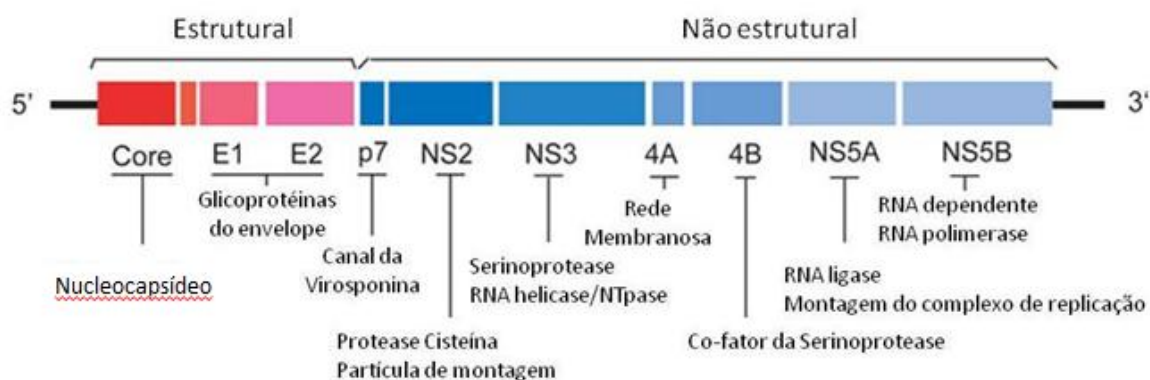
O HCV é um vírus hepatotrópico, classificado na família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*. A partícula viral ou virion é esférica, variando de 40 à 70nm de diâmetro, sendo composta externamente por um envoltório e internamente por nucleocapsídeo icosaédrico, contendo o genoma (SUZUKI *et al.*, 2007; ROMANOS, 2002; CHOO *et al.*, 1989).





**Figura 3.** Representação esquemática da estrutura do vírus da hepatite C

O genoma viral é constituído por RNA de fita simples, de polaridade positiva, composta por aproximadamente 9600 nucleotídeos (CHOO et al., 1989). Possui uma região de leitura aberta (ORF – *open reading frame*) entre as extremidades não codificantes (NC) 5' e 3'. A região codificante origina uma poliproteína com aproximadamente 3000 aminoácidos, a qual é clivada por proteases celulares e virais, originando as proteínas estruturais (*core*, E1 e E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) do HCV e a proteína P7 (SUSUKI et al., 2007; JOYCE e TYRRELL, 2010). Essa proteína é formada por 63 aminoácidos, sendo localizada entre a proteína estrutural E2 e não estrutural NS2.



**FIGURA 4** – Representação esquemática da organização genética do genoma do HCV.

Fonte: BOONSTRA et al., 2009 (modificada)

A principal função da proteína *core* é a de encapsidação do genoma, e formação do nucleocapsídeo. Essa proteína está envolvida na modulação da transcrição gênica, sinalização, proliferação e morte celular e metabolismo lipídico contribuindo para o desenvolvimento da esteatose hepática, oncogênese do

carcinoma hepatocelular e na supressão da resposta do hospedeiro (DUBUISSON, 2007; NGUYEN et al., 2006; PENIN et al., 2004)

As glicoproteínas E1 e E2 do envelope são essenciais para o reconhecimento e adsorção vírus-célula e escape viral à resposta imune devido ao seu alto grau de variabilidade genética (ROCHA-PERUGINI et al., 2008; TORRES-PUENTE et al., 2008).

A proteína P7 não tem função no processo replicativo, porém pode estar envolvida na maturação e liberação do vírus (HAQSHENAS et al., 2007; STEINMANN et al., 2007; JOYCE & TYRREL, 2010; SHARMA, 2010).

As proteínas não estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B exercem função enzimática e estão envolvidas na replicação do vírus (SUSUKI et al., 2007; JOYCE e TYRRELL, 2010).

#### **4.6. Transmissão do vírus HCV**

O HCV é um agente infeccioso transmitido principalmente pelo sangue, seu potencial infeccioso por via sexual não é alto e a transmissão vertical também é considerada pouco comum (ASSIS *et al.*, 2006). Dentre as possíveis vias de contaminação destacam-se as transfusões sanguíneas, hemodiálise, contaminação por agulhas, seringas e materiais intravenosos (COVAS *et al.*, 2005).

Maior prevalência de infecção pelo HCV tem sido encontrada entre pacientes atendidos em clínicas especializadas em doenças sexualmente transmissíveis como tricomoníase, HIV/AIDS, sífilis e infecção por Clamídia e experiências sexuais traumáticas (ALTER, 1989; TEDDER, 1991; PETERSEN, 1992). Além disso, a transmissão homem-mulher parece ocorrer mais facilmente do que a transmissão mulher-homem (MAGDER, 2005).

Os fatores de risco para transmissão vertical incluem elevada carga viral da mãe, trabalho de parto prolongado, monitoração fetal interna e coinfeção HIV-HCV (ROBERTS, 2002; MAST, 2005). O aleitamento materno parece não contribuir de modo importante para a transmissão do HCV (THALER, 1991).

#### **4.7. Diversidade genética do vírus da hepatite C**

O genoma do vírus da hepatite C é caracterizado por uma considerável variabilidade genética e diversidade geográfica, sendo classificado em genótipos e diversos subtipos (SIMMONDS *et al.*, 2005; IRSHAD *et al.*, 2010). A classificação

mais utilizada, proposta por Simmonds *et al.*(2005), define seis tipos diferentes, com os subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a de acordo com a sua biologia molecular (BARONI, 2008). Essas variações do HCV influenciam no diagnóstico, na patogênese, no tratamento da infecção e no desenvolvimento de vacinas (SIMMONDS *et al.*, 2005; IRSHAD *et al.*, 2010).

O processo de seleção e adaptação ao hospedeiro levou à evolução de distintos genótipos do VHC. O vírus VHC sofre processo adaptativo através da rápida evolução da região hipervariável da glicoproteína do envelope E2 a fim de prevenir o reconhecimento dos anticorpos induzidos pela infecção (KIMURA, 1983).

Dos grupos genômicos do HCV já descritos, os genótipos 1, 2, 3 apresentam distribuição global, sendo que os subtipos 1a e 1b correspondem à 60% das infecções em todo o mundo. O subtipo 1a é encontrado predominantemente na Europa Setentrional e América do Norte, ao passo que o subtipo 1b é comum na Europa Oriental e Meridional, como também no Japão. O genótipo 2 é mais frequente na Europa. O genótipo 3 é endêmico no sudeste da Ásia e o 4 no Oriente Médio, Egito e África Central. Os genótipos 5 e 6 são encontrados predominantemente na África do Sul e no sudeste asiático, respectivamente(SIMMONDS *et al.*, 2005; ALTER, 2007).

No Brasil, prevalecem os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5. O genótipo 1 é o mais frequente em todas as regiões, seguido dos genótipos 2 e 3. Já os genótipos 4 e 5 foram detectados na Região Sudeste (São Paulo) e Centro-Oeste do Brasil (Estado do Mato Grosso) (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; MARTINS *et al.*, 2006).



**Figura 5.** Distribuição dos genótipos do HCV em diferentes regiões brasileiras.

Fonte: CAMPIOTTO *et al.*, 2005 (modificado)

#### **4.8. Hepatite C**

A hepatite C é uma doença infecciosa que causa inflamação aguda ou crônica do fígado. A inflamação hepática ocorre na maioria das pessoas que adquire o vírus HCV e, dependendo da intensidade e do tempo de duração, a doença pode evoluir para cirrose ou câncer no fígado (PALTANIN e REICHE, 2002).

O vírus HCV pode causar três tipos de doenças. Hepatite aguda em até 25% dos casos com resolução da infecção (VISO, 2003). A eliminação viral espontânea acontece em até 15% dos pacientes. O clareamento viral espontâneo é mais frequente nos casos sintomáticos de hepatite C aguda e nos pacientes acometidos pelo genótipo 3. Isso ocorre geralmente nas primeiras 12 semanas após o início da doença (ANGERAMI et al., 2004). Na forma aguda, a infecção apresenta uma resposta inflamatória pouco intensa com sintomas brandos. Cerca de 80% dos pacientes apresenta doença inicial assintomática, porém pode ser estabelecida doença crônica persistente. A infecção crônica persistente pode ocorrer em até 85% dos indivíduos acometidos progredindo para hepatite crônica ativa num período de 10 a 15 anos. A maioria dos pacientes que evolui para a forma crônica desenvolve fibrose hepática e a progressão rápida para cirrose pode acontecer em até 15% dos indivíduos infectados. Estima-se que 20 a 25% dos pacientes com fibrose evoluam para cirrose em um período que pode variar de 10 a 30 anos e que até 20% desses indivíduos evoluem para insuficiência renal crônica após 20 anos (VISO, 2008). O hepatocarcinoma ocorre quase sempre em pacientes com cirrose, com uma incidência em torno de 1 a 4% ao ano (SBI, 2003). A viremia pode ser detectada dentro de 1 a 3 semanas após a contaminação com HCV apresentado uma duração de 4 a 6 meses nos indivíduos com infecção aguda e mais de 10 anos naqueles com infecção persistente (Kobayashi *et al.*, 2004)

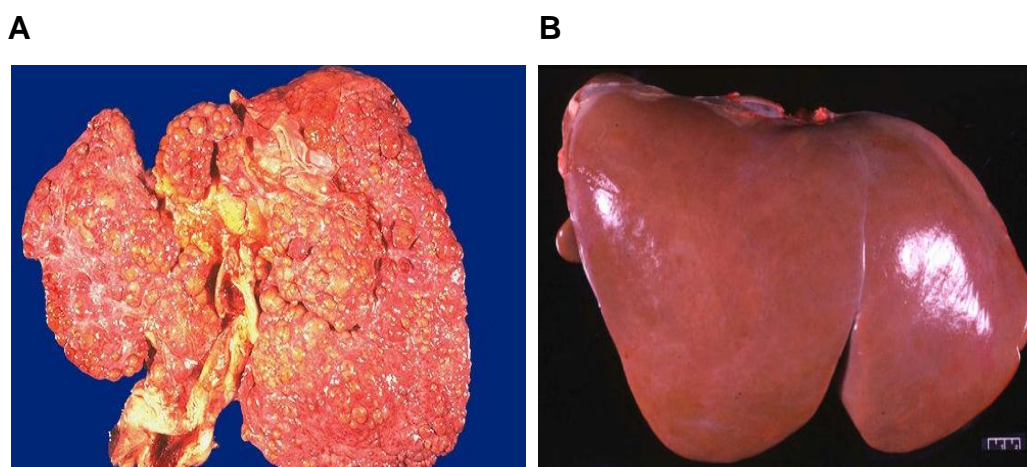
#### **4.9. Cirrose Hepática**

Considerada uma das principais causas de doença hepática, a cirrose é responsável por aproximadamente 1,1% das mortes anuais. Em 2001, foi considerada a 14ª causa de morte no mundo e estima-se que até 2020, atingirá a 12ª posição entre as causas de óbito no mundo (GARCÍA-FULGUEIRAS et al., 2009).

A cirrose apresenta-se sob a forma compensada ou descompensada, sendo que a mortalidade aumenta drasticamente quando os pacientes descompensam. A

taxa anual de mortalidade dos pacientes compensados, geralmente assintomáticos, varia de 1 a 3,4%, já nos descompensados (presença de sangramento visceral, ascite, encefalopatia e síndrome hépato-renal) é de 20 a 57% (D'Amico et al., 2006).

A cirrose hepática é o estágio final comum de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas como a infecção crônica pelos Vírus da Hepatite B e C e o consumo de álcool (SCHUPPAN e AFDHAL, 2009). A cirrose hepática é classificada como uma doença crônica progressiva determinando uma disfunção hepática irreversível ou lentamente reversível (NORMA et al., 2012). A doença é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal com a formação de nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose (SCHUPPAN e AFDHAL, 2009). As alterações anatômicas e da função hepática ocorrem devido à morte dos hepatócitos. Essas alterações estruturais constituem-se nas principais respostas do tecido hepático às inúmeras agressões de natureza inflamatória, viral, tóxica, metabólica ou congestiva (SCHUPPAN, 2009).



**Figura 6.** Comparação de um fígado cirrótico com um fígado normal. A – fígado cirrótico. B – fígado normal.

Fonte: Hepatologia, Cirurgia e Transplante.

#### **4.10. Fisiologia da cirrose hepática**

A cirrose decorre de disfunções da vasculatura hepática que é desviada do sangue arterial e portal comprometendo a troca entre os sinusoides hepáticos e o parênquima hepático adjacente. Os sinusoides hepáticos são revestidos por endotélio fenestrado que repousam sobre uma folha de tecido conjuntivo permeável denominado espaço de Disse que contém células estreladas hepáticas e algumas células monocleares. Adjacente ao espaço de Disse estão os hepatócitos que

executam a maioria das funções do fígado. Na cirrose hepática, o espaço de Disse fica cheio de cicatrizes e fenestrações endoteliais caracterizando a capilarização sinusoidal. As principais consequências clínicas da cirrose são a função prejudicada dos hepatócitos, aumento da resistência intra-hepática denominada como hipertensão portal e o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular em casos muito avançados (NORMA et al., 2012).

Apesar de haver muitas pesquisas em relação ao desenvolvimento da fibrose hepática, o entendimento de sua etiopatogênese continua controverso. Vários estudos têm demonstrado que a célula estrelada de Ito, situada no espaço de Disse, é a célula-chave na produção da fibrose no fígado. Ela armazena gordura e vitamina A que, sob a ação de citocinas fibrogênicas, diferencia-se em miofibroblasto e fibroblasto, contribuindo na ativa síntese dos elementos da matriz (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição). A deposição de colágeno no espaço de Disse interfere nas funções metabólicas dos hepatócitos, ocasionando disfunção e diminuição da atividade da síntese protéica. (WELLS et al., 2008)

#### **4.11. Hipertensão portal**

Devido à fibrose, há diminuição do fluxo sanguíneo intra-hepático, com consequente aumento de pressão no sistema porta promovendo a formação de colaterais porto-sistêmicos cuja finalidade é diminuir esta hipertensão. Porém, este mecanismo de compensação não é suficiente, em virtude da maior resistência dos vasos e do maior fluxo aferente venoso portal. A formação de vasos colaterais no sistema venoso gástrico e esofágico desencadeia o surgimento de varizes esofágicas e gástricas evidenciando um gradiente de pressão venosa hepática, que corresponde a diferença de pressão entre a circulação portal e sistêmica, com valores entre 10-12mmHg, sendo que os valores esperados variam de 3-5mmHg. Quando este gradiente de pressão venosa hepática é superado, há condições para a ruptura das varizes com consequente sangramento, sendo a probabilidade de ruptura proporcional ao tamanho/diâmetro da variz e à pressão varicosa, igualmente proporcional ao gradiente de pressão venosa hepática (DITE et al., 2008).

Com a progressão da cirrose, o aumento do *shunting* na circulação esplênica desencadeia o surgimento da ascite. Esta condição é agravada pela hipoalbuminemia relacionada à diminuição da síntese de proteínas pelo fígado (LEFTON et al., 2009).

#### **4.12. Manifestações extra-hepáticas associadas ao vírus da hepatite C**

Provavelmente a persistência extremamente prolongada do vírus da hepatite C no hospedeiro, seu particular tropismo pelos hepatócitos e células mononucleares sangüíneas expliquem a importância e a freqüência desses comprometimentos extra-hepáticos. A infecção pelo VHC pode acometer diversos órgãos como, a pele, os pulmões, o sistema neuromuscular, os rins e o encefalo, além de induzir à diabetes mellitus tipo 2, comportando-se como uma doença sistêmica (MINEMURA et al., 2009).

##### ***Alterações na pele***

A icterícia é caracterizada pela coloração amarelada da pele e das mucosas, secundária ao depósito de bilirrubinas e seus metabólitos nos tecidos (KARNATH, 2003). O excesso de bilirrubina fixa-se aos tecidos com altas concentrações de elastina (SMITH e FENSKE, 2000). Níveis de bilirrubina acima de 2.5 mg/dL podem ocasionar icterícia visível (KARNATH, 2003). A esclera é o primeiro local a apresentar a coloração amarelada pela sua alta concentração de elastina (SMITH e FENSKE, 2000). A icterícia decorrente da hiperbilirrubinemia de leve a moderada ocasiona uma coloração amarelada, enquanto a associada à hiperbilirrubinemia grave se apresenta com coloração acastanhada (HAZIN et al., 2009)

##### ***Alterações respiratórias***

Os pacientes que possuem cirrose hepática frequentemente apresentam doenças pulmonares como a bronquite crônica e com relativa freqüência episódios recorrentes de infecção pulmonar e eventual diminuição da função pulmonar. Ascite e derrame pleural são caracterizados pelo acúmulo de líquido na cavidade abdominal e pulmonar respectivamente, e conseqüentemente diminuem a ventilação pulmonar prejudicando as trocas gasosas causando dispneia e, em situações específicas, alveolite fibrosante e enfisema pulmonar. As doenças crônicas que acometem o fígado podem estar associadas à hipoxemia pulmonar e com a má relação ventilação-perfusão, bem como com o *shunt* causado pela dilatação vascular intrapulmonar (NORMA et al., 2012).

Uma doença cada vez mais presente em indivíduos que apresentam cirrose hepática é a síndrome hepatopulmonar (SHP). A SHP ocorre em ate 20% dos

pacientes com cirrose e é decorrente do excesso de óxido nítrico (NO) e da superexpressão do receptor da endotelina B no epitélio vascular pulmonar. Ela é composta por uma tríade clínica incluindo doença hepática, anormalidades nas trocas gasosas e dilatações vasculares pulmonares (NORMA et al., 2012).

O aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio arterial e hipoxemia aguda são comuns nesses pacientes. A fisiopatologia da disfunção pulmonar na presença de doenças hepáticas pode envolver uma diminuição na atenuação da vasoconstrição hipóxica, baixa resistência vascular, desequilíbrio da ventilação e perfusão, shunt intrapulmonar e alteração na troca gasosa. Estes achados clínicos e laboratoriais caracterizam a síndrome hepatopulmonar que é observada em pacientes com cirrose ou hipertensão portal e consiste de hipoxemia e vasodilatação intrapulmonar, mesmo sem a presença de doença cardiopulmonar pré-existente (NORMA et al., 2012).

A diminuição da pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ) e na relação de oxigênio com a hemoglobina ( $\text{SatO}_2/\text{Hb}$ ) e o aumento na pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) ocorrem, provavelmente, devido as alterações nas trocas gasosas entre o tecido pulmonar e o tecido sanguíneo (NORMA et al., 2012).

A vasodilatação intrapulmonar presente na SHP, pode estar associada à translocação bacteriana ocorrida pela diminuição ou ausência na quantidade de bile liberada no intestino delgado acarretando na perda do efeito emulsificante e antiendotóxico dos sais biliares promovendo o aumento nos níveis de endotoxinas no intestino grosso sendo absorvidas pela circulação portal. A lesão hepatocelular impede a filtração adequada do sangue portal promovendo a formação de shunts portosistêmicos e grande diminuição fagocitária do fígado, permitindo a entrada de bactérias e endotoxinas na circulação pulmonar filtrando o sangue para compensar o decréscimo da função fagocitária hepática (NORMA et al., 2012).

### ***Alterações neuromusculares***

Alterações metabólicas no fígado podem desencadear alterações musculoesqueléticas específicas à cirrose hepática afetando o crescimento muscular gerando atrofia do músculo esquelético. A cirrose leva a uma má regulação na oxidação de ácidos graxos, gluconeogênese a partir de aminoácidos e glicogenólise. Os aminoácidos como também estão presentes no músculo esquelético, acabam sendo retirados da estrutura muscular para uma gama de processos úteis ao

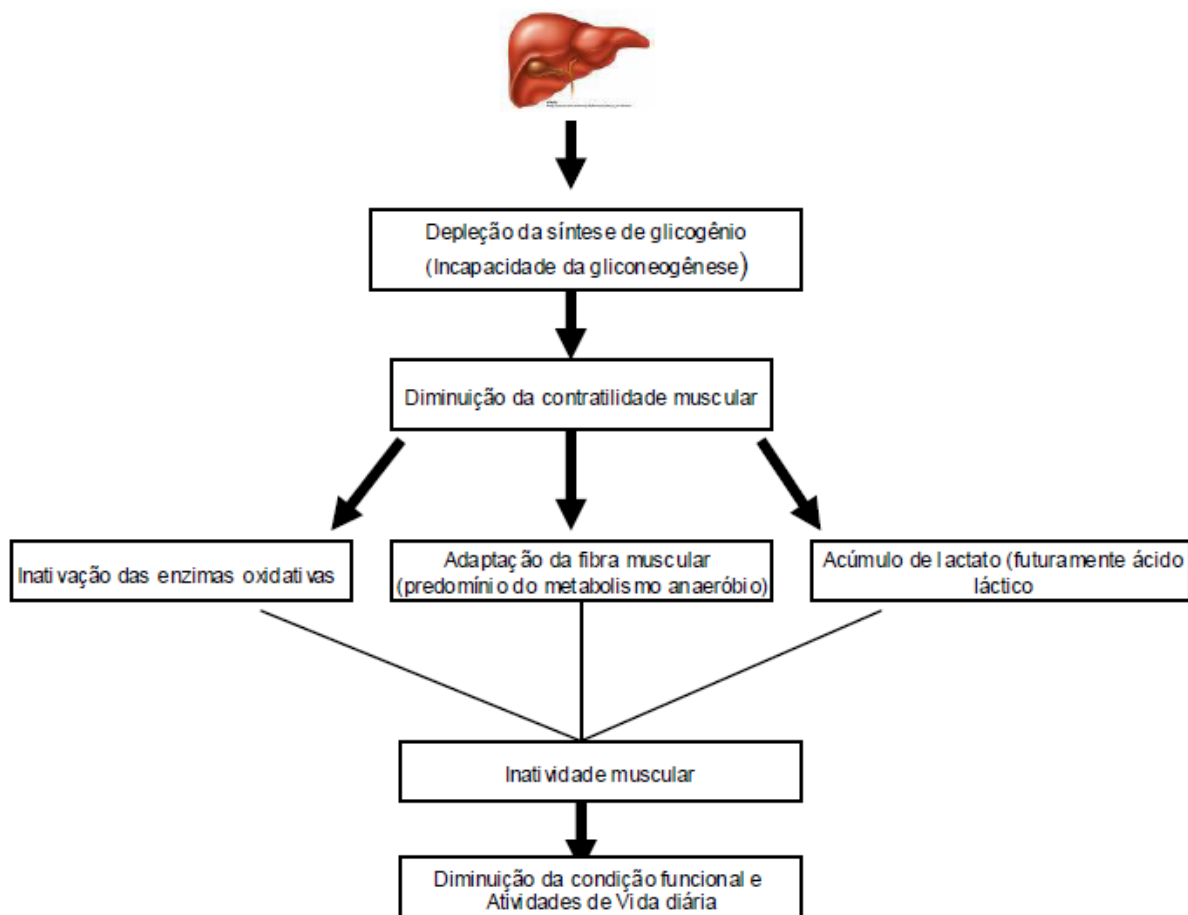


organismo, como a produção de proteínas e enzimas. Além disso, o nível plasmático de aminoácidos parece estar diminuído na cirrose levando a uma diminuição na síntese de proteína muscular esquelética. Outras complicações incluindo a infecção e encefalopatia têm potencial para agravar a proteólise do músculo esquelético e síntese proteica prejudicada na cirrose. Todo esse processo resulta em sarcopenia e caquexia dos pacientes acometidos pela cirrose hepática. A sarcopenia é um termo definido como a perda de massa muscular no processo de envelhecimento. A caquexia, no entanto, é definida como além da perda de massa muscular, a perda de gordura (DASARATHY, 2012).

A cirrose pode levar à adaptação das fibras musculares tipo I que se transformam em fibras de contrações rápidas, em decorrência da inatividade física. Este mecanismo glicolítico tem como característica a não utilização das rotas metabólicas aeróbias para a formação do substrato energético, havendo o predomínio do metabolismo anaeróbio. O acúmulo de substratos desse metabolismo é responsável pela depleção das reservas de glicogênio das fibras musculares, interferindo nos aspectos anatomofuncionais do sistema muscular (VAN DEN BERG-EMONS, 2006).

Outra possível explicação para a persistência da fadiga muscular nesses indivíduos além da perda de massa muscular, é pela diminuição na capacidade oxidativa mitocondrial e/ou no número de mitocôndrias presentes no tecido muscular. De acordo com este conceito, o índice de Adenosina Trifosfato (ATP), Fosfocreatina (PCr) e Magnésio total ( $Mg^{2+}$ ) estão diminuídas no músculo esquelético de pacientes cirróticos proporcionando um quadro persistente de caquexia e descondicionamento físico (JACOBSEN et al., 2001).

O estresse oxidativo também pode estar presente nos hepatócitos de indivíduos com doença hepática, principalmente em decorrência das reações que ocorrem na mitocôndria e no citocromo P-450. Estudos clínicos investigaram a presença e interação da resistência à insulina, síndrome metabólica e estresse oxidativo no tecido hepático, e sugerem que estes fatores podem afetar o funcionamento de grupos musculares periféricos, ocasionando fadiga e baixo desempenho dos indivíduos durante a realização de algum tipo de atividade física (ROMIJN e PIJL, 2009).



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

Fonte: Galant, et al, 2011.

### **Alterações renais**

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma complicação comum em pacientes com cirrose, insuficiência hepática e hipertensão portal. Caracteriza-se por vasoconstrição renal, redução da perfusão renal com baixa taxa de filtração glomerular (TFG) e intensa redução da capacidade renal de excretar sódio e água livre, na ausência de lesões histológicas renais significativas. É necessário para o diagnóstico de SHR que a creatinina sérica seja superior a 1,5 mg/dl ou que a TFG seja inferior a 40 ml/min. Entretanto, muitos pacientes com TFG mais baixa que 40 ml/min têm concentração sérica de creatinina dentro da faixa de normalidade (SBH, 2007).

A hipertensão portal induz, por um mecanismo não completamente conhecido, aumento da síntese de fatores vasodilatadores na circulação esplâncnica determinando a vasodilatação arteriolar esplâncnica. A vasodilatação arterial produz

diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo desencadeando aumento na atividade dos sistemas vasoconstritores endógenos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático e hormônio antidiurético) como mecanismo compensador. Com a progressão da doença, a vasodilatação aumenta produzindo um aumento mais importante e persistente da atividade dos sistemas vasoconstritores, com maior retenção de água e sódio e conseqüente formação de ascite. Na fase final da enfermidade, a vasodilatação arterial é muito pronunciada, há marcada atividade dos sistemas vasoconstritores determinando intensa vasoconstrição da circulação renal, dando origem à síndrome hepatorenal (SBH, 2007).

### ***Alterações neuropsiquiátricas***

O indivíduo cirrótico pode ter um conjunto de alterações neuropsiquiátricas denominado de encefalopatia hepática advindo da insuficiência hepática e/ou hipertensão portal (FERENCI et al., 2002). A amônia é a principal neurotoxina responsável pela encefalopatia. Esta substância, que ganha a circulação entero-hepática após ser absorvida no trato gastro-intestinal não é adequadamente depurada em pacientes com cirrose hepática, causando alterações da neurotransmissão glutamatérgica e conseqüente sintomatologia neuropsiquiátrica (ALBRECHT e JONES, 1999). Já foram descritas alterações neurológicas relacionadas à elevação dos níveis de amônia em portadores de cirrose hepática após a ingestão de proteínas, sal de amônia ou resinas de troca iônica potássio-amônia (PHILLIPS et al, 1952). A sintomatologia abrange funções intelectuais e mentais que variam da irritabilidade ao coma, e funções neurológicas e musculares variando desde o tremor à rigidez muscular e ausência de estímulos (FERENCI et al., 2002).

### ***Diabete mellitus tipo 2***

Muitos estudos demonstram hepatite C como um fator no desenvolvimento do diabetes tipo 2 em pacientes sob alto risco (sexo masculino, idade superior a 40 anos e sobrepeso). Em modelos experimentais, o vírus da hepatite C mostrou induzir resistência à insulina, incluindo a produção aumentada de TNF como um dos fatores contribuidores para esse fato (SBI, 2008).

O modelo matemático denominado *Homeostasis Model for Assessment* [HOMA= (níveis plasmáticos de insulina de jejum x níveis plasmáticos de glicose de jejum)/22.5] tem demonstrado utilidade na avaliação da sensibilidade à insulina (SBI, 2008).

#### **4.13. Achados laboratoriais na cirrose**

A anemia é um achado frequente, podendo ter como causas a deficiência de folato, hemólise, hiperesplenismo e hemorragia insidiosa do trato gastrointestinal. As hemorragias podem acontecer devido às alterações de coagulação. Os leucócitos podem estar diminuídos, normais ou aumentados em número, refletindo hiperesplenismo ou processo infeccioso. A trombocitopenia é definida como plaquetas com número inferior a 150.000 mm<sup>3</sup>. Valores entre 50.000- 75.000 mm<sup>3</sup> pode ser encontrada em aproximadamente 13% dos pacientes com cirrose (FRIEDMAN et al., 2008; AFDHAL et al., 2008).

Marcadores bioquímicos séricos indiretos de cirrose incluem aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas, proteínas e contagem de plaquetas. AST e ALT são enzimas hepáticas, liberadas na circulação, provenientes de hepatócitos lesados após morte ou dano hepatocelular. A fosfatase alcalina pouco se altera, exceto nas formas colestásicas quando se apresenta em níveis elevados (LEFTON et al., 2009).

#### **4.14. Exames de imagem**

A utilidade principal dos exames de imagem é para a detecção de ascite, hepatoesplenomegalia, trombose da veia hepática ou veia porta e de carcinoma hepatocelular, podendo sugerir o diagnóstico de cirrose (HEIDELBAUGH e BRUDERLY, 2006).

A ultrassonografia (US) viabiliza informações sobre a arquitetura hepática e o fluxo sanguíneo nas veias hepáticas e portal. Geralmente, é o primeiro exame de imagem a ser realizado por ser amplamente disponível, pouco dispendioso e não expor o paciente ao risco de uso de contraste e de radiação (HEIDELBAUGH e BRUDERLY, 2006).

Os achados ultrassonográficos encontrados na cirrose incluem nodularidade da superfície hepática, diminuição do índice lobo direito-lobo caudado e evidências

indiretas de hipertensão portal como vasos colaterais e esplenomegalia (TCHELEPI et al., 2002).

O elastograma usando o Fibroscan® é um método não invasivo que avalia a fibrose hepática por meio da medida da elasticidade do tecido. É realizado através da ultrassonografia com sonda especial, que emite ondas de leve amplitude a baixa frequência, a uma velocidade diretamente relacionada com a elasticidade hepática (TALWALKAR et al., 2007).

A tomografia computadorizada (TC) convencional e a ressonância magnética (RM) podem ser utilizadas para estimar a gravidade da cirrose, mas a TC helicoidal e a RM com contraste são melhores quando há suspeita de carcinoma hepatocelular ou de lesão vascular (SCHUPPAN e AFDHAL, 2009).

#### **4.15. Diagnóstico anatomopatológico da cirrose**

O diagnóstico de cirrose é, antes de tudo, anatomopatológico. Por isso, a forma mais correta de realizá-lo é através da biópsia do fígado. A presença de ao menos um nódulo completamente envolto por tecido fibroso estabelece o diagnóstico; septos fibrosos e ausência de espaços-porta, alteração da arquitetura hepática e perda do padrão vascular são achados sugestivos (SCHALM, 1997).

A sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico da cirrose e de sua etiologia variam entre 80 e 100%, dependendo do número e do tamanho das amostras de tecido hepático (ABDI et al., 1979). O exame anatomopatológico do fígado também é útil para determinação do grau de inflamação e de fibrose do órgão, sendo essenciais para o manejo e a avaliação prognóstica (SCHUPPAN e AFDHAL, 2009).

Contudo, pacientes com cirrose, em decorrência das alterações da coagulação e das mudanças vasculares hepáticas e peri-hepáticas, apresentam risco elevado de complicação para este procedimento (PARISE et al., 2009).

A confirmação de cirrose por biópsia hepática não é necessária quando o paciente apresenta sinais de cirrose ao exame físico (ascite, hepatoesplenomegalia e sinais periféricos de insuficiência hepática), e/ou exames de imagem (alteração na ecogenicidade e retração do parênquima com superfície nodular e sinais de hipertensão portal) e endoscópico (varizes esofágicas) (PARISE et al., 2009).

O parâmetro básico para o diagnóstico histológico de hepatite crônica é a presença de infiltrado inflamatório portal, predominantemente linfocitário, usualmente

com número variável de plasmócitos e histiócitos. Esta inflamação está acompanhada por grau variável de atividade periportal também chamada de atividade de interface ou necrose em saca-bocados, atividade parenquimatosa (lobular) e fibrose.

Existem diversos sistemas de classificação para graduação e estadiamento das hepatites crônicas (PARISE et al., 2009; GEORGE et al., 1995) alguns deles de importância histórica. De acordo com a portaria 863 da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em 4 de novembro de 2002, recomenda-se o uso de uma de duas classificações de hepatites crônicas: a da Sociedade Brasileira de Patologia (BRANDÃO et al., 1995) ou a Metavir. ( PARISE et al., 2009; KHAN et al., 2005) Estas duas classificações são muito similares e levam em conta os aspectos básicos das hepatites crônicas já destacados - atividade periportal, lobular e fibrose. Além delas, tem sido muito usada na literatura internacional a classificação proposta por Ishak em 1995 (GHOSN e KIBB, 2008) que é uma atualização da classificação proposta por esse mesmo autor em 1981, que ficou muito conhecida como classificação de Knodell, ( BERMAN e LAMKIN, 1989) que não deve ser mais usada.

**Tabela 1.** Classificação da fibrose (alteração arquitetural) e da atividade inflamatória.

<b>Alteração arquitetural (Fibrose)*</b>		
<b>SBP, 2000</b>	<b>Metavir, 1994</b>	<b>Ishak, 1995</b>
0	0	0
1	1	1 ou 2
2	2	3
3	3	4 ou 5
4	4	6
<b>Atividade inflamatória **</b>		
<b>SBP, 2000 e Ishak, 1995</b>		<b>Metavir, 1994</b>
<b>Atividade periportal</b>	<b>Atividade parenquimatosa A</b>	
0 ou 1	0	0
0 ou 1	1 ou 2	1
2	0 - 1	1
2	2	2
2	3 - 4	3
3	0 - 2	2
3	3 - 4	3
4	0 - 4	3

\* Na classificação de Ishak, o escore de fibrose vai até 6, enquanto na Metavir e na SBP vai até 4.

\*\* Correspondendo à atividade periportal e parenquimatosa independentemente para SBP e Ishak, e um misto de periportal e lobular para Metavir; na classificação de Metavir, o escore de atividade vai até, 3 enquanto em Ishak e SBP vai até 4.

Fonte: Sociedade Brasileira de Infectologia

- 1) Tipo de amostra (biópsia por agulha, biópsia em cunha, peça cirúrgica de ressecção, outro):
- 2) Tamanho da amostra  
Número de espaços-porta na biópsia: \_\_\_\_\_
- 3) Variáveis histológicas
  - Fibrose portal
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (discreta, sem formação de septos)
    - ( ) 2 (com septos porta-porta)
    - ( ) 3 (com septos porta-porta e porta-centro, esboçando formação de nódulos - em "transformação nodular")
    - ( ) 4 (cirrose)
  - Inflamação portal
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (discreta)
    - ( ) 2 (moderada)
    - ( ) 3 (acentuada)
    - ( ) 4 (muito acentuada)
  - Atividade periportal (atividade de interface)
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (presença apenas de "spill over")
    - ( ) 2 (necrose em saca-bocados discreta - focos ocasionais em alguns espaços-porta)
    - ( ) 3 (necrose em saca-bocados moderada - focos ocasionais em muitos espaços-porta ou numerosos focos em poucos espaços-porta)
    - ( ) 4 (necrose em saca-bocados acentuada - numerosos focos em muitos espaços-porta)
  - Atividade parenquimatosa
    - ( ) 0 (ausente)
    - ( ) 1 (tumefação, infiltrado linfocitário sinusoidal e ocasionais focos de necrose lítica hepatocitária)
    - ( ) 2 (numerosos focos de necrose lítica hepatocitária)
    - ( ) 3 (áreas de necrose confluyente ocasionais)
    - ( ) 4 (numerosas áreas de necrose confluyente ou áreas de necrose pan-acinar)
  - Evidências histológicas de associação com outras condições
    - ( ) siderose grau \_\_\_\_\_
    - ( ) marcadores de esteatoepatite
    - ( ) outros: \_\_\_\_\_

**Figura 7.** Demonstra as variáveis histológicas analisadas na biópsia hepática.

Fonte: Sociedade Brasileira de Infectologia

#### 4.16. Avaliação prognóstica

Para se estimar a gravidade da doença, estabelecer a expectativa de sobrevida e calcular o risco de determinadas intervenções cirúrgicas, os modelos

com maior aplicabilidade clínica são a classificação de Child-Pugh e o *MELD -Model for End-stage Liver Disease* (CAMPOS-VARELA e CASTELLS, 2008).

Em 1964, Child e Turcotte publicaram uma classificação para estimar o risco cirúrgico de pacientes cirróticos com hemorragia por varizes esofágicas submetidos à cirurgia de *shunt* portossistêmico. A classificação consistia em classe A (melhor), B (moderada) ou C (pior) em relação ao prognóstico obtido a partir de 5 variáveis selecionadas pela experiência clínica. Ascite, encefalopatia, estado nutricional e níveis séricos de bilirrubinas e de albumina (CHILD e TURCOTTE, 1964).

Pugh e cols., em 1973, utilizaram uma versão modificada para pacientes com varizes submetidos à cirurgia de transecção esofágica. O estado nutricional foi substituído pelo tempo de protrombina (TP), eliminando assim a parte mais subjetiva da classificação (PUGH, 1973).

A sobrevida para os pacientes child-pugh A,B e C em 1 ano correspondem a 100%, 81% e 45% respectivamente. A sobrevida em 2 anos corresponde para as classificações A, B e C em 85%, 57% e 35% respectivamente (WGO, 2008).

**Tabela 2.** Classificação Child-Pugh de severidade da cirrose

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Ausente	Grau 1–2	Grau 3–4 (crônico)
Ascite	Ausente	Leve/moderada (responde à diurese)	Tensa
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albumina (g/dL)	> 3.5	2.3–3.5	< 2.8
TP (prolongado uns segundos)	< 4	4–6	> 6
INR	< 1.7	1.7–2.3	> 2.3

A classe de cirrose é baseada na pontuação total:

- Classe A: pontuação total 5 o 6
- Classe B: pontuação total 7–9
- Classe C: pontuação total 10 ou mais

O prognóstico está diretamente relacionado com a pontuação.

INR: Quociente internacional normatizado; TP: Tempo de protrombina.

O *MELD* foi inicialmente empregado para avaliar a sobrevida de pacientes cirróticos com complicações associadas à hipertensão portal que seriam submetidos



à cirurgia eletiva de derivação portossistêmica. Este modelo de pontuação contínua utiliza as variáveis: creatinina sérica, bilirrubina sérica e taxa normatizada internacional do tempo de protrombina (RNI) (KAMATH et al., 2001). A seguinte fórmula é empregada para o cálculo deste modelo:

$$\text{loge (bilirrubina mg/dL)} + \text{loge (INR)} + 9.6 \text{ loge (creatinina mg/dL)} + 6.423$$

(KAMATH et al., 2001)

Pacientes com MELD < 14 não apresentam benefícios com o transplante hepático em comparação com a permanência em lista de espera. A sugestão é que os pacientes sejam listados a partir do MELD 15, salvo situações especiais (PERKINS et al. 2009).

Cholongitas e cols., 2005 através de uma revisão sistemática comparando a acurácia do modelo *MELD* com a classificação de Child-Turcotte-Pugh em pacientes não transplantados sugerindo que não se pode afirmar que o *MELD* é superior ao Child-Pugh em prever a sobrevivência de pacientes com doença hepática crônica que não estão em lista para transplante. Os autores recomendam o uso da classificação de Child-Turcotte-Pugh para a avaliação individual na prática clínica, enquanto o *MELD* seria mais adequado para priorizar pacientes candidatos ao transplante hepático (CHOLONGITAS et al., 2009).

#### 4.17. Aspectos nutricionais

O fígado assume posição anatômica estratégica na circulação portal e sistêmica. É o centro de regulação dos nutrientes ingeridos. Através da circulação porta, o fígado recebe vários nutrientes e, após a absorção, retém alguns para reserva e metabolismo próprios e distribui outros para circulação sistêmica, para eventual utilização ou depósitos em outros tecidos, exercendo papel central na metabolização dos nutrientes. Quando a cirrose hepática acomete o indivíduo, este mecanismo é alterado, pois tanto a estrutura hepática, quanto o funcionamento dos hepatócitos e a circulação porta se modificam. Uma vez que ocorra dano funcional no fígado, esse mecanismo será afetado, podendo levar a desnutrição (RITTER e GAZZOLA, 2006).

Uma das complicações da cirrose é a desnutrição protéico-calórica, um achado frequente em pacientes com hepatopatia avançada (PENG et al., 2007;

TSIAOUSHI et al., 2008) O desenvolvimento da desnutrição nos pacientes hepatopatas ocorre quando há ingestão inadequada de calorias, proteínas ou ambas, de acordo com as necessidades nutricionais do indivíduo. A ingestão alimentar insuficiente pode ser oriunda da anorexia, disgeusia, saciedade precoce, náuseas e vômitos associados à descompensação da hepatopatia; dietas restritivas, pouco saborosas e atrativas ao paladar do paciente; alterações na síntese, metabolismo e armazenamento de nutrientes; má digestão e má absorção de nutrientes; ou secundária a hipermetabolismo (SELBERG et al.,1997; MAHAN e KRAUSE, 2005) A desnutrição proteico-calórica pode levar ao dano hepático levando conseqüentemente a deteriorização mais rápida da função hepática. Na cirrose há, portanto, a formação de um ciclo vicioso, onde a desnutrição agrava a doença e a doença agrava o estado nutricional.

A presença de ascite com seu efeito compressivo contribui para a saciedade precoce, assim como a encefalopatia e hemorragias digestivas facilitarão uma inadequada ingestão de nutrientes. A dieta pobre em proteínas para a encefalopatia, e em sódio e fluidos para ascite e edema, também contribuem para a instalação da desnutrição proteico-calórica (RITTER e GAZZOLA, 2006).

. A desnutrição é um fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes com doença hepática crônica, levando a conseqüências graves para o estado geral e a evolução clínica do paciente, tendo impacto negativo profundo sobre o seu prognóstico, aumentando seu tempo de internação, incidência a infecções e suas complicações. Além disso, a desnutrição contribui para o surgimento de complicações mais graves como ascite, encefalopatia hepática e infecções.( SHERLOCK, 2002; MAHAN e KRAUSE, 2005; CARVALHO e PARISE , 2006; DUARTE, 2007).

A avaliação do estado nutricional dos pacientes cirróticos deve ser realizada sistematicamente, uma vez que possibilita o diagnóstico nutricional, embasando a conduta nutricional adequada à correção ou manutenção do estado nutricional, equilibrando as deficiências e melhorando o prognóstico desses pacientes (HUNT et al. 1985; ALBERINO et al., 2001). Atualmente, existem alguns métodos de avaliação nutricional como a avaliação antropométrica, que abrange a mensuração de medidas como peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e dobras cutâneas (RITTER e GAZZOLA, 2006).

A palavra Antropometria deriva do Grego *Anthropos* (Antropo ou antropía) que significa homem e *metron* (metría ou metro) que equivale a medida. Pode ser definida como a parte da antropologia que estuda as proporções e medidas do corpo humano. A antropometria permite que se avalie a composição corporal que é a capacidade do ser humano em realizar qualquer tipo de esforço tendo relação com a maior ou a menor presença dos seus tecidos corporais fundamentais (ROSS e KERR, 1991).

#### **4.18. Consumo máximo de oxigênio**

O consumo máximo de oxigênio pode estar diminuído em pacientes com doença crônica do fígado como resultado de um processo de disfunção muscular e caquexia, influenciando negativamente a capacidade aeróbia, a força e resistência musculares desses indivíduos (DHARANCY, 2008).

O consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx.}$ ) reflete a máxima capacidade de se absorver, transportar e consumir oxigênio. É o parâmetro mais importante do condicionamento físico do indivíduo (KUBOZONO et al., 2008).

O  $VO_{2máx.}$  é um dado objetivo e independente de prognóstico para doença cardiovascular. É definido como o ponto em que o  $VO_2$  eleva-se menos que 50 ml/min ou 2,1 ml/kg/min a despeito do aumento do esforço, quando no gráfico a curva do  $VO_2$  atinge o platô (ATS/ACCP, 2003).

Recomenda-se que seja expresso em ml/kg/min e valor previsto (%) para idade, peso e sexo. O  $VO_{2máx.}$ , na prática, é considerado equivalente ao  $VO_2$  obtido no pico de esforço, pois, na maioria dos exames, os critérios citados acima para definir o  $VO_{2máx.}$  não são obtidos (ATS/ACCP, 2003; KUBOZONO et al., 2008).

O consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) é uma medida objetiva da capacidade funcional. O  $VO_2$  aumenta linearmente com o trabalho muscular crescente, sendo considerado máximo quando nenhum aumento adicional ocorre com o incremento de cargas, e sua utilização como índice de aptidão física pode ser de grande valia na avaliação funcional dos indivíduos acometidos pela cirrose hepática uma vez que podem apresentar comprometimentos cardiorrespiratórios e conseqüentemente funcionais (BARROS et al., 2001). O  $VO_2$  pode ser mensurado através da ergoespirometria.

### ***Ergoespirometria***

A ergoespirometria é um procedimento não invasivo, que serve para avaliar o desempenho físico ou a capacidade funcional de um indivíduo, conciliando a análise de gases espirados, variáveis respiratórias, e oximetria (SERRA, 1997). Esse método tem sido útil na determinação de fatores ligados a indicadores preditores de performance, identificação de intolerância ao exercício, determinantes de transição metabólica, avaliação clínica e terapêutica de diversas patologias, prescrição de intensidade do exercício, índices de eficiência respiratória e cardiovascular e custo energético (DENIS et al., 1984; SILVA et al., 1998).

#### **4.19. Capacidade funcional**

A capacidade funcional é definida como a habilidade do indivíduo em executar tarefas físicas, integrar-se socialmente e preservar suas atividades mentais, ou mesmo a potencialidade para desempenhar as atividades de vida diária (AVD), proporcionando qualidade de vida (QV) (PEDROSA e HOLANDA, 2009).

#### ***Teste de caminhada de 6 minutos***

A corrida de doze minutos foi inicialmente padronizada por Cooper, para avaliar a capacidade física em indivíduos saudáveis, e modificada para caminhada de doze minutos para avaliar a capacidade física de pacientes com bronquite crônica (COOPER, 1968). Posteriormente, Butland et al., pesquisaram a utilização dos testes de caminhada com duração de dois, seis e doze minutos na aferição da capacidade física de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (BUTLAND et al., 1982). A partir daí, os testes de caminhada vêm sendo utilizados de forma crescente, para avaliar a efetividade de diferentes modalidades de tratamento nas áreas clínica e cirúrgica (KNOX et al., 1988).

Em 1976, McGavin et al., introduziram o TC6min como medida da capacidade funcional em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (MCGAVIN et al., 1976). A partir da década de 1980, houve um crescimento da utilização do TC6min na prática clínica, sobretudo na insuficiência cardíaca e nas doenças pulmonares crônicas (TROOSTERS et al., 2002). No *Studies Of Left Ventricular Dysfunction*, a distância caminhada durante seis minutos foi identificada como variável independente indicadora de morbimortalidade, em pacientes com insuficiência cardíaca em classes funcionais II e III (BITTNER et al., 1993).

Foi sugerido que o tipo de esforço, durante o TC6min na insuficiência cardíaca, assemelhava-se à atividade diária, podendo ser considerado um exame submáximo. Carreira et al., concluíram que o TC6min determina importante estresse hemodinâmico e um elevado número de arritmias graves, apesar de refletir melhor as atividades cotidianas do que um teste de consumo máximo (CARREIRA et al., 1999).

Recentemente, tem-se reconhecido que o TC6min pode ser um indicador da capacidade física global e da mobilidade em idosos e não apenas uma medida específica da capacidade cardiovascular. Duncan et al., relataram que o desempenho no TC6min difere significativamente entre homens idosos com diferentes níveis de prejuízo à mobilidade. Harada et al., relataram correlações moderadas entre o TC6min e as medidas de mobilidade, incluindo equilíbrio em pé, velocidade da marcha e força muscular de membros inferiores em pessoas de 65 anos ou mais, podendo ser usado como indicador de quedas (DUNCAN et al., 1993; HARADA et al., 1999).

No entanto, a capacidade funcional verificada através do TC6min nos pacientes hepáticos ainda não foi explorada o bastante, visto que os pacientes mais graves apresentam limitações importantes para a realização das atividades de vida diária em decorrência das manifestações sistêmicas das doenças hepáticas. A ascite, encefalopatia hepática e a perda de massa muscular influenciam negativamente na condição funcional e afetam diretamente na qualidade de vida dos hepatopatas (CAREY et al., 2010).

### ***Time up and go test***

Para avaliar a propensão a quedas Loth. et. al. (2003), esclarece que o *Timed Up and Go* é um teste de confiabilidade reconhecida pela literatura, desenvolvido na tentativa de quantificar o desempenho da mobilidade através da velocidade do indivíduo ao realizar a tarefa. É utilizado para examinar a mobilidade funcional em idosos debilitados. Segundo Perracini et. al. (2006), o teste *Timed Up And Go* tem como objetivo avaliar além da mobilidade, o equilíbrio de idosos propensos à quedas. De acordo com Podsiadlo e Richardson, é um teste que avalia a velocidade da marcha através do tempo que o indivíduo leva para levantar e sentar numa cadeira realizando um percurso de 3 metros. Os pacientes com distúrbios de

origem hepática podem apresentar alterações no equilíbrio e na velocidade da marcha devido às alterações musculares provenientes da proteólise muscular.

#### **4.20. Qualidade de vida**

A preocupação com o conceito de “qualidade de vida” refere-se a um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida (KATSCHNIG, 1997).

O conceito de qualidade de vida definido pela OMS é “*a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

Houve, na última década, uma proliferação de instrumentos de avaliação de qualidade de vida e afins, a maioria desenvolvida nos Estados Unidos, com um crescente interesse em traduzi-los para aplicação em outras culturas. A aplicação transcultural através da tradução de qualquer instrumento de avaliação é um tema controverso. Alguns autores criticam a possibilidade de que o conceito de qualidade de vida possa não ser ligado à cultura. Por outro lado, em um nível abstrato, alguns autores têm considerado que existe um “universal cultural” de qualidade de vida, isto é, que, independente de nação, cultura ou época, é importante que as pessoas se sintam bem psicologicamente, possuam boas condições físicas e sintam-se socialmente integradas e funcionalmente competentes (GUYATT et al., 1993).

Um dos instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida é o questionário genérico SF-36, que descreve e avalia o estado de saúde dos indivíduos através de vários domínios. (CICONELLI et al, 1999).

Em relação aos pacientes com doenças hepáticas, a mensuração da qualidade de vida vem sendo utilizada para quantificar a eficácia dos tratamentos propostos, visto que os pacientes apresentam limitações importantes nas suas atividades da vida diária, associada a um déficit motor global que proporciona redução dos níveis de aptidão física e limitação da condição funcional (BARCELOS et al., 2008).

## 5. PROBLEMA

A cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC) influencia o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), a capacidade funcional e a qualidade de vida em indivíduos cirróticos?

Baseado na ideia de que a cirrose hepática afeta os sistemas cardiorrespiratório e neumuscular formulou-se as seguintes hipóteses

## 6. HIPÓTESES

1. A Composição corporal em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C é inadequada se comparada a dos indivíduos saudáveis
2. A Capacidade funcional em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C é diminuída se comparada a indivíduos saudáveis
3. A Força do aperto de mão em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C é menor do que em indivíduos saudáveis
4. A Qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C é pior do que a em indivíduos saudáveis
5. O consumo máximo de oxigênio em pacientes com cirrose hepática causada por vírus C é menor do que em indivíduos saudáveis
6. A força do aperto de mão está relacionada com o  $VO_{2max}$  em pacientes cirróticos.
7. A força do aperto de mão tem relação com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.
8. O  $VO_{2max}$  está relacionado com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.
9. A qualidade de vida tem relação com o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes cirróticos.

## **7. MÉTODOS**

### **7.1. Delineamento do Estudo**

Estudo de caso-controle em que se avaliou indivíduos acometidos por cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C indivíduos saudáveis.

### **7.2. População e Amostra**

A população investigada foi composta por pacientes cirróticos pelo vírus da hepatite C e indivíduos saudáveis. Os primeiros estavam em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Crônicas do Serviço de Gastroenterologia do HCPA. A equipe médica que acompanhava os pacientes auxiliou na seleção dos sujeitos aptos a participar do estudo colocando os pesquisadores em contato com os pacientes. Os indivíduos saudáveis incluídos no estudo eram provenientes da comunidade da cidade de Porto Alegre. Os grupos foram pareados através do sexo e da idade.

A amostra foi constituída por 36 indivíduos, 18 com cirrose hepática pelo vírus da hepatite C diagnosticada através de sinais e sintomas clínicos e 18 indivíduos hígidos. O cálculo amostral foi obtido com dados no estudo de Galant, 2010, que investigou a capacidade funcional de indivíduos com cirrose através do teste de caminhada de 6 minutos calculando uma média predita de 591,3 metros (com desvio padrão de 85,5) de distância percorrida e obtendo um resultado de 434,7 metros (com desvio padrão de 68,6) de distância percorrida para esta população. Segundo Wise e Brow, 2005, a diferença mínima clinicamente importante após intervenções varia de 54 a 80 metros para o TC6.

### **7.3. Critérios de Inclusão e Exclusão**

#### ***Grupo doença***

Foi considerado apto a participar do estudo o indivíduo com cirrose hepática causada por vírus C e classificação Child-Pug A, independente do gênero, maiores de 18 anos de idade e em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Crônicas do Serviço de Gastroenterologia do HCPA .

Foram excluídos todos os indivíduos que: (1) Apresentaram outras causas de doença hepática, varizes esofágicas grau 3 e 4, anemia, coinfeção com os vírus



HBV e HIV e ou outros vírus, insuficiência renal crônica, dispnéia em repouso, usuário de álcool, tabaco e ou drogas ilícitas. (2) Contra indicações absolutas ou relativas à realização de testes máximos; (3) Dificuldade de compreensão dos procedimentos propostos pelos pesquisadores; e (4) Não aceitaram participar do estudo por meio do termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a seleção dos participantes via análise dos prontuários, os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram convidados a participar da pesquisa e somente iniciaram os procedimentos de avaliação após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo1).

### ***Grupo controle***

Os indivíduos saudáveis foram selecionados através de contatos com indivíduos conhecidos aos pesquisadores. Os critérios de inclusão consistiam em ter sexo e idade compatíveis aos indivíduos cirróticos.

Foram excluídos todos os indivíduos que: (1) estavam contaminados pelos vírus HCV, HBV e HIV e ou outros vírus, insuficiência renal crônica, dispnéia em repouso, usuário de álcool, tabaco e ou drogas ilícitas. (2) Contra-indicações absolutas ou relativas à realização de testes máximos; (3) Dificuldade de compreensão dos procedimentos propostos pelos pesquisadores; e (4) Não aceitaram participar do estudo por meio do termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a aplicação de um breve questionário verbal contendo perguntas que contemplassem todos esses estados clínicos, os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram convidados a participar da pesquisa e somente iniciaram os procedimentos de avaliação após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

### ***Perdas amostrais***

Foram considerados como perdas amostrais, não sendo incluídos na análise dos resultados, indivíduos de ambos os grupos que apresentaram dificuldade de compreensão ou alterações nos sinais vitais antes ou durante a realização dos testes máximos ou submáximos.

#### 7.4. Procedimentos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do HCPA sob o número 629712900005327 segundo carta de aprovação (anexo 3)

#### 7.5. Avaliações

A equipe médica do HCPA que acompanhava periodicamente os pacientes diagnosticados com cirrose hepática realizou a avaliação clínica dos pacientes envolvidos no estudo. Foram analisados do prontuário do paciente o radiograma de tórax e a ecografia abdominal realizados no período máximo de um ano.

Foram analisados, pelos pesquisadores, no prontuário do paciente o genótipo do vírus da hepatite C, metavir, hemograma, plaquetas, creatinina, tempo de protrombina, bilirrubinas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase

As avaliações foram realizadas na ESEF-UFRGS e no Setor de Fisiologia do Exercício do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX). Os pacientes com cirrose hepática e os indivíduos saudáveis foram submetidos a uma série de avaliações em único momento contemplando: (1) avaliação da força do aperto de mão; (2) avaliação do nível de atividade física; (3) avaliação da qualidade de vida; (4) avaliação da capacidade funcional; (5) avaliação da composição corporal; (6) avaliação do sistema cardiorrespiratório.

#### ***Avaliação da força do aperto de mão***

A força do aperto de mão foi verificada através do dinamômetro mecânico de empunhadura com alça ajustável do tipo *Baseline Smedley Spring-Type Hand Dynamometer* (New York, USA). O paciente colocava o dinamômetro sobre os joelhos na postura sentada e apertava o aparelho 3 vezes com a mão dominante para a familiarização e 3 vezes com a mão não dominante. O valor obtido foi a média das 3 aferições da mão não dominante.



**Figura 8.** Dinamômetro com alça ajustável. A – vista lateral sem suporte. B – vista superior. C – vista lateral com suporte de madeira.

### ***Avaliação do Nível de Atividade Física***

Para mensurar o nível de atividade física dos indivíduos foi utilizado o Questionário Internacional de Nível de Atividade Física – IPAQ (anexo 4). O questionário foi aplicado na forma de entrevista ou respondido com auxílio do pesquisador (MATSUDO ET AL., 2002).

O IPAQ classifica o nível de atividade física em:

- Sedentário – não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;
- Insuficientemente ativo – realizou atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo;
- Ativo – fez exercícios vigorosos três ou mais dias por semana/20 minutos por sessão, ou fez atividades moderadas ou caminhadas cinco dias ou mais por semana/30 minutos por sessão, ou fez caminhada mais atividade moderada, mais atividade vigorosa cinco dias ou mais por semana (somando 150 minutos por semana);
- Muito Ativo – fez atividades vigorosas mais de cinco dias por semana/20 minutos por sessão ou faz atividades vigorosas três dias por semana/20 minutos por sessão mais atividades moderadas ou caminhadas cinco dias na semana/30 minutos/sessão

**Tabela 3.** Classificação do nível de atividade física por meio do IPAQ.

<b>Nível de atividade física</b>	<b>Descrição das atividades</b>
Sedentário:	Não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
Insuficientemente Ativo:	Realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo. Pode ser dividido em dois grupos: A) Atinge pelo menos um dos critérios <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freqüência: 5 dias /semana OU</li> <li>• Duração: 150 min/semana</li> </ul> B) Não atingiu nenhum dos critérios do item A
Ativo:	Cumriu as recomendações <ul style="list-style-type: none"> <li>a) VIGOROSA: <math>\geq 3</math> dias/sem e <math>\geq 20</math> minutos por sessão</li> <li>b) MODERADA OU CAMINHADA: <math>\geq 5</math> dias/sem e <math>\geq 30</math> minutos por sessão</li> <li>c) Qualquer atividade somada: <math>\geq 5</math> dias/sem e <math>\geq 150</math> minutos/sem (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA)</li> </ul>
Muito Ativo:	Cumriu as recomendações e: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) VIGOROSA: <math>\geq 5</math> dias/sem e <math>\geq 30</math> minutos por sessão OU</li> <li>b) VIGOROSA: <math>\geq 3</math> dias/sem e <math>\geq 20</math> minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: <math>\geq 5</math> dias/sem e <math>\geq 30</math> minutos por sessão</li> </ul>

Fonte: Matsudo et al., 2002.

### ***Avaliação da Composição Corporal***

Todas as avaliações da composição corporal foram realizadas por um mesmo técnico em cineantropometria nível II da *International Society for the Advancement of Kineanthropometry* (ISAK), utilizando procedimentos estabelecidos pela própria instituição (MARFEL JONES ET AL., 2006).

As dobras cutâneas foram medidas através de um plicômetro (Modelo Harpenden Científico, Marca Cescorf, Porto Alegre, Brasil), diâmetros ósseos por paquímetro e antropômetro (Cescorf, Porto Alegre, Brasil), perímetros foram medidos com fita métrica (Sanny, São Bernardo do Campo, São Paulo), massa e estatura medidas por meio de balança e estadiômetro (modelo OS-180 da marca Urano, RS/Brasil). As marcações dos locais e a técnica de tomada das dobras

cutâneas seguiram os padrões da Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria (ISAK). As mensurações de estatura, massa corporal, comprimentos, diâmetros, perímetros e dobras cutâneas permitiram que a massa total fosse fracionada em cinco componentes (massa muscular, massa adiposa, massa residual, massa óssea e massa epitelial), o que proporcionou uma descrição e comparação detalhada da composição corporal dos participantes.

### ***Avaliação da Capacidade Funcional***

A capacidade funcional dos pacientes foi avaliada por meio de dois testes: o *Time up and go test* (TUG) e o Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6).

O teste de mobilidade funcional *Time up and go test* (TUG) foi originalmente proposto para ser avaliado por meio de uma escala ordinal de 1 a 5 baseada na percepção do observador quanto ao risco de quedas do sujeito durante o teste (MATHIAS ET AL., 1986). Todavia, estudos subsequentes modificaram a sua interpretação para uma quantificação pelo tempo necessário para realizar a tarefa (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991). Apesar de muitas vezes estar associado a idosos frágeis, o TUG recentemente foi aplicado em idosos saudáveis com sucesso (HERMAN ET AL., 2009). Desta forma a habilidade funcional dos participantes foi avaliada pelo tempo necessário para a realização do TUG e classificados de acordo com os estudos de Podsiadlo e Richardson, 1991.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) se constitui em 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. Tal teste é baseado em uma atividade rotineira de fácil aceitação pelos pacientes: a caminhada. É verificada a distância percorrida pelo avaliador dentro de um período de seis minutos, em terreno plano, com uma distância mínima de 30 metros de corredor e estímulo verbal padronizado (MOREIRA ET AL., 2001; ATS, 2002).

Inicialmente, o TC6 foi preconizado para indivíduos saudáveis. Porém, atualmente tem sido utilizado em portadores de patologias, sendo considerado um teste seguro, com método reprodutível e confiável. Além disso, caracteriza-se como o principal teste de avaliação da capacidade de exercício por sua simplicidade e facilidade de realização e interpretação. O TC6 é utilizado para avaliar o esforço submáximo (MOREIRA ET AL., 2001), indicando a capacidade de realização de

atividades de vida diárias, podendo ser executado por idosos e pacientes em condições graves de saúde (DOURADO ET AL., 2006).

Antes de iniciar a caminhada (paciente em repouso), na posição em pé, próximo ao ponto de partida da caminhada, foram verificadas a pressão arterial, a frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) através de um oxímetro BCI - *Finger Print* (*Pneupac limited master distributor –Bramingham Business Park, Enterprise way, Luton, Beds, LV3 4BV VK – www.pneupac.co.uk*) e a frequência respiratória (FR) pela observação das incursões ventilatórias pelo tempo de um minuto. Durante o teste o avaliador caminhou um pouco atrás do paciente, o qual foi monitorado durante todo o período pelo oxímetro de pulso.

O paciente foi estimulado verbalmente a cada minuto transcorrido, para prosseguir a caminhada. No caso de se sentir cansado, ele pode diminuir o ritmo da caminhada, ou até mesmo parar, sendo que neste último caso o cronômetro não foi parado até que se completasse o tempo de seis minutos.

No terceiro minuto do teste, a FC e a SpO<sub>2</sub> foram novamente verificadas, sendo repetidas no final do teste da caminhada (sexto minuto). No início e no final do teste o nível de dispneia e de cansaço em membros inferiores foram avaliados através da Escala de Esforço Subjetivo de Borg Modificada. Esta é uma escala que varia 0 a 10 pontos, e o paciente escolhe qual a intensidade de sua dispnéia no momento da avaliação. O valor zero significa nenhuma dispneia e o valor dez a máxima dispneia apresentada. O próprio paciente relata o seu grau de dispneia sem sofrer nenhuma interferência do avaliador. O mesmo se aplicou para o cansaço em membros inferiores. O paciente foi sempre estimulado a andar o mais rápido que pudesse. Na ficha de avaliação de cada paciente foi anotada a distância total percorrida (em metros), bem como as intercorrências existentes. Todos os procedimentos utilizados no teste seguiram as normas estabelecidas pela *American Toracic Society* (ATS, 2002).

Foi realizado o cálculo para a distância percorrida predita para os pacientes cirróticos e os indivíduos saudáveis através das equações propostas por ENRIGTH & SHERRIL 1998 para homens e mulheres:

**Homens:**

$$(7,57 \times \text{estatura cm}) - (5,02 \times \text{idade}) - (1,7 \times \text{massa Kg}) - 309\text{m}$$

**Mulheres:**

$$(2,11 \times \text{estatura cm}) - (2,29 \times \text{massa Kg}) - (5,78 \times \text{idade}) + 667\text{m}$$

Estas equações foram propostas para predizer a distância percorrida no TC6M, sendo que os valores esperados são influenciados principalmente por variáveis como sexo, peso, altura e idade.

### ***Avaliação do Sistema Cardirrespiratório***

Para consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) foi utilizado um sistema de ergoespirometria de circuito aberto por analisador de gases (MGC, modelo CPX/D). O analisador de gases foi ligado uma hora antes do primeiro teste para estabilização. Em seguida, foi realizada a calibração manual dos gases. Os testes de carga progressiva, em cicloergômetro (The Bike, Cibex, USA), foram realizados segundo protocolo em rampa. A intensidade inicial estabelecida foi de 25W, com aumento de 25W a cada dois minutos ( $25\text{W} \cdot \text{min}^{-2}$ ), mantendo uma cadência de pedalada entre 70 e 80 rotações por minuto (rpm). Uma faixa telemétrica foi posicionada no tórax para monitorar continuamente a Freqüência Cardíaca (FC) dos participantes (S610, Polar Electro Oy, Finland).

Os voluntários informaram sobre taxa de percepção subjetiva de esforço a cada aumento de intensidade e foram verbalmente estimulados para que realizassem esforço máximo durante o teste. O teste teve duração de 8-12 minutos de acordo com as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACSM) e foi encerrado quando os participantes atingiram um dos seguintes critérios: (a) pico e/ou platô no consumo de oxigênio; (b) Freqüência cardíaca  $\geq$  predita para idade; (c) Valor de taxa de troca respiratória  $> 1,15$ ; (d) percepção subjetiva de esforço  $> 18$  ou quando o participante voluntariamente interromper o teste (WASSERMAN e MCILROY, 1964; DEKERLE, 2003).

A determinação dos limiares ventilatórios e do  $VO_{2\text{pico}}$  obedeceu os seguintes critérios:

- 1-  $LV_1$  foi considerado como a mínima carga em que  $VE/VO_2$  apresentou um aumento sistemático sem um aumento concomitante de  $VE/VCO_2$
- 2-  $LV_2$  foi considerado como a mínima carga em que  $VE/VO_2$  apresentou um aumento concomitante com  $VE/VCO_2$
- 3- Caso nenhum dos critérios acima estabelecesse o  $LV_2$ , um aumento não linear do RER foi utilizado
- 4- O  $VO_{2\text{max}}$  foi considerado como a intensidade mínima em que os valores de  $VO_2$  atingissem um platô e/ou pico. Um platô foi considerado como uma variação inferior a  $1,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  mesmo com incrementos subsequentes da intensidade do exercício.

A partir desses resultados, foram obtidos os parâmetros sobre a capacidade aeróbica dos voluntários.

No dia do teste os indivíduos foram instruídos a estarem alimentados, porém com intervalo de 3 horas da última refeição para que se pudesse realizar o teste sem desconfortos ou náuseas.

### ***Avaliação da Qualidade de vida***

Para avaliar a qualidade de vida dos indivíduos, foi aplicado o SF-36 (*Medical Outcomes Study, Short Form-36 Health Survey*), que consiste de uma medida genérica do estado de saúde que inclui 36 itens definidos em oito dimensões: função física (FF); percepção de dor corporal (PC); saúde geral (SG); vitalidade (V); função social (FS); limitações devido à saúde emocional (SE); limitações devido à fatores físicos (SF); saúde mental (SM). Os escores de cada domínio variam entre 0 e 100, com zero representando o pior resultado e cem representando o estado de saúde perfeito (Anexo 5). (CICONELLI et al, 1999).

### **7.6. Análise Estatística**

Toda a análise estatística foi desenvolvida no software SPSS 18.0, adotando-se um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) e poder de 80%. Para testar a distribuição dos dados foi utilizado o teste de normalidade Shapiro Wilk.

As variáveis qualitativas foram descritas em proporção e porcentagem respectivamente. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste Chi-



Quadrado. As variáveis quantitativas foram descritas em média e desvio padrão (variáveis paramétricas) e mediana e intervalo interquartil (variáveis não paramétricas).

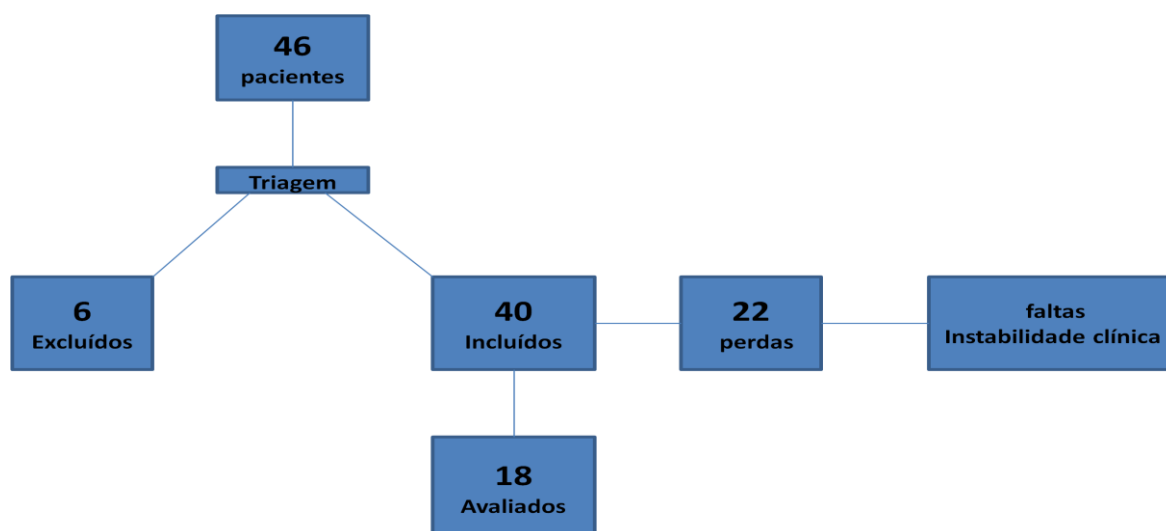
A comparação entre os dois grupos (doença e Controle) foi realizada pelo Teste T – Independente (variáveis paramétricas) e Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). A comparação intragrupos foi realizada pelo teste de Wilcoxon (dados não paramétricos).

Para correlação das variáveis foi utilizado o teste de Correlação de Spearman (variáveis não paramétricas).

## 8. RESULTADOS

As avaliações desse estudo foram aplicadas ao longo de nove meses. Os pacientes cirróticos foram convidados a participar do estudo, após análise clínica do prontuário eletrônico do paciente, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de agosto de 2012 a fevereiro de 2013, correspondendo à sete meses da pesquisa. As avaliações referentes aos testes funcionais, de esforço submáximo e máximo e a aplicação dos questionários que mensuram o nível de atividade física (IPAQ) e o escore de qualidade de vida (SF-36) foram aplicados na Escola de Educação Física (ESEF) da UFRGS de dezembro de 2012 a fevereiro de 2013, correspondendo à três meses do estudo. O grupo controle foi convidado a participar do estudo, via ligação telefônica, a partir de contatos previamente conhecidos e foram avaliados na ESEF-UFRGS sob os mesmos testes e questionários aplicados nos pacientes cirróticos no período de fevereiro a abril de 2013, totalizando 3 meses do estudo.

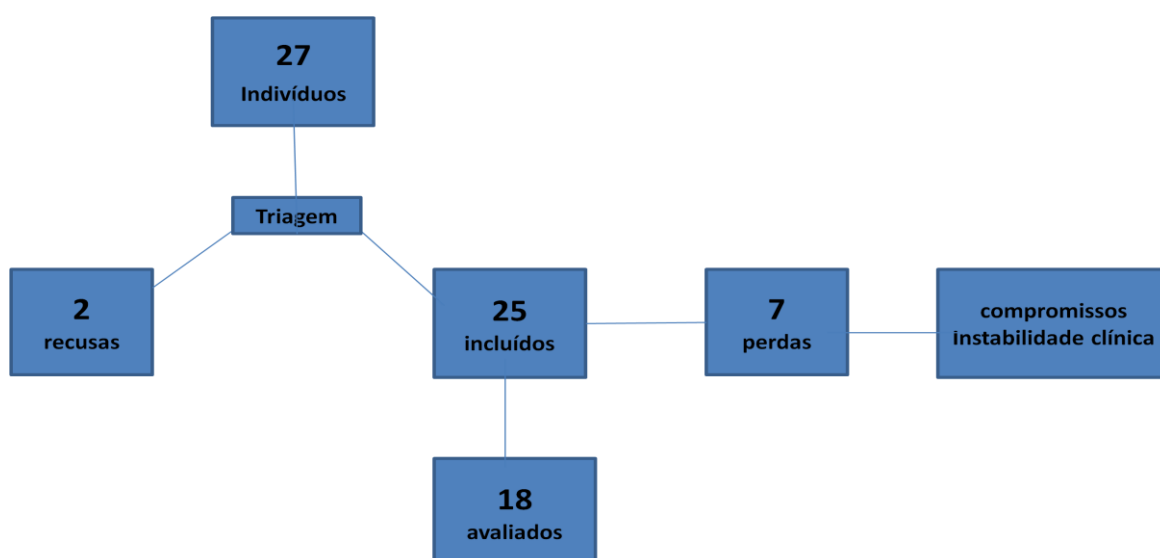
### Amostra (cirróticos)



Foram selecionados após análise de prontuário eletrônico 46 pacientes e todos eles aceitaram participar da pesquisa. Foi aplicado nesses pacientes, no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatites Crônicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

uma anamnese verbal consistindo em perguntas que contemplavam os critérios do estudo. Desses indivíduos, 6 foram excluídos, após conversarmos com os médicos responsáveis, pelo fato de não apresentarem condições clínicas que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão que estavam descritas de maneira abreviada no prontuário do paciente. Dos 40 cirróticos selecionados, 21 não compareceram à ESEF-UFRGS na data marcada. No total, 19 pacientes compareceram ao local para a realização das avaliações estipuladas. Apenas um paciente não realizou todos os testes propostos pelo estudo, pois se apresentava com a pressão arterial em valores elevados para a realização da ergoespirometria em bike. Realizaram, portanto, todas as avaliações propostas 18 pacientes cirróticos.

### **Amostra (controles)**



Foram selecionados 27 indivíduos saudáveis para o grupo controle através de um questionário verbal anotado pelo pesquisador avaliando as condições clínicas e funcionais desses indivíduos. Recusaram-se a participar do estudo 2 indivíduos. Não compareceram ao local para a realização das avaliações 5 indivíduos devido aos seus compromissos pessoais que indisponibilizaram uma congruência de horários. Dois indivíduos foram excluídos das análises de dados pois um revelou ser cirrótico pelo vírus da hepatite C após a realização dos testes e outro revelou ter

insuficiência cardíaca congestiva quando chegou ao local. Realizaram todos os testes propostos 18 indivíduos controles.

Os grupos doença e controle foram pareados pelo sexo e pela idade, não havendo diferença significativa entre os grupos quanto à idade dos cirróticos ( $55,61 \pm 8,3$ , Média  $\pm$  DP), e dos controles ( $55,22 \pm 8,85$ ) com  $p=0,893$ ; quanto ao gênero, com 55,6% de mulheres e 44,4% de homens com  $p=1,000$  para ambos os grupos e quanto ao nível de atividade física visto pelo IPAQ constatando que o grupo cirrótico apresentava 72,3% dos participantes como insuficientemente ativos, 22,2% ativos e 5,6% muito ativos e que o grupo controle apresentava 44,4% dos indivíduos insuficientemente ativos, 44,4% ativos e 11,1% muito ativos, com  $p=0,353$ . Estavam contaminados pelo genótipo 1 do VHC 50% dos cirróticos seguidos do genótipo 2 (5,6%) e genótipo 3 (4,4%) respectivamente. O grupo de cirróticos apresentava cirrose hepática clinicamente diagnosticada e um nível de fibrose hepática, conforme biópsia hepática, predominantemente F3 e F4 com 33,3% cada, seguido de F2 e F1 com 5,6% cada. Não realizaram biópsia hepática 22,2% dos cirróticos. As aminotransferas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase encontravam-se aumentadas com (48,50 (24,00 - 109,25) Mediana e intervalo Interquartil) e 57,50 (30,75 - 99,25) respectivamente. O nível de plaquetas sanguíneas estava diminuído 105 (77,75 - 163,00). Encontravam-se dentro dos valores de referência as bilirrubinas totais 0,90 (0,67 - 1,50); o Hematócrito 37,85 (36,82 - 40,67); a hemoglobina 12,75 (12,05 - 14,10); Creatinina 0,73 (0,60 - 0,85) e tempo de protrombina 12,85 (12,10 - 14,90). As características demográficas e clínicas dos grupos doença e controle estão descritos na tabela 4.

**Tabela 4.** – Características dos indivíduos conforme variáveis demográficas e clínicas.

<b>Características</b>	<b>Cirróticos (n=18)</b>	<b>Controles (n=18)</b>	<b>p</b>
Idade (anos) <sup>A</sup>	55,61 $\pm$ 8,31	55,22 $\pm$ 8,85	0,893
Genêro (M/F) <sup>B</sup>	8(44,4%) / 10 (55,6%)	8(44,4%) / 10 (55,6%)	1,000
IPAQ <sup>C</sup>			
Muito ativo	1(5,6)	2(11,1%)	0,353
Ativo	4(22,2%)	8(44,4%)	
Insuficientemente ativo	13(72,3%)	8(44,4%)	

**Continua**

**Tabela 4.** – características dos indivíduos conforme variáveis demográficas e clínicas.

Características	Continuação		
	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	p
Genótipo <sup>C</sup>			
1/2/3	9(50%)/ 1(5,6%)/ 8(4,4%)		
Nível de Fibrose <sup>C</sup>			
1	1(5,6)		
2	1(5,6)		
3	6(33,3)		
4	6(33,3%)		
Ausente	4(22,2%)		
Alanina aminotransferase (u/l) <sup>B</sup>	48,50 (24,00 - 109,25)		
41(homens) 31(mulheres) <sup>D</sup>			
Aspartato aminotransferase (u/l) <sup>B</sup>	57,50 (30,75 - 99,25)		
37 (homens) 31 (mulheres) <sup>D</sup>			
Plaquetas (uL) <sup>B</sup>	105 (77,75 – 163,00)		
140.000 - 400.000			
Bilirrubinas total (mg/dL) <sup>B</sup>	0,90 (0,67 - 1,50)		
0,20 a 1,00 <sup>D</sup>			
Hematócrito (%) <sup>B</sup>	37,85 (36,82 - 40,67)		
40 - 54 (homens) <sup>D</sup>			
36 - 48 (mulheres) <sup>D</sup>			
Hemoglobina (g%) <sup>B</sup>	12,75 (12,05 - 14,10)		
12.8 a 17.8 (homens) <sup>D</sup>			
11.3 a 16.3 (mulheres) <sup>D</sup>			
Creatinina (mg/dL) <sup>B</sup>	0,73 (0,60 - 0,85)		
0,6 a 1,3 <sup>D</sup>			
Tempo de protrombina (segundos) <sup>B</sup>	12,85 (12,10 - 14,90)		
11,1 e 13,2 <sup>D</sup>			

<sup>A</sup> - média e desvio padrão. <sup>B</sup> - mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>). <sup>C</sup> - proporção e porcentagem respectivamente. <sup>D</sup> valores de referência. M/F - masculino/feminino. IPAQ. Questionário Internacional de Nível de Atividade Física. p-valor – nível de significância ( $\leq 0,05$ ). A diferença entre os grupos foi verificada pelo teste Qui-Quadrado.

Não foram encontradas diferenças significativas entre cirróticos e controles quanto ao *Time Up And Go Test* (TUG), sendo que a maioria dos cirróticos apresentaram baixo risco de quedas (83.4%), seguido de médio risco de quedas (16,7%) e todos os controles apresentaram baixo risco de quedas (100%). Quanto

ao Teste de Caminhada de Seis Minutos para a Escala de Esforço Subjetivo de Borg (EESB) avaliando o cansaço para membros inferiores no pré e pós-teste se encontrou um valor significativamente maior no grupo doença (pré 3,0 (0,0 - 5,0); pós 5,0 (2,0 - 7,25) Mediana e intervalo Interquartil) em comparação ao grupo controle pré 0,0 (0,0 - 0,25) e pós 1,5 (0,0 - 3,0) com  $p=0,0001$  no pré-teste; e  $p=0,006$  no pós-teste, respectivamente. Não foi encontrada diferença utilizando-se a EESB, quanto aos valores para dispneia referentes ao pré-teste com  $p=0,697$ . No entanto se encontrou diferença para o nível de dispneia no pós-teste com valores maiores para os cirróticos ( $3,44 \pm 2,35$ , Média  $\pm$  DP) em comparação aos controles ( $1,56 \pm 1,19$ ) com  $p=0,005$ . A distância percorrida foi significativamente menor nos cirróticos (521,50 (476,25 - 544,75) Mediana e intervalo interquartil) em comparação aos controles 618,00 (570,75 - 643,75) com um  $p=0,0001$ . Não houve diferença entre os grupos para a distância percorrida predita para cirróticos e controles  $p=0,752$ . Os cirróticos não tiveram uma distância percorrida (521,50) significativamente menor que a predita (535,29) com  $p=0,372$ ; porém os controles tiveram uma distancia percorrida (618,00, mediana) significativamente maior do que predita (511,55) com  $p=0,0001$ . A força do aperto de mão (HGS) foi semelhante entre cirróticos ( $1,89 \pm 0,909$  Média e  $\pm$ DP) e controles ( $2,46 \pm 0,116$ ) com  $p=1,183$ . Os resultados referentes aos testes funcionais estão descritos na tabela 5.

**Tabela 5.** Comparação entre os grupos para os Testes Funcionais (Time Up And Go Test, Teste de Caminha da de Seis Minutos e Força do Aperto de Mão) Escala de Esforço Subjetivo de Borg para Membros Inferiores e Nível de Dispneia nos momentos pré e pós TC6. Diferença intragrupos para a distância predita e a distância percorrida para o TC6.

Variáveis	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	p
TUG (seg) <sup>C</sup>			
médio risco	3 (16,7%)	0 0	0,110
baixo risco	15 (83,4%)	18 (100%)	
TC6			
EESBMI (pré teste) <sup>B</sup>	3,0 (0,0 - 5,0)	0,0 (0,0 - 0,25)	0,0001 *
TC6			
EESBMI (pós teste) <sup>B</sup>	5,0 (2,0 - 7,25)	1,5 (0,0 - 3,0)	0,006 *
TC6			
EESBD (pré teste) <sup>B</sup>	0,0 (0,0 - 1,25)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,697

Continua

**Tabela 5.** Comparação entre os grupos para os Testes Funcionais (Time Up And Go Test, Teste de Caminha da de Seis Minutos e Força do Aperto de Mão) Escala de Esforço Subjetivo de Borg para Membros Inferiores e Nível de Dispneia nos momentos pré e pós TC6. Diferença intragrupos para a distância predita e a distância percorrida para o TC6.

			Continuação
Variáveis	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	P
TC6			
EESBD (pós teste) <sup>C</sup>	3,44 ±2,351	1,56 ±1,19	0,005 *
TC6 (m)			
Distância percorrida <sup>B</sup>	521,50 (476,25 - 544,75)	618,00 (570,75 - 643,75)	0,0001 *
TC6 (m)			
Predito <sup>B</sup>	535,29 (458,22 - 583,04)	511,55 (481,14 - 554,74)	0,752
TC6 (m)			
Diferença predito/percorrido (Intragrupos) <sup>D</sup>	535,29/521,50	511,55/618,00	0,372 / 0,0001 **
HGS (Kgf) <sup>A</sup>	1,89 ±0,909	2,46 ±0,116	1,183

<sup>A</sup> - média e desvio padrão. A diferença entre os grupos foi verificada pelo Teste T-independente. <sup>B</sup> - mediana e intervalo interquartil ( $P_{25} - P_{75}$ ). A diferença entre os grupos foi verificada pelo Teste de Mann-Whitney. <sup>C</sup> - proporção e porcentagem respectivamente. A diferença entre os grupos foi verificada através do teste Qui-Quadrado. <sup>D</sup> - mediana. Foi utilizado o Teste de Wilcoxon para verificar a diferença intragrupos. TUG – Time Up And Go Test. TC6 – Teste de caminhada de seis minutos. EESBMI – Escala de Esforço Subjetivo de Borg para Membros Inferiores. EESBD- Escala de Esforço Subjetivo de Borg para Dispneia. HGS – Força do Aperto de Mão. m – metros. Kgf - quilogramaforça\* diferença estatística entre os grupos de cirróticos e controles. \*\* diferença estatística intragrupos. p-valor = nível de significancia ( $\leq 0,05$ ).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para avaliação antropométrica em nenhum dos itens que a contemplam ( $p > 0,05$ ). Os dados da avaliação antropométrica estão descritos na tabela 6.

**Tabela 6.** Comparação entre os grupos para os dados Antropométricos

Variáveis	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	P
Peso <sup>B</sup>	66,50 (57,62 - 73,10)	70,90 (63,85 - 75,62)	0,229
Altura <sup>B</sup>	157,45 (153,75 - 166,68)	163,30 (154,75 - 169,63)	0,261
IMC <sup>B</sup>	26,04 (21,98 - 28,77)	25,32 (24,13 - 26,70)	0,975
massa óssea <sup>B</sup>	9,85 (9,100 - 11,075)	10,700 (9,950 - 11,300)	0,342
massa cutânea <sup>B</sup>	5,00 (4,47 - 5,47)	4,90 (4,70 - 5,12)	0,623

Continua

**Tabela 6.** Comparação entre os grupos para os dados Antropométricos

Variáveis	Continuação		
	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	P
massa adiposa <sup>A</sup>	37,75 ±9,52	37,31 ±5,32	0,867
massa muscular <sup>A</sup>	34,14 ±8,94	36,59 ±5,33	0,324
massa residual <sup>A</sup>	10,96 ±2,32	10,75 ±1,21	0,728
somatório das dobras <sup>A</sup>	164,04 ±71,67	144,17 ±28,94	0,283

<sup>A</sup> - média e desvio padrão. <sup>B</sup> - mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>). A comparação entre os grupos foi verificada pelo Teste T-Independente e o Teste de Mann-Whitney para os dados paramétricos e não paramétricos respectivamente. IMC – índice de massa corporal. \* diferença estatística entre os grupos. p-valor = nível de significancia (≤ 0,05).

Na avaliação da qualidade de vida foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para todos os seus domínios SF – 36 1-6, com p=0,0001 e SF – 36 7-8, com p=0,001. Os domínios referentes ao SF - 36 estão descritos na tabela 7.

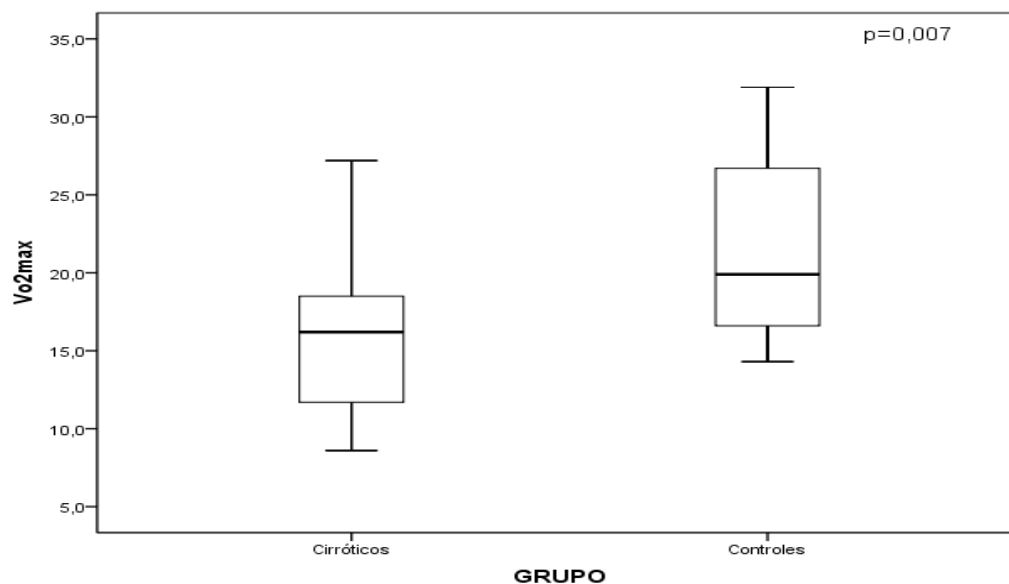
**Tabela 7.** Comparação entre os grupos para os escores de qualidade de vida avaliada pelo questionário genérico de Avaliação de Qualidade de Vida - SF36.

Variáveis	Cirróticos (n=18)	Controles (n=18)	P
SF - 36-1 <sup>A</sup>	53,88 ±5,50	89,16 ±2,62	0,0001 *
SF - 36-2 <sup>A</sup>	30,55 ±10,01	84,72 ±5,40	0,0001 *
SF - 36-3 <sup>A</sup>	46,27 ±5,67	82,61 ±4,22	0,0001 *
SF - 36-4 <sup>A</sup>	45,33 ±3,99	79,00 ±2,62	0,0001 *
SF - 36-5 <sup>A</sup>	41,11 ±4,95	73,33 ±3,61	0,0001 *
SF - 36-6 <sup>A</sup>	47,91 ±6,08	88,88 ±3,01	0,0001 *
SF - 36-7 <sup>A</sup>	35,18 ±10,93	85,18 ±6,15	0,001*
SF - 36-8 <sup>A</sup>	51,55 ±5,40	79,11 ±4,16	0,001*

<sup>A</sup> - média e desvio padrão. A comparação entre os grupos foi verificada pelo Teste T-Independente (dados paramétricos). SF6 - Short Form 36. SF - 361= capacidade funcional; SF- 362 = limitação por aspecto físico; SF-363= dor; SF-364 = estado geral da saúde; SF-365 = vitalidade; SF-366 = aspectos sociais; SF-367 = saúde mental; SF-368 = limitação por aspectos emocionais. \* diferença estatística entre os grupos. p-valor = nível de significancia (≤ 0,05).



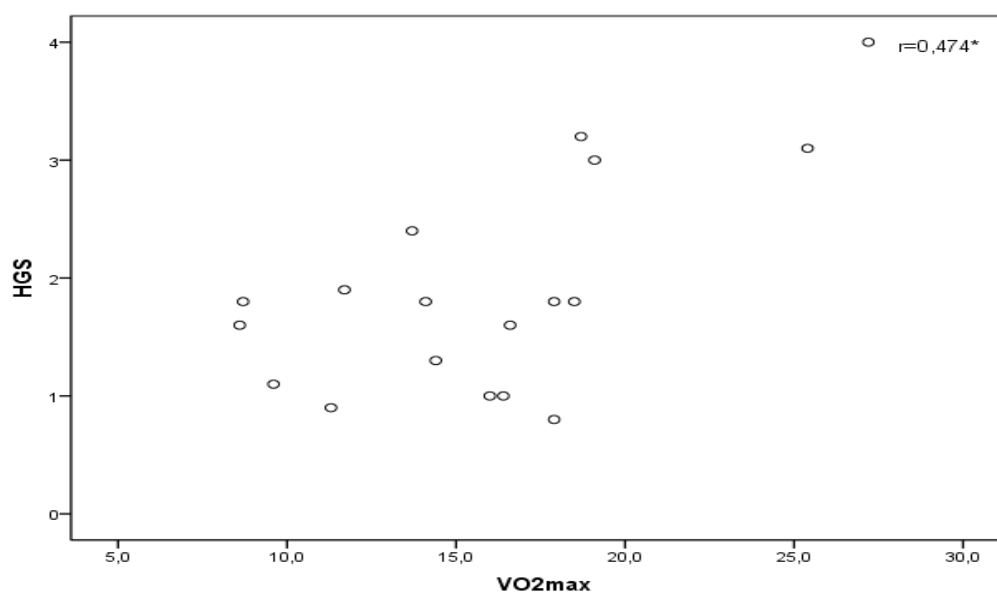
O consumo máximo de oxigênio  $VO_{2max}$  (ml/kg/min) foi menor no grupo doença (16,20 (11,60 - 18,55) Mediana e intervalo Interquartil) em comparação ao grupo controle 19,90(16,27 - 26,85) com um  $p=0,007$ .



**Figura 9.** Diferença entre os grupos de cirróticos e controles quanto ao consumo máximo de oxigênio durante a realização do teste máximo da ergoespirometria em bicicleta. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil ( $P_{25} - P_{75}$ ).

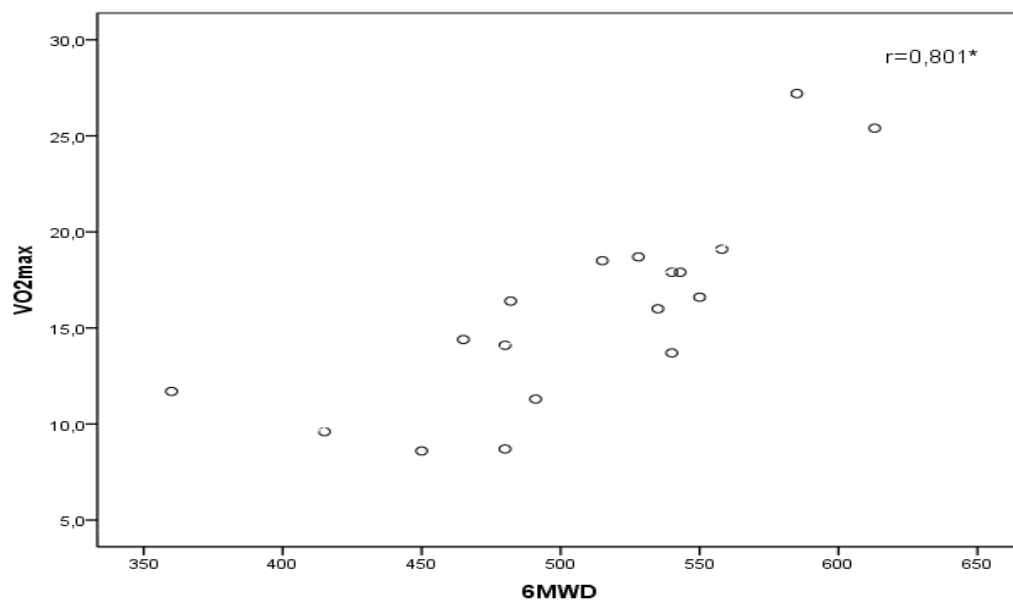
## CORRELAÇÕES

A HGS teve uma correlação moderada com o  $VO_{2max}$  ( $r=0,474$ ,  $p=0,047$ )



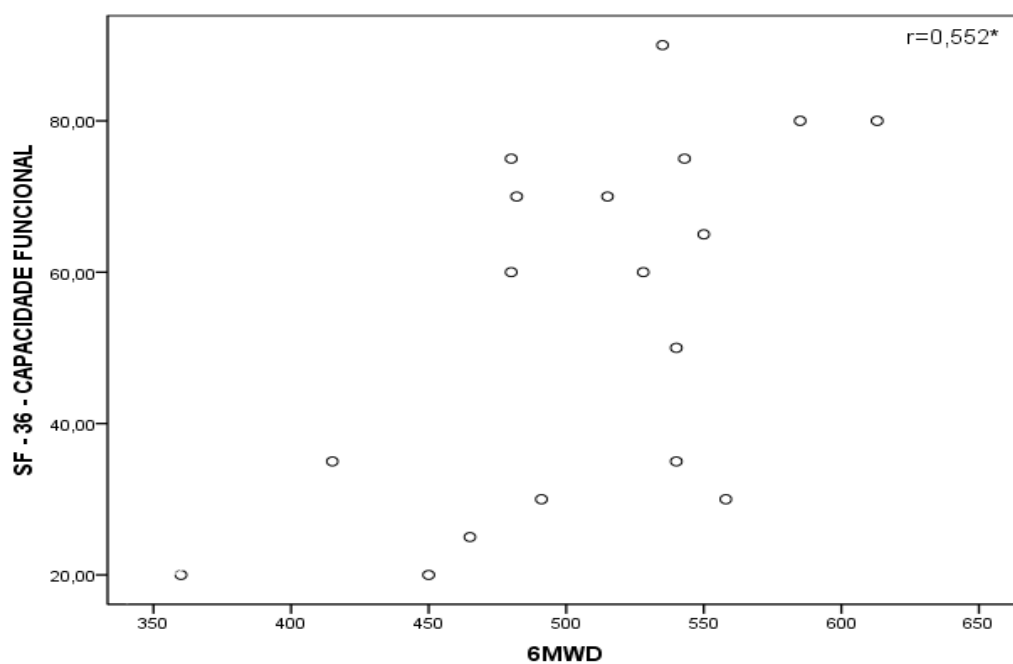
**Figura 10.** Relação entre a força do aperto de mão (HGS) e o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ).

O  $VO_{2max}$  avaliado durante a ergoespirometria em bicicleta teve uma forte correlação com a distância percorrida no TC6 ( $r=0,801$ ,  $p=0,0001$ ).



**Figura 11.** Relação entre o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ) e a distancia percorrida no TC6.

SF361 teve uma correlação positiva moderada com a distância percorrida ( $r=0,552$ ,  $p=0,018$ ) no TC6.



**Figura 12.** Relação entre o domínio Capacidade Funcional do questionário de qualidade de vida SF-36 – Short Form – SF361 com a distância percorrida no TC6.

## 9. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que existem diferenças significativas no consumo máximo de oxigênio, na capacidade funcional e na qualidade de vida entre pacientes com cirrose hepática pelo vírus da hepatite C e indivíduos saudáveis. Além disso, verificamos relações entre o consumo máximo de oxigênio e a capacidade funcional e a força do aperto de mão nos indivíduos cirróticos.

### 9.1. Diferença entre os grupos

O consumo máximo de oxigênio foi significativamente inferior nos cirróticos (16,20 (11,60 - 18,55) Mediana e intervalo Interquartil) quando comparado ao grupo controle (19,90 (16,27 - 26,85)). Jones et al. (2012), realizaram uma revisão sistemática verificando alguns estudos que avaliaram a capacidade aeróbica de pacientes com cirrose compensada em comparação a controles saudáveis concluindo que  $VO_{2max}$  obtido nos testes de esforço máximo estava diminuído de 60% a 82% dos valores de referência. Myers et al. (2002), relatam que quando há decréscimo de 10% dos valores de  $VO_{2max}$  em relação ao predito para idade corresponde a um aumento no risco de mortalidade de 17% para as mulheres e 12% para os homens em relação à população em geral.

Os pacientes cirróticos referiram leve cansaço em seus membros inferiores (3,0 (0,0 - 5,0) mediana e intervalo interquartil), segundo a EESBMI, antes da realização do TC6 quando comparado aos controles (0,0 (0,0 - 0,25)), o que veio a piorar após a realização do TC6, pelos efeitos imediatos do exercício, mantendo a significativa diferença entre cirróticos (5,0 (2,0 - 7,25)) e controles (1,5 (0,0 - 3,0)).

O cansaço pode ser advindo da própria doença uma vez que os cirróticos têm depleção de glicogênio hepático e muscular por apresentarem alteração na sua síntese. A oxidação de glicose está diminuída, o que aumenta a dependência à gordura como substrato energético. No jejum de curta duração, as necessidades energéticas provenientes da gordura são 30% superiores às dos indivíduos normais. Isso sugere a pouca adaptabilidade do cirrótico ao jejum, passando rapidamente à oxidação lipídica em função da brevidade da fase glicogenolítica (OWEN et al., 1983). A falha desses mecanismos homeostáticos na doença hepática pode resultar

em hipoglicemia ou intolerância à glicose levando o cirrótico à fadiga e a intolerância ao exercício (MEZEY, 1991)

Quanto ao nível de dispneia avaliado pela EESB, os cirróticos ( $3,44 \pm 2,3$  média e desvio padrão) apresentaram valores significativamente maiores do que os controles ( $1,56 \pm 1,19$ ) após a realização do TC6. Provavelmente, eles já deveriam estar apresentando algum tipo de alteração pulmonar oriunda da cirrose hepática. Contudo, tais alterações pareciam ter repercussões funcionais leves na ausência de atividade física, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos relacionada ao nível de dispneia mensurado anteriormente ao TC6, o que vai ao encontro da doença estar num estágio mais leve no momento das avaliações. É sabido que a cirrose leva a alterações na difusão de gases mediada pela vasodilatação pulmonar provocada pelo excesso de óxido nítrico promovendo dessaturação e dispneia (NORMA et al., 2012).

Os cirróticos obtiveram uma distância percorrida significativamente menor (521,50 (476,25 - 544,75) mediana e intervalo interquartil) do que os controles (618,00 (570,75 - 643,75)) no TC6. Alameri et al. (2007), verificaram uma média de 306 metros em 98 pacientes com cirrose, sendo essa distância percorrida significativamente inferior à verificada em indivíduos saudáveis nesse estudo. Carey et al. (2010), encontraram uma média significativamente baixa de distância percorrida (369 metros) para indivíduos com cirrose que estavam em lista de espera para transplante hepático comparada a valores de referência descritos na literatura para indivíduos saudáveis.

Contudo, os pacientes cirróticos caminharam um pouco menos que a distância predita para eles no TC6, porém sem diferença significativa entre as distâncias realizada (521,50 (476,25 - 544,75)) e predita (535,29 (458,22 - 583,04)). Os controles, por sua vez, caminharam além da distância predita para eles no TC6, havendo diferença significativa entre as distâncias realizada ((618,00 (570,75 - 643,75)) e a predita (511,55 (481,14 - 554,74))). Esses resultados não podem ser explicados totalmente pelo IPAQ, pois houve diferença, porém não significativa entre os grupos. Os cirróticos (72,3%) e os controles (44,4%) foram classificados sob este questionário como sendo insuficientemente ativos em sua maioria.

Os indivíduos cirróticos do nosso estudo apresentavam cirrose compensada, embora apresentassem ALT (48,50 (24,00 - 109,25) Mediana e intervalo Interquartil) e AST (57,50 (30,75 - 99,25)) elevadas e plaquetas diminuídas (105 (77,75 -

163,00)), pois estavam classificados como sendo child-pug A tendo repercussões funcionais menos importantes, o que não acontece com os pacientes mais graves, classificados como child-pug B e C que apresentam um grau de limitação importante para a realização das atividades de vida diária, decorrentes das manifestações sistêmicas da cirrose como ascite, encefalopatia hepática e a perda de massa muscular que influenciam negativamente na condição funcional e afetam diretamente a qualidade de vida (ALAMERI, et al., 2007).

No estudo, o grupo controle era composto por indivíduos hígidos que apresentaram um melhor desempenho na qualidade de vida em relação aos cirróticos sugerindo que esses sujeitos estivessem mais motivados para a realização do TC6, uma vez que não apresentavam doenças crônicas que repercutissem em sua capacidade funcional e qualidade de vida.

A equação utilizada para o cálculo da distância percorrida em cirróticos e controles pode não ser o método ideal para predizer o quanto, em metros, cada indivíduo deveria deambular, pois se tratavam de indivíduos de populações diferentes. Um grupo de sujeitos com doença crônica e outro composto por sujeitos saudáveis. Não existe uma equação que demonstre o quanto um paciente com doença hepática crônica deve caminhar.

Enright e Sherril, 1998, sugeriram que idade, massa e estatura são as principais variáveis determinantes para a distância total percorrida no TC6. Hermione et al. (2006), por sua vez, estudaram sujeitos com idade de 45 à 85 anos, moradores de Singapura na Ásia, e verificaram que a idade, estatura, massa e FC máxima, foram as variáveis que mais influenciaram a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos, e que a distância predita pelas equações descrita para indivíduos caucasianos supra estimavam a observada para esta população.

No presente estudo não se verificou diferenças significativas em nenhum dos componentes da avaliação antropométrica entre os participantes sugerindo que se houve alguma inadequação ao se predizer a distância percorrida dos participantes ela estaria relacionada às condições clínicas dos pacientes com cirrose hepática. Cahan et al. (1999), avaliaram indivíduos fumantes, não fumantes e ex fumantes com idade entre 42 e 88 anos e observaram que não fumantes caminharam mais e deram um maior número de passos quando comparados com os outros grupos, e quanto mais longa a história de tabagismo maior era seu reflexo sobre a distância percorrida.

Outra explicação é a de que a distribuição dos dados no TC6 foi não paramétrica sugerindo que alguns cirróticos deambularam menos que o predito. Isso pode ser confirmado quando analisamos o *Time up and go* e verificamos que, apenas, 3 pacientes apresentaram médio risco de quedas, enquanto que todos os controles apresentaram baixo risco de quedas não havendo diferença significativa entre os grupos. Com isso, notamos a tendência de uma piora na capacidade funcional dos pacientes cirróticos, já que eles caminharam menos que o predito, embora não significativamente, sugerindo que, com o passar do tempo, eles poderão piorar clínica e funcionalmente em virtude da cirrose e suas consequências nos sistemas neuromuscular e cardiorrespiratório, especialmente aqueles que tiveram uma distancia percorrida pior em comparação aos demais do grupo cirrótico.

Apesar dos resultados obtidos com o TC6, justifica-se a sua aplicação, pois os sujeitos do grupo doença poderiam ter apresentado alterações funcionais sugeridas pela cirrose (VHC). Muitos pacientes tinham varizes esofágicas incipientes, de pequeno e médio calibre sugerindo hipertensão do sistema porta levando a alterações respiratórias e de músculo periférico. Caso o teste fosse interrompido por solicitação do paciente e ou alguma variável clinica extrapolasse os valores de referencia para interrupção do TC6, o paciente não seria submetido à avaliação ergoespirométrica que promoveria o esforço máximo do individuo. O teste de caminhada de seis minutos é útil para avaliar a capacidade funcional de indivíduos com dificuldades moderadas a severas (ATS, 2002).

Segundo a literatura, a capacidade funcional é melhor avaliada pelo consumo máximo de oxigênio visto em teste ergoespirométrico em bicicleta quando comparamos com o teste de caminhada de seis minutos. A ergoespirometria é um teste de esforço máximo que mensura o consumo de oxigênio. Esse teste oferece uma medida mais objetiva da capacidade funcional do que o teste TC6, que é submáximo, onde a maioria dos pacientes com doença leve à moderada apresenta demanda metabólica inferior à máxima obtida num teste incremental, fazendo com que os limites máximos não sejam habitualmente atingidos (TURNER et al., 2004). A bicicleta ergométrica é mais segura em comparação à esteira, pois o individuo realiza o exercício na postura sentada proporcionando menor movimentação do tronco e membros superiores, aspecto de considerável importância na obtenção das variáveis (NEDER e NERY, 2002). Os pacientes cirróticos do presente estudo poderiam apresentar déficit de equilíbrio para realizarem o teste máximo em esteira

devido às possíveis alterações musculoesqueléticas oriundas da doença, além da grande maioria deles estarem numa faixa etária ( $55,61 \pm 8,31$  média e desvio padrão) onde o processo de envelhecimento natural de cada indivíduo já está mais acentuado.

A qualidade de vida dos cirróticos foi inferior em todos os seus domínios do questionário SF-36 em comparação aos controles provavelmente por apresentarem cirrose que é uma doença crônica que afeta a funcionalidade e a motivação desses sujeitos.

Barcelos et al., 2008, avaliaram a qualidade de vida e a condição funcional dos pacientes pré-transplante e naqueles submetidos à alocação do enxerto. Os pré-transplantados apresentaram diminuição nos domínios capacidade funcional e saúde mental do questionário de qualidade de vida SF- 36, quando comparados com os pós-transplantados.

Telles-Correia et al., 2009, compararam a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante de fígado com indivíduos hígidos, através do questionário genérico *SF-36*, e constataram que o domínio capacidade funcional nos pacientes transplantados apresentou menor escore, quando comparados ao grupo controle, mesmo após a realização do transplante sugerindo que as alterações funcionais que atingem a qualidade de vida perduram por algum tempo em pacientes pós transplantados.

A força do aperto de Mao – HGS, foi diferente entre os grupos, porem não significativa sugerindo que os cirróticos ( $1,89 \pm 0,9$  média e desvio padrão) estivessem piorando sua condição muscular e nutricional em virtude da patologia em relação aos controles ( $2,46 \pm 0,116$ ). Contudo, nos não encontramos diferenças entre os grupos referentes aos dados antropométricos, incluindo o percentual de massa muscular (34,14%) cirróticos e (36,59%) controles. Alvares-da-silva e Silveira, 2005, refere que a força do aperto de mão é útil nessa população, pois identifica os pacientes mais propensos a desenvolver complicações da cirrose, uma vez que a HGS reflete mudanças que ocorrem em grupos musculares mais nobres, como o diafragma. Todavia, são necessários mais estudos que comprovem que o estado nutricional de pacientes com cirrose seja refletido pelo músculo.

## 9.2. Correlações

A força do aperto de mão teve correlação direta e moderada ( $r=0,474$ ) com  $VO_{2max}$ . Assim como o  $VO_{2max}$  teve uma forte correlação positiva com a distância percorrida no TC6 ( $R=0,801$ ).

Segundo Denadai, 1995, durante o exercício há requerimento de  $O_2$  para os músculos ativos, podendo aumentar até 20 vezes em comparação aos valores de repouso. Uma maior potência muscular demanda maior quantidade de energia, portanto necessita de mais oxigênio. Sabe-se que o consumo de oxigênio aumenta de maneira linear com a intensidade do esforço. Estas relações se mantiveram, tanto na HGS quanto na distancia percorrida no TC6, tendo uma correlação direta maior nesse último, pois se trata de um teste submáximo exigindo muito mais da musculatura em atividade, pois os pacientes realizaram a caminhada durante seis minutos, do que a HGS que realizaram, apenas 6 simples apertos de mão.

O domínio Capacidade Funcional (SF361) do Questionário de Qualidade de Vida SF36 apresentou uma correlação positiva moderada ( $r=0,552$ ) com a distancia percorrida o TC6. Quanto mais os cirróticos caminhavam mais qualidade de vida eles apresentaram no ítem SF361 que se refere às atividades de vida diária como subir escadas, vestir-se, arrumar a casa, prática de atividade física e esporte. Os individuos com cirrose apresentam, em virtude da doença, uma piora na sua funcionalidade, especialmente na capacidade funcional verificada tanto no TC6 em metros, quanto na ergoespirometria através do  $VO_{2máx}$  ou na aplicação do questionário de qualidade de vida SF36 pelo ítem capacidade funcional.

Galant et. al. 2012, verificaram a qualidade de vida, o escore MELD e a sua relação com o TC6 em pacientes cirróticos e concluíram que esses pacientes apresentaram pouca qualidade de vida e que a capacidade funcional deles verificada no TC6 estava inversamente correlacionada com o escore MELD, ou seja, quanto mais grave era seu estado clínico pior era a sua funcionalidade. Outro estudo, verificou que a correlação inversa entre o escore MELD e a capacidade funcional pode influenciar negativamente a qualidade de vida dos cirróticos devido ao baixo consumo de oxigênio verificado em teste de esforço máximo influenciando as atividades e os hábitos de vida dessa população (GALANT, FORAGIARINI e DIAS, 2011). O avanço da doença hepática contribui para o aparecimento de diversas complicações que em conjunto, tendem a reduzir a capacidade funcional dessa população (PEREIRA, 2011).



### **9.3. Limitações do estudo**

Não foram analisadas as medicações utilizadas pelos pacientes e nem a presença de algumas patologias associadas como diabetes mellitus. Além disso, outras variáveis obtidas nesse teste como o VCO<sub>2</sub> não foram analisadas

As medicações mais utilizadas para o tratamento da hepatite C são a combinação de interferon e ribavirina e conduzem a efeitos colaterais que interferem na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes cirróticos. Contudo, existem novos medicamentos como telaprevir e boceprevir que passaram por uma série de testes e foram liberados para uso. Essas substâncias mostraram maior eficácia em relação à terapia atual entre 60-75% de resposta virológica sustentada, com menor duração de tratamento e sem adição de efeitos colaterais ao tratamento atual, porém são restritas ao genótipo 1(50%) da amostra do presente estudo e ao retratamento. Além disso, essas substâncias também mostraram boa eficácia em pacientes que não obtiveram sucesso no tratamento com INF associado à RBV com uma variabilidade de 60 à 65% de resposta virológica sustentada (KLENERMAN e GUPTA, 2012). Para indicar o tratamento deve-se considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os efeitos adversos ao tratamento e a presença de comorbidades como resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

### **9.4. Direções futuras**

Sugere-se a avaliação do sistema neuromuscular de uma maneira que se identifiquem o grau exato das perdas de massa muscular, as alterações na estrutura geométrica muscular (arquitetura muscular), o grau de ativação muscular e a fadiga muscular periférica. Todas essas alterações estruturais e funcionais determinam a efetividade do sistema neuromuscular em gerar força, e estão, portanto, diretamente associadas à capacidade funcional do doente hepático, à sua condição física geral, e à sua capacidade de realizar as AVDs, com efeito direto em sua qualidade de vida. A identificação dessa plasticidade neuromuscular decorrente da doença hepática se faz necessária a fim de que se tenha um diagnóstico mais preciso dos efeitos da doença na estrutura e funcionamento do sistema neuromuscular. Além disso, a identificação dessa plasticidade neuromuscular servirá de base para que se possa, num segundo momento, identificar os efeitos de programas de atividade física sistemática na reabilitação desses pacientes.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontradas diferenças significativas na qualidade de vida, no consumo máximo de oxigênio e na distancia percorrida entre cirróticos e controles demonstrando que os doentes apresentaram uma capacidade funcional inferior aos individuos saudáveis.

Sugere-se que a ergoespirometria é um bom método para a avaliação da capacidade funcional de pacientes com cirrose hepática pelo vírus da hepatite C juntamente com o questionário de qualidade de vida SF-36 para se avaliar o nível de qualidade de vida.

Os cirróticos caminharam significativamente menos que os controles, porém não caminharam significativamente menos que o predito para eles sugerindo a necessidade em se avaliar e analisar as medicações utilizadas e a presença de comorbidades.

Os controles caminharam mais do que o predito para eles gerando controversas quanto às variáveis aplicadas nas formulas para estimar a distância percorrida para homens e mulheres saudáveis.

Existe uma relação entre a força do aperto de mão com o consumo máximo de oxigênio e deste com a distancia percorrida demonstrando que quanto mais um músculo é exigido maior quantidade de energia é preciso para que ele exerça sua função e, com isso, se mantenha a funcionalidade do indivíduo com cirrose, assemelhando-se ao indivíduo saudável.

A piora na capacidade funcional está relacionada com a piora na qualidade de vida em pacientes cirróticos, especialmente ao item referente as atividades de vida diária do indivíduo.

As correlações encontradas nesse estudo devem ser exploradas em futuros estudos, bem como a avaliação do sistema neuromuscular de maneira detalhada, como analise complementar para a funcionalidade dos doentes acometidos pela cirrose hepática gerada pela hepatite C.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI W, MILLIAN JC, MEZEY E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med.* 1979;139:667-9.

ABOUSSOUAN LS, STOLLER JK. The hepatopulmonary syndrome. *Bail Clin Gastroent* 2000;14:1033-48.

AFDHAL N, MCHUTCHISON J, BROWN R, JACOBSON I, MANNS M, POORDAD F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Hepatology.* 2008;48:1000-7.

ALAMERI HF, SANAI FM, AL DUKHAYIL M, AZZAM NA, AL-SWAT KA, HERSI AS, ABDO AA. Six Minute Walk Test to Asses Fuctional Capacity in Chronic Liver Disease Patients. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3996-4001

ALBERINO F, GATTA A, AMODIO P, et al. Nutrition an survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001;17:445-50.

ALBOUAINI K, EGRED M, ALAHMAR A, WRIGHT DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart.* 2007; 83 (985): 675-82.

ALBRECHT J, JONES EA. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci* 1999;170:138-46.

ÁLVARES-DA-SILVA M. R., SILVEIRA T. R., Comparison between handgrip strength, subjective global assessment and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 21 (2005) 113–117

ALTER MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-441.

ALTER HJ, HOLLAND PV, MORROW AG, PURCELL RH, FEINSTONE SM, MORITSUGU Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet.* 1975;2(306):838–41.

ALTER HJ, PURCELL RH, SHIH JW, MELPOLDER JC, HOUGHTON M, CHOO QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 321:1494-500.

ANGERAMI RN, STUCCHI R, GONÇALES NSL, GONÇALES JR FL. Hepatite C aguda. In: Sociedade Paulista de Infectologia. II Consenso da Sociedade Paulista de Infectologia para Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2004. p. 32-4.

ASSIS, S. B.; ORIONE, M. A. M.; SOUTO, F. J. D. Perfil epidemiológico de puérperas e prevalência de anticorpos para infecção pelo HIV e vírus da hepatite C em Cuiabá, Mato Grosso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v.39, n.2 mar./abr. 2006.

ATS Statement: Guidelines for the six minute walk tests. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.

ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Care Med*. 2003; 167 (2): 211-77.

BARCELOS S, DIAS AS, FORGIARINI LA, MONTEIRO MB. Transplante hepático: repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2008;45(3):186-91.

BARONE AA. Hepatite por VHC – aspectos viróticos e suas implicações práticas. In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008. p. 20-3.

BRADLEY DW, MCCAUSTLAND KA, COOK EH, SCHABLE CA, EBERT JW, MAYNARD JE. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees. Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology*. 1985;88(3):773-9.

BRANDÃO ABM, SILVÉRIO AO, CASSAL AP, PINHEIRO JB, DITTRICH S, BREDEMEIER M. Etiologia da Cirrose: experiência da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. *Revista AMRIGS*. 1995. 39(1):25-31.

BARROS NETO, T. L.; TEBEXRENI, A. S.; TAMBEIRO, V. L. Aplicações práticas da ergoespirometria no atleta. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 2001.v.11, n.3, p.695-705.

BERMAN JE, LAMKIN BC. Hepatic Disease and the Skin. *Dermatol Clin*. 1989; 7(3):435-48.

BITTNER V, WEINER DH, YUSUF S ET AL. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute Walk Test in patients with Left ventricular Dysfunction: Substudy of Left Ventricular Dysfunction (results of the SOLVD trial). *JAMA*. 1993;27(2):1702- 7.

BUTLAND RJ, PANG J, CROSS ER, WOODCOCK AA, GEDDES DM. Two-six, and 12-minute walking test in respiratory disease. *BMJ*. 1982;284(8):1607-8.

CAMPIOTTO S, PINHO JRR, CARRILHO FJ, DA SILVA LC, SOUTO FJD, SPINELLI V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(1):41-9.

CAMPOS-VARELA I, CASTELLS L. Prognostic scores of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:439-46.

CAREY EJ, STEIDLEY DE, AQEL BA, BYRNE TJ, MEKEEL KL, RAKELA J, VARGAS HE, DOUGLAS DD. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2010;16(12):1373-8.

CAHAN MA, MONTGOMERY PMS, OTIS RB et al. The Effect of Cigarette Smoking Status on Six-Minute Walk Distance in Patients with Intermittent Claudication. *West. Pub. Inc*. 1999; 50 (7): 537 – 546.

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

CARVALHO L, PARISE ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2006;43:269-74.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Hepatitis C information for the public. Atlanta; 2009 [citado julho 2011]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/C/index.htm>.

CICONELLI RM, FERRAZ MB, SANTOS W, MEINÃO I,QUARESMA MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36 ( Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.

CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.

CHOLONGITAS E, PAPTAEODORIDIS 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 Dec;22(11-12):1079-89.

CHOO, Q.L.;KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science*, v.244:p. 359-362, 1989.

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

COVAS, D. T.; PASSOS, A. D. C.; VALENTE, V. B.; Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba*, v.36, n.6 nov./dez.2005.

D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.

DASARATHY SRINIVASAN. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012; Springerlink.com

DEKERLE, J., et al., Maximal lactate steady state, respiratory compensation threshold and critical power. *Eur J Appl Physiol*, 2003. **89**(3-4): p. 281-8.

DENADAI B. S., Consumo máximo de oxigênio : fatores determinantes e limitantes. 1995, *Revista Brasileira de Atividade física e Saúde* v.1, n. 1 85-94.

DENIS, C.; DOZMOIS, D.; LACOUR, J. R. Endurance training, VO<sub>2</sub> max., and OBLA: a longitudinal study of two different groups. *Int. J. Sports Med.* 1984 .v.5, n.4, p. 167-73.

DHARANCY S, LENYZE M, BOLESZLAWSKY E, NEVIERE R, DECLERCK N, CANVA V, WALLAERT B, MATHURIN P, PRUVOT FR. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008;86(8):1077-1083.

DITE P, LABRECQUE D, FRIED M, GANGL A, KHAN AG, BJORKMAN D, ELIAKIM R, BEKTAEVA R, SARIN SK, FEDAIL S, KRABSHUIS JH, LE MAIR A. Guia Prática da Organização Mundial de Gastroenterologia: Varizes Esofágicas. World Gastroenterology Organisation; 2008 Junho.

DOURADO VZ, TANNI SE, VALE SA, FAGANELLO MM, SANCHES FF, GODOY I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol* 2006;32(2):161-71.

DUARTE ACG. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu; 2007.

DUBUISSON J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2406-15.

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

ENRIGHT, PL SHERRILL DL. Reference Equations for the six minute walk in healthy adults, *J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387.

FALLON MB. "Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome." *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S138-42.

FEINSTONE SM, KAPIKIAN AZ, PURCELL RH, ALTER HJ, HOLLAND PV. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292(15):767-70.

FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, TARTER R, WEISSENBORN K, BLEI AT, The Members Of The Working Party: Hepatic Encephalopathy - Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 *Hepatology*, Vol. 35, No. 3, 2002, 716-721.

FRIEDMAN LS. Liver Cirrhosis. In: Mac Phee, Papadakis, Tierney. *Current*. MacGraw-Hill; 2008. p.584-89.

GALANT LH, FORGIARINI JUNIOR LA, DIAS AS. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. *Arq Gastroenterol*. v. 48 – no.1 – jan./mar. 2011

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.

GARCÍA-FULGUEIRAS A, GARCÍA-PINA R, MORANT C, GARCÍA-ORTUZAR V, GÉNOVA R, ALVAREZ E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 ;21(8):895-901.

GEORGE AO, MALABU UH, OLUBUYIDE IO. Cutaneous manifestation of liver cirrhosis in an African (negroid) population. *Trop Geogr Med*. 1995; 47(4):168-70.

GHOSN SH, KIBB AG. Cutaneous manifestations of liver diseases. *Clinics in Dermatology*. 2008; 26(3):274-282.

GUYATT G, FEENY D , PATRICK L. Measuring health related quality of life. *Ann Int Med* 1993;12(2):622-9.



HAQSHENAS G, MACKENZIE JM, DONG X, GOWANS EJ. Hepatitis C virus p7 protein is localized in the endoplasmic reticulum when it is encoded by a replication-competent genome. *J Gen Virol.* 2007;88(Pt 1):134-42.

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

HARRISON T. R., RESNICK W. R., WINHOBE M. M., et al. Abordagem ao paciente com doença hepática. *Medicina Interna*; 15ª edição 2002.

HAZIN R, TAMIMI TIA, ABUZETUN JY, ZEIN NN. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Clevel Clin J Med.* 2009;76(10):599- 606.

HEIDELBAUGH JJ, BRUDERLY M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2006; 74(5):756-81.

HERMAN T, INBAR-BORVSKY N, BROZGOL M, GILARDI N, HAUSDORFF JM. The Dynamic Gait Index in healthy older adults: the role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait Posture* 2009;29(2):237-41.

HERMIONE P, EASTWOOD P, HO N, JEKINS K, SUE C. Six minute walk distance in singaporean adults cannot be predicted using reference equations derived from caucasian. *Respirology* 2006; 11 (2): 211 – 6.

HOUGHTON M. Discovery of the hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(supl I):82-8.

HUNT DR, ROWLANDS BJ, JOHNSTON D. Handgrip strength – a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9:701-4.

IRSHAD, M.; ANSARI, M.A.; SINGH ,A.; NAG, P.; RAGHVENDRA, L.; SINGH, S.; BADHAL, S.S. HCV-genotypes: a review on their origin, global status, assay system, pathogenecity and response to treatment. **Hepatogastroenterology**, v.57, n.104, p.1529-38, 2010.

JACOBSEN, EB, HAMBERG O, QUISTORFF B, OTT P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34(1):7-12.

JONES J. C., COOMBES J. S., MACDONAL G. A., Exercise Capacity and Muscle Strength in Patients With Cirrhosis. *Liver transplantation* 18:146-151, 2012.

JOYCE MA, TYRRELL DL. The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect.* 2010;12(4):263-71.

KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W, THERNEAU TM, KOSBERG CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.

KARNATH, B. Stigmata of Chronic Liver Disease. *Hosp Physician.* 2003;28:14-18.

KATSCHNIG H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? *Cur Opin Psychiatry.* 1997;10:337-45.

KHAN MJ, NOOR SM, REHMAN S, SYED A, KHAN IM, HAMEED K. Cutaneous manifestation of chronic liver disease. *J Paks Dermatol.* 2005;15:233-37.

KIMURA M. The neutral theory of molecular evolution. Cambridge: Cambridge University Press, 1983

KLENERMAN P, GUPTA PK. Hepatitis C virus: current concepts and future challenges. *Int J Med.* 2012;105(1):29-32.

KNOX AJ, MORRISON JFJ, MUERS MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax.* 1988;43(11):388-92.

KOBAYASHI, G. S.; MURRAY, P. R; PFALLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. *Microbiologia Médica* 4<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.567-568.

KUBOZONO T, ITOH H, OIKAWA K, TAJIMA A, MAEDA T, AIZAWA T, et al. Peak VO<sub>2</sub> is more potent than B-type natriuretic peptide as a prognostic parameter in cardiac patients. *Circ J.* 2008; 72 (4): 575-81.

KROWKA MJ, CORTESE DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1995;60:407-18.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*, v.29, p. S74-S81, 2009.

LEFTON HB, ROSA A M. COHEN M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. *Medical Clinics of North America*. 2009; 93(4):787-799.

LOTH, E. A; BERTOLONI, G. R. F.; ALBUQUERQUE, C. E. Avaliação do Timed Up and Go: como preditor de quedas em uma amostra de idosos que relatam quedas em 2003. *Reabilitar*. In press.

MAFELL-JONES M, OLDS T, STEWART A, CARTER L. International standards for anthropometric assessment. Potchefstroom (South Africa): ISAK, 2006.

MAGDER LS, FIX AD, MIKHAIL NN, MOHAMED MK, ABDEL-HAMID M, ABDEL-AZIZ F, *et al*. Estimation of the risk of transmission of hepatitis C between spouses in Egypt based on seroprevalence data. *Int J Epidemiol*. 2005; 34:160-5.

MAHAN KL. KRAUSE alimentos, nutrição & dietoterapia. 11ª ed. São Paulo: Roca; 2005.

MAIO R, DICHI JB, BURINI SC. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq Gastroenterol* 2000;37:52-7.

MARTINS RMB, TELES SA, FREITAS NR, MOTTA-CASTRO ARC, SOUTO FJD, MUSSI A, *et al*. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2006;48(1):53-5.

MAST EE, HWANG LY, SETO DS, NOLTE FS, NAINAN OV, WURTZEL H, *et al*. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005 ;192:1880-9.

MATHIAS S, NAYAK US, ISAACS B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehab* 1986;67(6):387-9

MATSUDO SM, MATSUDO VR, ARAÚJO T, ANDRADE D, ANDRADR E, OLIVEIRA L, BRAGGION G. Nível de atividade física da população do Estado de

São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. *Rev Bras Ciên Mov* 2002;10(4):41-50.

MCGAVIN CR, GUPTA SP, MICHARDY GRJ. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1: 822-23.

MEZEY E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:340-8.

MERION R. M. When Is a Patient Too Well and When Is a Patient Too Sick For a Liver Transplant - Liver Transplantation, 10 (10), Suppl2 (October), 2004: ppS69–S73

MINEMURA M, TAJIRI K, SHIMIZU Y. Systemic abnormalities in liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;28;15:2960-74.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais: o Brasil está atento. 2.<sup>a</sup> edição Série B. Textos Básicos de Saúde. BRASÍLIA / DF 2005

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [Série A. Normas e manuais técnicos]

MOREIRA MAC, MORAES MR, TANNUS R. Teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC durante programa de reabilitação. *J Pneumol* 2001;27(6):295-300.

MYERS J, PRAKASH M, FROELICHER V, DO D, PARTINGTON S, ATWOOD JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.

NEDER J. A., NERY L. E., Teste de Exercício Cardiopulmonar. out 2002 , *J Pneumol* 28(Supl 3).

NGUYEN H, SANKARAN S, DANDEKAR S. Hepatitis C virus core protein induces expression of genes regulating immune evasion and anti-apoptosis in hepatocytes. *Virology*. 2006;354(1):58-68.

NORMA POSSA MARRONI, MARIA ISABEL MORGAN-MARTINS, MARILENE PORAWSKI. *Radicais Livres No Processo Saúde-Doença: da bancada à clínica*. Editora CRV. Curitiba-Brasil. 2012.

OWEN OE, TRAPP VE, REICHARD GA JR, MOZZOLI MA, MOCTEZUMA J, PAUL P, SKUTCHES CL, BODEN G. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983;72:1821-32.

PALTANIN, L. F.; REICHE, E, M. V. Soroprevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em doadores de sangue, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.4 ago. 2002.

PARISE ER, OLIVEIRA AC, CARVALHO L. Cirrose Hepática. In: Mattos AA, Dantas-Corrêa EB. *Tratado de Hepatologia*. Porto Alegre: Rubio; 2009. p. 429-37.

PEDROSA R, HOLANDA G. Correlação entre os testes de caminhada, marcha estacionária e TUG em hipertensas idosas. *Rev bras fisioter*. 2009;13(3):252-6.

PENG S, PLANK LD, MCCALL JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1257-66.

PENIN F, DUBUISSON J, REY FA, MORADPOUR D, PAWLOTSKY JM. Structural Biology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):5-19.

PEREIRA JLF, FIGUEREDO TCM, GALANT LH, FORGIARINI JUNIOR LA, MARRONI CA, MONTEIRO MB, DIAS AS. Capacidade Funcional e Força Muscular Respiratóriade Candidatos ao Transplante Hepático. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 17, No 5 – Set/Out, 2011*.

PERKINS JD, HALLDORSON JB, BAKTHAVATSALAM R, FIX OK, CARITHERS RL, JR., REYES JD. Should liver transplantation in patients with model for end-stage liver disease scores  $\leq 14$  be avoided? A decision analysis approach. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):242-54.

PERZ JF, FARRINGTON LA, PECORARO C, HUTIN YJF, ARMSTRONG GL. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. In: 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Boston; Sept 30-Oct 3, 2004. Abstract.

PETERSEN EE, CLEMENS R, BOCK HL, FRIESE K, HESS G. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection* 1992; 20:128-31.

PHILLIPS GB, SCHWARTZ R, GABUZDA GJ, DAVIDSON CS. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New Engl J Med* 1952;247:239.

PODSIALO D, RICHARDSON S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Amer Geriatr Soc* 1991;39(2):142-8.

PONDÉ, R.A.DE ALMEIDA.; Hidden hazards of HCV transmission. *Medical Microbiology Immunology*,v.200,n.1,p.7-11,2010.

PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60:646-49.

RITTER L., GAZZOLA J. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE CIRRÓTICO: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartmental? *Arq Gastroenterol* 2006, 43(1) 66-70.

ROBERTS EA, YEUNG L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002; 36:106-13.

ROCHA-PERUGINI V, MONTPELLIER C, DELGRANGE D, WYCHOWSKI C, HELLE F, PILLEZ A, et al. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS One.* 2008;3(4):e1866.

RODRIGUEZ-ROISIN R, AUGUSTI A, ROCA J, The Hepatopulmonary Syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.

ROMANOS, M. T. V.; SANTOS, N. S. O.;WIGG, M. D. Introdução à virologia humana, Rio de Janeiro:Guanabara Koogan,2002, p.144.

ROSS, W.D. & KERR, D.A. Fraccionamiento de la masa corporal: un nuevo método para utilizar em nutrición clínica y medicina deportiva. 1991a. *Apunts*. 18. pp.175-87.

SANCHEZ-QUIJANO A, REY C, AGUADO I, PINEDA JA, PEREZ-ROMERO M, TORRES Y, *et al*. Hepatitis C virus infection in sexually promiscuous groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9:610-2.

SELBERG O, BOTTCHE J, TUSCH G, *et al*. Identification of high-and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997;25:652-7.

SERRA, S. Considerações sobre ergoespirometria. *Arq. Bras. Cardiol*. 1997.v.68, n.4, p.115-9.

SCHALM SW. The diagnosis of cirrhosis: clinical relevance and methodology. *J Hepatol*. 1997;27:1118-9.

SHERLOCK, S. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford: Blackwell Science; 2002.

SCHUPPAN D, AFDHAL NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2009;371(9615): 838–851.

SHARMA, SD. Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res*. 2010;131:17-34.

SMITH KE, FENSKE NA. Cutaneous manifestation of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:16-1.

SILVA, H.C.A.; LEITE, J. J.; CARVALHO, M. S.; SALUM, P. N. B.; VARGAS, F. S; LEVY, J. A. Teste de esforço cardiopulmonar na avaliação de doenças musculares. Arq. Neuro- Psiquiatr. 1998.v.56, n.2, p. 258-66.

SIMMONDS P, BUKH J, COMBET C, DELÉAGE G, ENOMOTO N, FEINSTONE S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2005;42(4):962-73.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH). Programa de Educação Continuada: Síndrome Hepatorrenal. Atha Comunicação e Editora. 2007

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). Hepatites virais crônicas: diagnóstico e tratamento atual. Boletim Terapêutico de HIV/AIDS, DST e Hepatites Virais 2003;1(4).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. 2008.

STEPHANOS J, SETTE JR H, MORGAN TR, BALAN V, DIAGO M, MARCELLIN P *et al.* Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140(3):346-55.

STEINMANN E, PENIN F, KALLIS S, PATEL AH, BARTENSCHLAGER R, PIETSCHMANN T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. PLoS Pathog. 2007;3(7):e103.

SUZUKI R, AIZAKI H, MURAKAMI K, SHOJI I, WAKITA T. Molecular biology of hepatitis C vírus. J Gastroenterol. 2007;42(6):411-23.

TALWALKAR JA, KURTZ DM, SCHOENLEBER SJ, WEST CP, MONTORI VM. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(10):1214-20.

TCHELEPI H, RALLS PW, RADIN R, GRANT E. Sonography of Diffuse Liver Disease. J Ultrasound Med. 2002; 21(9)1023-32.



TEDDER RS, GILSON RJ, BRIGGS M, LOVEDAY C, CAMERON CH, GARSON JA, *et al.* Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. *BMJ* 1991; 302:1299-302.

TELLES-CORREIA D, BARBOSA A, MEGA I, MATEUS E, MONTEIRO E. When does quality of life improve after liver transplantation? A longitudinal prospective study. *Transplant Proc.* 2009;41(3):904-5.

THALER MM, PARK CK, LANDERS DV, WARA DW, HOUGHTON M, VEER-EMAN-WAUTERS G, *et al.* Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338:17-8.

TORRES-PUENTE M, CUEVAS JM, JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ N, BRACHO MA, GARCÍA-ROBLES I, WROBEL B, *et al.* Using evolutionary tools to refine the non-hypervariable region within the envelope 2 protein of hepatitis C virus. 2008. *Infect Genet Evol.* 2008;8(1):74-82.

TRIVIÑO T. ABIB S. C. V. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 18 (5) 2003*

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

TSIAOUSI ET, HATZITOLIOS AI, TRYGONIS SK, SAVOPOULOS CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:527-33.

TURNER SE, EASTWOOD PR, CECINS NM, HILLMAN DR, JENKINS SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest.* 2004;126(3):766-73.

VAN DEN BERG-EMONS, KAZEMIER G, VAN GINNEKEN B, NIUWENHUIJSEN C, TILANUS H, STAM H. Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver transplantation. *J Rehabil Med* 2006;38(2):124-129.

VISO ATR. Patogenia da hepatite C – consenso VHC 2007. In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008. p. 24-9.

WASSERMAN, K. AND M.B. MCILROY, Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. Am J Cardiol, 1964. **14**: p. 844-52.

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

WGO Practice Guidelines: Esophageal varices. 2008, junho.

WIDMAIER E P., RALF H., STRANG K T. Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais. 9ª edição. Guanabara-Koogan, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Field Trial WHOQOL-100 February 1995. The 100 questions with response scales. Genebra: WHO; 1995a. MNH/PSF/95.1D Rev.1

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis C – 2002. Geneve: WHO; 2003 [citado julho 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>

YOUNOSSI ZM, GUYATT. Quality-of-Life Assessment and Chronic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2006;93:1037-41

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do participante:.....

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX)

Escola de Educação Física (ESEF).

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Rua Felizardo, 750 – Jardim Botânico – Porto Alegre, RS.

Telefone: (51) 3308-5861

Você que tem cirrose hepática (doença em seu fígado) esta sendo convidado a participar de um estudo com o objetivo de investigar a influência desta doença sobre seu sistema muscular, cardíaco e respiratório. Todos os participantes com cirrose hepática são pacientes acompanhados pela equipe médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

Você poderá retirar o seu consentimento em participar a qualquer momento sem que isso interfira na sua assistência hospitalar.

Os indivíduos que concordarem em participar do estudo terão sua identidade preservada. Ao final da pesquisa, cada participante receberá um relatório contendo os resultados de seus exames laboratoriais, testes de função muscular, cardíaca e respiratória e análises sanguíneas.

A participação nessa pesquisa não terá custos, da mesma forma que você não receberá qualquer tipo de gratificação financeira pela sua participação. Os benefícios da sua participação na pesquisa correspondem a um melhor entendimento sobre o que a cirrose hepática faz com sua musculatura, seu coração e a sua respiração. Os riscos à saúde dos participantes durante a realização do estudo são mínimos, podendo haver cansaço e falta de ar durante e ou logo após a realização dos testes a serem aplicados. Também podem ocorrer uma pequena sensação dolorosa no braço utilizado para coleta sanguínea e uma pequena mancha roxa neste local que desaparecerá em no máximo dez dias. A devida assistência médica será fornecida para que estes sintomas, caso ocorram, sejam revertidos. Os testes serão aplicados em 2 dias a serem marcados previamente com você.

No 1º dia, no Hospital de clínicas de Porto Alegre aonde será realizada a coleta de sangue.

No 2º dia serão realizados testes na ESEF-UFRGS no Setor de Plasticidade Neuromuscular e no Setor de Fisiologia do Exercício do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX). Estes exames avaliarão a sua musculatura, seu coração e sua respiração através da eletroneuromiografia (pequenos eletrodos serão colocados na pele de suas pernas), ultrasonografia (pequena peça de metal colocada sobre os músculos de suas pernas encima de uma camada de gel), dinamometria (sentado numa poltrona você dobrara e esticara a pernas) e teste cardiorrespiratório máximo (a você será pedido que pedale sentado numa bicicleta ergométrica com uma mascara em seu rosto para coleta do ar que respira.). Para realização destes testes será pedido a você que realize a depilação de suas pernas. Além disso, será pedido para caminhar durante 6 minutos, sentar e levantar em uma cadeira, apertar um pequeno material de metal com a mão que você escreve avaliando a quantidade de

força que você possui e a responder dois questionários, um avaliando o seu nível de atividade física e outro avaliando a sua qualidade de vida. O tempo disponível para realização dos exames será de aproximadamente 2 horas consecutivas.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu a informação sobre sua participação nesse estudo e que você concorda em participar. De forma alguma esse consentimento faz que você renuncie dos seus direitos legais, e nem libera os investigadores de suas responsabilidades pessoais e ou profissionais. Você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor contatar os pesquisadores nos telefones indicados no início desse documento de consentimento. Você receberá uma via assinada deste documento e outra será arquivada pelo pesquisador. Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 51 3359-8304 caso tenha dúvidas éticas relacionadas ao estudo.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ 2013

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle

Nome do participante:.....

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX).

Escola de Educação Física (ESEF).

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Rua Felizardo, 750 – Jardim Botânico – Porto Alegre, RS.

Telefone: (51) 3308-5861

Estamos realizando um estudo com o objetivo de investigar a influencia da cirrose hepática (doença do fígado) sobre o sistema muscular, cardíaco e respiratório de pessoas acometidas por esta doença. Para que este estudo seja realizado, é necessário que os dados das pessoas com cirrose hepática sejam comparados com os dados de pessoas sem esta condição, o que chamamos de grupo controle. Estamos convidando você para fazer parte da pesquisa como parte do grupo controle, ou seja, indivíduos saudáveis que serão contatados a partir da lista do banco de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Você poderá retirar o seu consentimento em participar a qualquer momento sem que isso interfira na sua assistência hospitalar. Os indivíduos que concordarem em participar do estudo terão sua identidade preservada. Ao final da pesquisa, cada participante receberá um relatório contendo os resultados de seus exames laboratoriais, testes de função muscular, cardíaca e respiratória e análises sanguíneas.

A participação nessa pesquisa não terá custos, da mesma forma que você não receberá qualquer tipo de gratificação financeira pela sua participação. A sua participação na pesquisa não lhe traz benefícios diretamente, porém traz benefícios aos profissionais da saúde e aos indivíduos que tem doença no fígado sobre um melhor entendimento do que esta doença (cirrose hepática) faz com a musculatura, o coração e a respiração desses indivíduos. Os riscos à saúde dos participantes durante a realização do estudo são mínimos, podendo haver cansaço e falta de ar durante e ou logo após a realização dos testes a serem aplicados. Também podem ocorrer uma pequena sensação dolorosa no braço utilizado para coleta sanguínea e uma pequena mancha roxa neste local que desaparecerem em no máximo dez dias. A devida assistência médica será fornecida para que estes sintomas, caso ocorram, sejam revertidos. Os testes serão aplicados em 2 dias a serem marcados previamente com você.

No 1º dia, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre aonde será realizada a coleta de sangue.

No 2º dia serão realizados testes na ESEF-UFRGS no Setor de Plasticidade Neuromuscular e no Setor de Fisiologia do Exercício do Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX). Estes exames avaliarão a sua musculatura, seu coração e sua respiração através da eletroneuromiografia (pequenos eletrodos serão colocados na pele de suas pernas), ultrasonografia (pequena peça de metal colocada sobre os músculos de suas pernas encima de uma camada de gel), dinamometria (sentado numa poltrona você dobrara e esticara a pernas) e teste cardiorrespiratório máximo

(a você será pedido que pedale sentado numa bicicleta ergométrica com uma máscara em seu rosto para coleta do ar que respira). Para realização destes testes será pedido a você que realize a depilação de suas pernas. Além disso, será pedido para caminhar durante 6 minutos, sentar e levantar em uma cadeira, apertar um pequeno material de metal com a mão que você escreve avaliando a quantidade de força que você possui e a responder e a responder dois questionários, um avaliando o seu nível de atividade física e outro avaliando a sua qualidade de vida. O tempo disponível para realização dos exames será de aproximadamente 2 horas consecutivas.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu a informação sobre sua participação nesse estudo e que você concorda em participar. De forma alguma esse consentimento faz que você renuncie dos seus direitos legais, e nem libera os investigadores de suas responsabilidades pessoais e ou profissionais. Você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor contatar os pesquisadores nos telefones indicados no início desse documento de consentimento. Você receberá uma via assinada deste documento e outra será arquivada pelo pesquisador. Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 51 3359-8304 caso tenha dúvidas éticas relacionadas ao estudo.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ 2013.

## ANEXO 3



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

## COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 120038

**Data da Versão do Projeto:**

**Pesquisadores:**

MARIO REIS ALVARES DA SILVA

ALEXANDRE SIMÕES DIAS

RODRIGO CASALES DA SILVA VIEIRA

**Título:** A INFLUÊNCIA DA CIRROSE SOBRE AS CAPACIDADES  
CARDIORRESPIRATÓRIA E NEUROMUSCULAR.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)



Profª Nadine Clausell  
Coordenadora GPPG

Porto Alegre, 25 de abril de 2012.

## ANEXO 4

### QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAQ (Versão curta e em português)

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas realizam como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** - Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?  
dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** - Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?  
horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a** - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**).  
dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b** - Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?  
horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_



**3a** - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** - Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a** - Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b** - Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## ANEXO 5

### QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 (Versão Brasileira)

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 tranquilo?	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 obedecer 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

### CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

#### Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0

08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

### Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação}}$

Variação (Score Range)

Capacidade funcional:  $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor:  $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor. Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás. Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.