

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA
CURSO DE LICENCIATURA EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Renata Lopes Krüger

**INFLUÊNCIA DA CIRROSE HEPÁTICA SOBRE AS CAPACIDADES
CARDIORRESPIRATÓRIA E NEUROMUSCULAR DURANTE O EXERCÍCIO
FÍSICO: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré requisito para a conclusão do curso de Licenciatura em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

Porto Alegre

2012

Renata Lopes Krüger

Conceito Final:

Aprovado em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____-UFRGS

Orientador - Prof. Dr. Álvaro Reischak de Oliveira - UFRGS

RESUMO

Introdução: A cirrose hepática é a consequência mais nefasta da lesão hepática crônica e progressiva. É marcada pela disfunção dos hepatócitos que leva à fibrose hepática acelerada e a distorção da vasculatura hepática. Dentre as consequências da cirrose estão as alterações cardiorrespiratórias e neuromusculares, as quais diminuem a qualidade de vida destes pacientes e geram a inatividade física. **Objetivo:** Revisar, na literatura científica mais atual, a influência da cirrose hepática sobre as capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares durante o exercício físico. **Metodologia:** Para a obtenção dos dados, fez-se uso de trabalhos originais publicados nas principais revistas de pesquisa que compõem a base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos: hepatic cirrhosis, exercise, exercise capacity e strength. Foram selecionados onze artigos científicos sobre capacidade de exercício, dois sobre exercício de força e um sobre ambos os temas até abril de 2012. **Considerações Finais:** A cirrose hepática influencia nas capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares durante o exercício físico. Existe uma relação negativa entre a potência aeróbia e a produção de força com a severidade da cirrose hepática.

Palavras-chave: cirrose hepática, exercício, potência aeróbia e força muscular.

ABSTRACT

Introduction: Hepatic cirrhosis is the most severe consequence of chronic and progressive liver injury. It is characterized by hepatocytes dysfunction that leads to hepatic fibrosis and distortion of hepatic vasculature. Among the consequences of liver cirrhosis are cardiorespiratory and muscle impairments, which cause a decrease in quality of life and physical inactivity of these patients. **Purpose:** Review, in the most current scientific literature, the influence of hepatic cirrhosis in exercise capacity and muscle strength during exercise. **Methods:** For a review of the available data, was made a research on original studies published in PubMed database. It was selected eleven studies about exercise capacity, two studies about muscle strength and one with both issues until April 2012. **Conclusion:** The hepatic cirrhosis influences in cardiorespiratory and muscle capacities during exercise. There is a negative correlation between aerobic capacity and muscle strength with liver disease severity.

Keywords: hepatic cirrhosis, exercise, exercise capacity and muscle strength.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. METODOLOGIA	7
3. REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 CIRROSE HEPÁTICA.....	8
3.2 DIAGNÓSTICO DA CIRROSE HEPÁTICA.....	10
3.3 COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA	12
3.3.1 Alterações cardiorrespiratórias	13
3.3.2 Alterações neuromusculares	15
3.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	16
3.6 EXERCÍCIO FÍSICO E CIRROSE HEPÁTICA.....	18
3.6.1 Potência Aeróbia.....	19
3.6.2 Força Muscular	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é a consequência mais grave da lesão hepática crônica e progressiva. Normalmente, é uma doença indolor, assintomática e insuspeita até que as complicações comecem a se manifestar (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

Marcada pela disfunção dos hepatócitos, a cirrose hepática apresenta fibrose hepática acelerada e a distorção da vasculatura hepática (RAMIREZ *et al.*, 2008). A lesão dos hepatócitos pode ser ocasionada por diversos fatores, como pelas hepatites virais (causadas pelos vírus B e C), pela doença hepática alcoólica e/ou esteatose hepática (STARR; RAINES, 2011). A fibrose hepática é diagnosticada quando os lóbulos hepáticos se encontram completamente rodeados por cicatrizes. (SHERMAN, 2011). Já, a distorção da vasculatura do fígado, gera um distúrbio hemodinâmico, fazendo com que haja um aumento do fluxo hepático e aumento da resistência da vasculatura intrahepática. Em consequência disso, há um aumento no gradiente de pressão portal, causando a hipertensão portal e a circulação hiperdinâmica (MARTELL *et al.*, 2010)

A hepatopatia crônica acarreta uma série de alterações fisiológicas devido à circulação hiperdinâmica sistêmica e esplâncnica, dentre as quais estão as alterações cardiorrespiratórias e neuromusculares (KIM *et al.*, 2010). Sabe-se que as principais consequências cardiorrespiratórias da cirrose hepática são a troca gasosa alterada, que gera a desoxigenação arterial, e a dilatação vascular intrapulmonar (KROWKA, 2000). Enquanto as alterações metabólicas e o estresse oxidativo são as principais causas da disfunção neuromuscular, fadiga e diminuição da força muscular (KACHAAMY *et al.*, 2012; SUKHANOV *et al.*, 2011).

A doença hepática crônica causa impacto negativo na capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD's) e na qualidade de vida dos pacientes, sendo que, quanto mais severo o estágio da doença, maiores são as consequências (YOUNOSSI *et al.*, 2001). Ainda, pacientes com cirrose hepática apresentam limitações na realização de exercícios físicos, que podem ser atribuídas à diminuição da oferta de oxigênio nos músculos periféricos (EPSTEIN *et al.*, 1998b). A partir disto, o aumento da qualidade e expectativa de vida tem se mostrado eficaz para minimizar as complicações patológicas

provenientes da cirrose hepática (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008), uma vez que é de extrema importância melhorar o bem estar e maximizar as AVD's destes pacientes. O exercício físico pode servir como um promotor da qualidade de vida, pois o treinamento pode trazer melhorias nas capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares em pacientes acometidos pela cirrose hepática (JONES *et al.*, 2012).

Dessa forma, para que se possa aumentar a qualidade de vida destes pacientes através do exercício físico, faz-se necessário entender a influência da cirrose hepática sobre as capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares durante o exercício físico.

2. METODOLOGIA

O objetivo deste trabalho foi revisar, a partir da análise da literatura, a influência da cirrose hepática sobre as capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares durante o exercício físico. Esta revisão reúne os trabalhos mais recentes sobre cirrose hepática, exercício físico aeróbio e de força. Para tal, fez-se uso de trabalhos originais publicados nas principais revistas de pesquisa que compõem a base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos, que deveriam aparecer no título ou no resumo do estudo: hepatic cirrhosis, exercise, exercise capacity e strength.

Conforme as palavras-chave utilizadas no banco de dados obteve-se a resposta: Cirrhosis: 59651 artigos científicos (9504 disponíveis e 7739 de revisão); Cirrhosis + exercise: 212 artigos científicos (43 disponíveis e 76 de revisão); Cirrhosis + exercise capacity: 16 artigos científicos (4 disponíveis e 1 de revisão); Cirrhosis + strength: 119 artigos científicos (30 disponíveis e 24 de revisão). Dentre estes, foram selecionados onze artigos científicos sobre potência aeróbia, dois sobre exercício de força e um sobre ambos os temas até abril de 2012.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose hepática é uma doença hepática severa proveniente de diversos fatores que levam à inflamação crônica do fígado. Entre as causas mais comuns estão as hepatites virais (B e C) e o abuso de substâncias, como álcool e drogas, embora a esteatose hepática seja considerada uma causa da cirrose emergente (STARR; RAINES, 2011).

As hepatites virais B e C são classificadas por uma inflamação no fígado causada pelo vírus. Este vírus é hepatotrópico, ou seja, o seu RNA viral replica exclusivamente nas células hepáticas humanas, fazendo com que haja uma infecção dos hepatócitos, o que pode induzir o aumento do estresse oxidativo intracelular devido ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e diminuição mitocondrial de antioxidantes, como glutatona (GSH), e ainda aumento da lipoperoxidação (JANG; CHUNG, 2011).

O abuso no consumo de bebidas alcoólicas também pode causar danos aos hepatócitos. O álcool é degradado no fígado pela enzima álcool desidrogenase (ADH), a qual é responsável por degradar quantias limitadas de álcool, e pelo citocromo P-4502E1 (CYP2E1), que degrada quantias excessivas. Ambos convertem o álcool em acetaldeído (etanol). O etanol promove a formação de ERO na mitocôndria, implicando em estresse oxidativo devido à escassez de antioxidantes hepáticos (BRUHA *et al.*, 2012; ADDOLORATO *et al.*, 2009).

A esteatose hepática (NASH) é marcada pela presença de quantidades supra-fisiológicas de gordura nos hepatócitos. O acúmulo de gordura no fígado começa através da super-nutrição. Há um desequilíbrio entre a energia consumida na dieta e a energia gasta pelo organismo durante o exercício físico, que pode ser causado devido à predisposição genética ou a causas ambientais (LARTER *et al.*, 2010). A lesão celular pode ocorrer quando a capacidade do hepatócito em armazenar gordura é prejudicada pela absorção contínua ou pela saída prejudicada dos ácidos graxos, os quais se tornam tóxicos. Este processo se chama lipotoxicidade, onde lipídios oxidados são os

principais responsáveis pela resposta inflamatória proveniente da NASH (FARRELL; LARTER, 2006).

Em resposta à disfunção dos hepatócitos e ao aumento do estresse oxidativo, as células estreladas hepáticas, que estavam inativas, passam para um estado ativado, proliferativo e de maior síntese de colágeno e componente da matriz extracelular, caracterizando a fibrose (RAMIREZ *et al.*, 2008). Ainda, estas células possuem processos citoplasmáticos aderidos aos sinusóides e podem afetar o fluxo sanguíneo sinusoidal. A descoberta da ativação destas células foi crucial para o entendimento do mecanismo que envolve a fibrose hepática. (BRANDAO *et al.*, 2006; RAMIREZ *et al.*, 2008).

A fibrose hepática pode ser classificada em vários estágios conforme a progressão das cicatrizes que vão se formando e se agregando umas às outras no tecido hepático. Estas cicatrizes, que são formadas pelo acúmulo de colágeno e componentes da matriz celular, formam pontes fibróticas que entalham o fígado em nódulos regenerativos. (MWANGI *et al.*, 2010). Quando os lóbulos hepáticos ficam completamente rodeados por cicatrizes, pode-se diagnosticar a cirrose hepática (SHERMAN, 2011).

Na presença de uma fibrose hepática severa, normalmente ela aparece acompanhada pela distorção da vasculatura do fígado. A distorção da vasculatura hepática leva ao *shunting* do suprimento sanguíneo portal e arterial diretamente para a saída de fluxo hepático (veias centrais). Isto gera um distúrbio hemodinâmico, pois há um aumento no fluxo hepático que compromete a troca entre os capilares sinusóides hepáticos e os hepatócitos (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008). Este fluxo sanguíneo dirigido para fora do fígado é chamado de “fuga” do fluxo hepático e pode ser de extrema importância para o diagnóstico da hipertensão portal, uma vez que esta “fuga” resulta em um aumento da resistência da vasculatura intra-hepática (WACHSBERG *et al.*, 2002; MARTELL *et al.*, 2010).

A hipertensão portal é definida pelo aumento da pressão na veia porta e é diagnosticada quando o gradiente da pressão venosa hepática encontra-se acima do normal. Este é definido através do produto do fluxo sanguíneo pela resistência vascular intra-hepática, quando um dos dois, ou ambos, encontram-se aumentados, há um aumento no gradiente da pressão portal (MARTELL *et al.*, 2010).

Outro mecanismo responsável pela hipertensão portal é o aumento de substâncias vasoconstritoras em cirróticos, como a endotelina, que possui também um número de receptores aumentados nesta população. O receptor A para a endotelina, que se encontra nas células musculares lisas vasculares, causa a vasoconstrição, enquanto o receptor B, localizado nas células endoteliais, induz a vasodilatação estimulando a síntese de óxido nítrico (NO) (MARTELL *et al.*, 2010).

Sendo assim, há um aumento de produção de NO endotélio-dependente através da ativação da síntese de NO (NOS) na circulação sistêmica e esplâncnica e redução na resposta vascular a vasoconstritores. Na cirrose hepática, o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) podem ser os principais ativadores da NOS (KIM *et al.*, 2010).

O aumento nos níveis de NO atenua a ativação do canal de cálcio voltagem dependente tipo "L". A contratilidade do miocárdio é regulada através da disponibilidade de cálcio intracelular. A bomba de adenosina trifosfato (ATP) transfere cálcio do citoplasma para o retículo sarcoplasmático, a qual é regulada pelo canal de cálcio. O influxo de cálcio, através do canal de cálcio voltagem dependente tipo "L", estimula a liberação de mais cálcio do retículo sarcoplasmático. Quando há uma função anormal deste canal, há uma diferente liberação de cálcio, o que pode explicar a contração anormal do miocárdio em pacientes cirróticos (SAWANT *et al.*, 2011)

Além disto, a diminuição da resistência vascular resulta na circulação hiperdinâmica, tendo como consequências a retenção de sódio e ascite, mediadas pela diminuição do volume sanguíneo circulante que estimulam o sistema simpático e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (KIM *et al.*, 2010).

3.2 DIAGNÓSTICO DA CIRROSE HEPÁTICA

A ultrasonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética por imagem não são sensíveis o suficiente para detectar a cirrose. Por outro lado, a ultrasonografia fornece informações importantes sobre a arquitetura

hepática e, com efeito do Doppler, pode ser de extrema eficácia para a determinação de hipertensão portal e obstrução dos vasos. Já a tomografia computadorizada e a ressonância magnética por imagem podem ser úteis para determinar a esplenomegalia e ascite (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

A biópsia é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de cirrose e graduar o estágio inflamatório e fibrótico do paciente a fim de obter o risco de progressão da doença. Além do mais, a biópsia é importante para que se estabeleça a causa da cirrose. Porém, este tipo de análise está propensa a variabilidade da amostragem, uma vez que é recolhido uma pequena amostra do material hepático (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

Para a finalidade de diagnosticar a encefalopatia hepática, são feitos testes psicométricos de conexão numérica A (NCT A), conexão numérica B (NCT B), teste de digitação de símbolos (TSSD) (BAJAJ, 2010).

Os pacientes hepáticos podem ser classificados pelo nível de severidade da doença hepática de acordo com Child-Pugh ou MELD. O primeiro modelo que surgiu para prever a mortalidade foi a Classificação de Child-Pugh, que é baseada no grau de anormalidades de algumas variáveis, como o nível de bilirrubina e albumina e na presença/gravidade de encefalopatia hepática e ascite. Esta classificação é dividida em classe A, B ou C de acordo com o somatório de pontos para cada anomalia presente, e cada classe prediz a expectativa de vida para os próximos um ou dois anos. Na classe A, por exemplo, a sobrevida em um ano é de 100%. (SHERMAN, 2011; BOIN *et al.*, 2008).

Recentemente, Malinchoc *et al.* (2000) sugeriram um novo modelo matemático de classificação da doença hepática chamado de MELD (modelo para doença hepática terminal). A classificação MELD tem como objetivo prever mortalidade daqueles pacientes que se encontram na fila de espera para o transplante hepático ou para prever a sobrevida nos próximos três meses para os pacientes pós-operados. Além disto, o uso do critério MELD é interessante na alocação de órgãos em um sistema que envolve grande número de equipes transplantadoras e número significativo de pacientes em lista de espera (BOIN *et al.*, 2008).

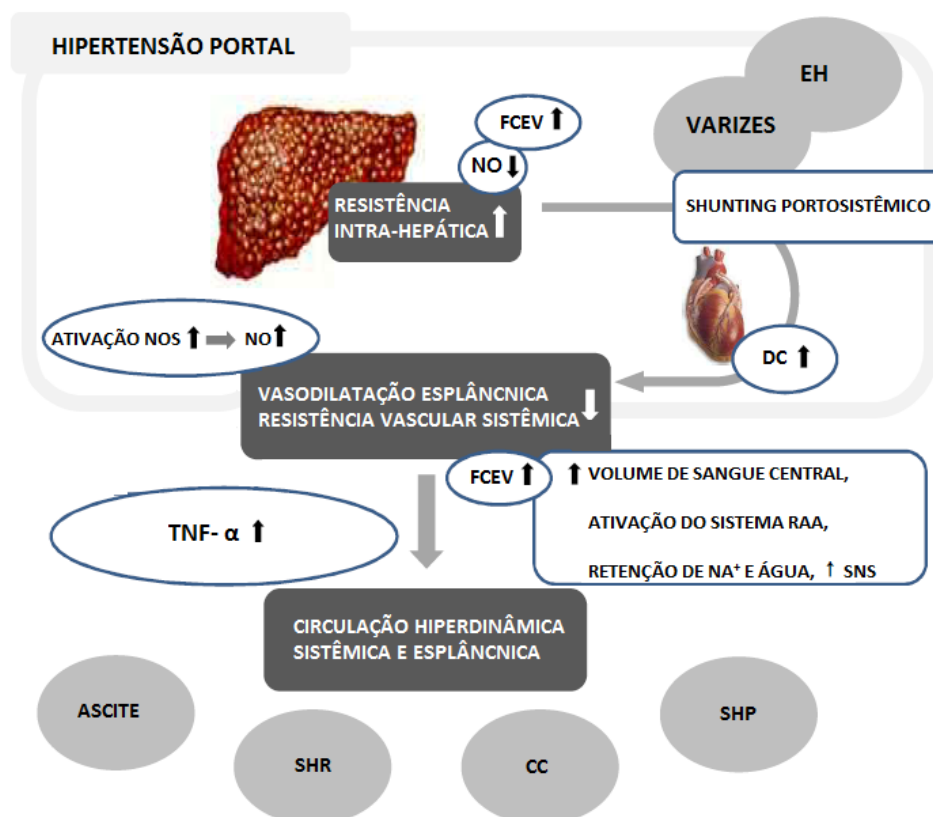
A doença hepática também pode ser diagnosticada através do histórico pessoal do paciente, como ganho de peso recente ou expansão do perímetro

abdominal, e pelo seu estado clínico, sendo este caracterizado por sangramento gastrointestinal e enfraquecimento muscular. Dentre os exames rotineiros estão a avaliação antropométrica, índice de massa corporal e perímetro abdominal (FARRELL; LARTER, 2006)

3.3 COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA

A hepatopatia crônica acarreta uma série de alterações fisiológicas devido à circulação hiperdinâmica sistêmica e esplâncnica (Figura 1), como Ascite, Síndrome Hepatorenal (SHR), Cardiomiopatia Cirrótica (CC) e Síndrome Hepatopulmonar (SHP), além de complicações neuromusculares.

Figura 1 – Patogênese da circulação hiperdinâmica na cirrose e hipertensão portal



Adaptado de: KIM *et al.*, 2010.

Legenda: FCEV: fator de crescimento endotelial vascular; NO: óxido nítrico; EH: encefalopatia hepática; DC: débito cardíaco; NOS: óxido nítrico sintase; TNF- α : fator de necrose tumoral; SNS: sistema nervoso simpático; SHR: síndrome hepatorenal; CC: cardiomiopatia cirrótica; SHP: síndrome hepatopulmonar.

Este trabalho tem como objetivo analisar a influência da cirrose hepática nas capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares.

3.3.1 Alterações cardiorrespiratórias

Devido ao aumento de substâncias vasoativas, há um aumento na dilatação vascular intrapulmonar (DVIP). A vasodilatação pulmonar proveniente da cirrose hepática pode ocasionar alterações respiratórias. Uma delas é o aumento de perfusão alveolar, que ocasiona a diminuição da relação ventilação-perfusão (V/Q). Isto gera uma limitação da troca de gases entre o sangue e os alvéolos e o concomitante aumento do espaço morto, fazendo com que haja um aumento na diferença da pressão alveolar-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$) gerando a hipóxia. Porém, a maioria dos pacientes não apresenta hipóxia severa, pois normalmente há um resultante aumento na hiperventilação (LEMYZE *et al.*, 2011; EPSTEIN *et al.*, 1998b).

A outra principal consequência no sistema respiratório que ocasiona a hipóxia é o *shunting* intrapulmonar que acontece quando há aumento da perfusão de sangue e não da ventilação. Contudo, grande parte dos pacientes que apresenta aumento da $P(A-a)O_2$ não apresenta *shunting* intrapulmonar evidenciado (LEMYZE *et al.*, 2011).

A síndrome hepatopulmonar (SHP) ocorre quando o quadro clínico respiratório encontra-se muito agravado; há uma hipóxia severa, caracterizada pela pressão arterial de oxigênio (PaO_2) menor que 70 mm Hg, o *shunting* intrapulmonar está evidenciado e a função pulmonar está comprometida, havendo dispnéia exarcebada. (KROWKA; CORTESE, 1990; AL-HAMOUDI, 2010).

Além das alterações respiratórias, disfunções cardíacas podem ocorrer em pacientes com doença hepática severa, como a disfunção sistólica e diastólica, mudança eletrofisiológica, anormalidades estruturais e histológicas, mudanças bioquímicas e disfunção adrenérgica (ALQAHTANI *et al.*, 2008).

A função sistólica é estreitamente relacionada ao tamanho do volume sistólico, frequência cardíaca e débito cardíaco (MOLLER; HENRIKSEN, 2010). Quando há uma disfunção sistólica, como em cirróticos, há um aumento do

débito cardíaco e uma diminuição da contratilidade devido ao estresse farmacológico ou ao exercício físico (TIMOH *et al.*, 2011). Já a disfunção diastólica reflete em um atraso no enchimento do ventrículo esquerdo atribuído a sua hipertrofia e estrutura de colágeno alterada (MOLLER; HENRIKSEN, 2010).

A prolongação do intervalo QT e o acoplamento eletromecânico prejudicado, que resulta na deficiência dos canais de potássio e cálcio são as principais mudanças eletrofisiológicas provenientes da cardiomiopatia cirrótica (TIMOH *et al.*, 2011). Pacientes cirróticos apresentam mudanças estruturais e histológicas no músculo cardíaco. Além da hipertrofia do ventrículo esquerdo, que é comum nesta população, outras alterações cardíacas podem ser encontradas, como edema nos miócitos, fibrose, hipertrofia muscular e pigmento inusitado (ALQAHTANI *et al.*, 2008).

Troponina I e peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético cerebral são elevados em cirróticos. O elevado nível de troponina I está relacionado com a diminuição do volume sistólico ventricular e da massa ventricular esquerda devido à disfunção sistólica e diastólica, mas não com a gravidade da cirrose (ALQAHTANI *et al.*, 2008). Peptídeos natriuréticos são neuro-hormônios sintetizados pelo coração, cérebro e entre outros. Eles estão envolvidos na regulação em longo prazo do balanço de sódio e água, volume sanguíneo e pressão arterial; diretamente, estes hormônios dilatam as veias e diminuem a pressão central venosa, reduzindo o débito cardíaco (FEDERICO, 2010).

A disfunção adrenérgica em cirróticos é caracterizada pelo tônus simpático e pelo aumento dos níveis de catecolaminas circulantes desencadeada por uma baixa pressão arterial e reduzido volume central arterial. Provavelmente, a longa e sustentada exposição de noraepinefrina causa uma dessensibilização do receptor adrenérgico causando a *down-regulation* (MILANI *et al.*, 2007).

3.3.2 Alterações neuromusculares

Alterações neuromusculares são comuns em cirróticos devido a fatores metabólicos e ao estresse oxidativo. Mudanças no estado metabólico do paciente podem fazer com que haja uma maior mobilização dos aminoácidos musculares gerando uma diminuição na função muscular. Já o estresse oxidativo pode causar uma disfunção mitocondrial dificultando o transporte de oxigênio muscular (KACHAAMY *et al.*, 2012; JACOBSEN *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2006).

Perdas de apetite, dieta pobre em nutrientes, desconforto pós-prandial e diminuição na capacidade gliconeogênica são os principais responsáveis pela formação de um estado hipermetabólico em cirróticos. As perdas de apetites podem ser provenientes de alterações hormonais e da encefalopatia hepática. Já a dieta pobre em nutrientes é frequente naqueles pacientes cirróticos provenientes do alcoolismo ou abuso de substâncias. O desconforto pós-prandial está fortemente associado à ascite e a diminuição da motilidade intestinal, os quais podem ser responsáveis por limitar a ingestão oral e a absorção de nutrientes. Um conjunto destas variáveis pode acarretar em um aumento na demanda do organismo por calorias e proteínas levando à degradação proteica muscular através da mobilização de aminoácidos do músculo esquelético (KACHAAMY *et al.*, 2012).

A perda da massa muscular pode ser causada também pela diminuição na capacidade oxidativa mitocondrial e/ou pelo número de mitocôndrias presentes no tecido muscular, o que pode limitar a utilização muscular de O₂ e antecipar o metabolismo anaeróbio, limitando a capacidade de exercício físico. Jacobsen *et al.* (2001) observaram que há diminuição na síntese mitocondrial de ATP em pacientes cirróticos com Child-Pugh B e C quando comparados a pacientes com classificação A, o que é consideravelmente aceitável, pois, conforme o autor, é comum pacientes com classificação B e C sentirem falta de força muscular.

A lesão muscular relacionada à cirrose por ser chamada de miopatia hepática. Esta é caracterizada pela presença de câibras musculares, fraqueza, dor e rbdomiólise, que pode ser definida como uma síndrome resultante da lesão muscular que faz com que haja liberação do conteúdo celular muscular

para o plasma. Este processo faz com que haja um aumento nos níveis enzimáticos musculares em pacientes com cirrose descompensada, mesmo quando comparados a pacientes com a função hepática preservada (LEE *et al.*, 2006).

3.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO

Quando a doença hepática se encontra em estado muito avançado, a possibilidade de substituição do fígado insuficiente através do transplante hepático tem sido amplamente utilizada como tratamento (CARVALHO *et al.*, 2008). O procedimento proporciona benefícios a estes pacientes, como melhora nos índices de sobrevida, na qualidade de vida e nas condições pulmonares e funcionais (BARCELOS *et al.*, 2008). Devido ao sucesso do transplante hepático, há um número muito grande de pacientes na fila de espera, pois a demanda é maior do que o número de cirurgias realizadas (CARVALHO *et al.*, 2008).

É importante que, estes pacientes que estão na fila de espera, sejam avaliados de acordo com a classificação MELD que mensura o risco de mortalidade das doenças hepáticas graves de diferentes etiologias e serve para graduar a severidade da doença. Entretanto, existem outros tipos de mensurações que podem avaliar o estado de saúde do paciente e prever a mortalidade, como o status nutricional, composição corporal, força muscular tanto de músculos respiratórios quanto de músculos inferiores e superiores e capacidades pulmonares (CARVALHO *et al.*, 2008).

Galant *et al.*, (2011) encontraram correlação positiva entre força muscular, potência aeróbia, mensurada através do consumo máximo de oxigênio, e classificação MELD em pacientes na lista de espera para o transplante hepático. Além disto, estes pacientes pré-transplantados apresentavam baixa pontuação no questionário de qualidade de vida, especialmente em relação à capacidade funcional, dor, saúde e vitalidade.

Portanto, no momento pré-transplante, uma alternativa relevante para estes pacientes seria a inserção em programas multidisciplinares de reabilitação física, pois há uma evidente deterioração da condição funcional,

qualidade de vida e força muscular respiratória e o exercício físico pode fazer com que estas variáveis se tornem menos acometidas (GALANT *et al.*, 2012).

3.5 EXERCÍCIO FÍSICO

Exercício físico é a atividade física planejada, estruturada, repetitiva e intencional, no sentido em que melhora ou mantém um ou mais componentes da aptidão física como objetivo (CASPERSEN *et al.*, 1985).

A capacidade de realização de um exercício físico refere-se à disponibilidade total de energia que o sujeito tem para isto. Durante o exercício leve e prolongado, o rendimento energético é liberado aerobiamente, já que o oxigênio é armazenado nos músculos ligados à hemoglobina e no sangue que perfundir os músculos. Quando o exercício é intenso e de curta duração (como os exercícios de força), os processos anaeróbios suprem parte da energia ainda na fase inicial (ASTRAND *et al.*, 2006).

Partindo desta teoria, o termo capacidade cardiorrespiratória durante o exercício físico pode ser representado pela potência aeróbia e diz respeito à habilidade de consumir e utilizar o oxigênio durante o exercício físico. Normalmente, a potência aeróbia é mensurada através do consumo máximo de oxigênio (VO_2 max), o qual é considerado padrão ouro, pois mensura a concentração de O_2 e CO_2 durante um teste de esforço máximo progressivo à exaustão (DHARANCY *et al.*, 2008; JONES *et al.*, 2012).

Já a capacidade neuromuscular pode ser avaliada através de testes de força, que são caracterizados por envolver a ativação voluntária de um grupo específico de músculos esqueléticos em oposição a uma forma de resistência externa. A ativação muscular pode ser feita a partir de contrações isométricas ou dinâmicas, que envolve a contração concêntrica e excêntrica. A contração concêntrica envolve a diminuição do comprimento das fibras musculares durante a aplicação da força e, a excêntrica, o alongamento das fibras musculares (WINETT; CARPINELLI, 2001; TARTER *et al.*, 1997).

O treinamento de força gera efeitos no sistema músculo esquelético e pode contribuir para a manutenção das habilidades funcionais, prevenir a

sarcopenia, quedas e fraturas (WINETT; CARPINELLI, 2001). A avaliação da força muscular máxima tem sido amplamente realizada a partir do dinamômetro isocinético (AAGAARD *et al.*, 2000).

3.6 EXERCÍCIO FÍSICO E CIRROSE HEPÁTICA

Pacientes com cirrose hepática apresentam limitações na realização de exercícios físicos. A intolerância ao exercício físico pode ser atribuída pela diminuição da oferta de oxigênio nos músculos periféricos, o que pode ser causado pela alteração da distribuição sanguínea nos músculos esqueléticos ou pela disfunção muscular em utilizar o sangue fornecido. De qualquer modo, a diminuição da capacidade de realizar exercícios físicos está relacionada às complicações fisiológicas provenientes da cirrose hepática (EPSTEIN *et al.*, 1998b).

Grose *et al.* (1995) relacionaram a diminuição da capacidade física em pacientes com cirrose à disfunções cardíacas, que ocorrem tanto em pacientes com doença hepática alcoólica quanto não alcoólica. Além disto, estes pacientes geralmente reclamam de cansaço e falta de força na realização de exercícios físicos, havendo falta de força muscular e consumo máximo de oxigênio diminuído (JACOBSEN *et al.*, 2001).

O aumento da qualidade e expectativa de vida tem se mostrado eficaz para minimizar as complicações patológicas provenientes da cirrose hepática (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008), uma vez que é de extrema importância melhorar o bem estar e maximizar as atividades de vida diária destes pacientes. O exercício pode servir como um promotor da qualidade de vida, pois o treinamento físico pode trazer melhoras nas capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares em cirróticos, porém ainda existem poucos estudos que abordam este assunto (JONES *et al.*, 2012).

Antes de prescrever treino para essa população, é importante entender suas limitações fisiológicas. Geralmente, portadores de doenças crônicas não conseguem atingir o platô de VO_2 max, sendo assim, é avaliado o VO_2 de pico (VO_2 pico), ou seja, o valor máximo alcançado no momento de exaustão (MANCINI *et al.*, 1991).

Embora avaliar o consumo de oxigênio seja a melhor forma de prever a potência aeróbia de um sujeito, para aqueles pacientes que já apresentam complicações, como varizes esofágicas, pode ser perigoso, pois pode aumentar o risco de acontecerem efeitos adversos provenientes de um esforço máximo produzido através do exercício físico. Para esta população, indica-se que seja utilizado o limiar anaeróbio (VO_2 AT) para fins de prever a intensidade máxima de exercício (WIESINGER *et al.*, 2001). O VO_2 AT é postulado por ser o limiar que marca o início do suprimento da produção de energia pela via anaeróbia (AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS, 2003).

Já, para fins de mensurar a força, a avaliação da flexão e extensão de joelhos e a força de preensão tem sido a forma mais amplamente utilizada nesta população. (JONES *et al.*, 2012).

3.6.1 Potência Aeróbia

Campillo *et al.* (1990a), Campillo *et al.* (1990b), DeLissio *et al.* (1991), Epstein *et al.* (1998a), Epstein *et al.* (1998b), Wong *et al.* (2001), Wiesinger *et al.* (2001), Epstein *et al.* (2004), Dharancy *et al.* (2008), Teziyski *et al.* (2008), Lemyze *et al.* (2010) e Lemyze *et al.* (2011) investigaram a potência aeróbia, a partir do consumo máximo de oxigênio, durante o teste cardiopulmonar máximo (TABELA 1 - Estudos sobre potência aeróbia e força muscular em pacientes com cirrose hepática). Dentre estes, a grande parte utilizou para o teste a bicicleta ergométrica ao invés da esteira rolante.

Os estudos de Campillo *et al.* (1990b), Epstein *et al.* (2004), Dharancy *et al.* (2008) e Lemyze *et al.* (2010) são estudos de coorte prospectivo, no qual é feita a avaliação dos pacientes no momento pré-transplante, pós-transplante e/ou em ambos os momentos. Os outros estudos são caso-controle, pois o grupo com cirrose hepática é relacionado ao grupo controle. Em todos os estudos, exceto naqueles em que avaliaram doença crônica pulmonar (Lemyze *et al.*, 2011) e pacientes transplantados (Epstein *et al.*, 2004; Dharancy *et al.*, 2008; Lemyze *et al.*, 2010), os pacientes não possuíam nenhuma outra condição clínica.

TABELA 1 - Estudos sobre potência aeróbia e força muscular em pacientes com cirrose hepática

Autor	Tipo de Estudo	Sujeitos	Avaliações	Resultados
Campillo et al., 1990a	Caso-controle	n = 10 (cirrose alcoólica) n = 6 (controle)	Potência aeróbia: VO ₂ max Severidade da doença: Child-Pugh Antropometria: massa muscular Intervenção: exercício em esteira rolante por 32 minutos	Potência aeróbia: controle ↑ VO ₂ max Severidade da doença: correlação negativa entre potência aeróbia e Child-Pugh Antropometria: grupo controle ↑ porcentagem de massa muscular Intervenção: grupo cirrose uso praticamente exclusivo de carboidratos
Campillo et al., 1990b	Coorte prospectivo	n = 24 (cirrose)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: Child-Pugh Antropometria: massa muscular Intervenção: treinamento aeróbio	Potência aeróbia: valor predito ↑ VO ₂ max Severidade da doença: correlação negativa entre potência aeróbia e Child-Pugh Intervenção: ↑ VO ₂ max e massa muscular (n=2), ↑ classificação Child-Pugh (n=2)
Delissio et al., 1991	Caso-controle	n = 4 (cirrose) n = 4 (controle)	Capacidade de aeróbia: VO ₂ max Intervenção: exercício em esteira rolante por 90 minutos a 50% do VO ₂ max	Potência aeróbia: NS Intervenção: grupo cirrose tolerou bem o exercício físico
Tarter et al., 1997	Caso-controle	n = 49 (cirrose alcoólica) n = 42 (cirrose não alcoólica) n = 50 (controle)	Força muscular: membros inferiores e superiores, contração excêntrica e concêntrica Avaliação neuropsicológica: testes psicométricos	Força muscular: controle ↑ força muscular. Cirrose alcoólica e cirrose não alcoólica: NS Avaliação neuropsicológica: ↑ controle
Andersen et al., 1998	Caso-controle	n = 24 (cirrose alcoólica) n = 24 (controle)	Força muscular: flexão e extensão de joelho, quadril, cotovelo, punho e adução e abdução de ombros Severidade da doença: Child-Pugh Antropometria: massa muscular, dobra cutânea do tríceps e circunferência do braço	Força muscular: cirrose alcoólica ↓ força muscular em todas as variáveis, exceto extensão de punho Severidade da doença: NS Antropometria: representaram o estado nutricional. Má-nutrição correlacionada positivamente à fraqueza muscular
Epstein et al., 1998a	Caso-controle	n = 5 (cirrose e SHP) n = 9 (cirrose e hipoxemia) n = 10 (controle: cirrose)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: Child-Pugh	Potência aeróbia: controle (cirrose) ↑ VO ₂ pico Severidade da doença: NS

Autor	Tipo de Estudo	Sujeitos	Avaliações	Resultados
Epstein et al., 1998b	Caso-controle	n = 19 (cirrose) n = 12 (controle)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: Child-Pugh	Potência aeróbia: controle ↑ VO ₂ pico Severidade da doença: NS
Wong et al., 2001	Caso-controle	n = 18 (cirrose pré-ascite) n = 21 (cirrose ascite) n = 12 (controle)	Potência aeróbia: VO ₂ pico e VO ₂ AT	Potência aeróbia: controle ↑ VO ₂ pico e VO ₂ AT
Wiesinger et al., 2001	Caso-controle prospectivo	n = 26 (cirrose)	Potência aeróbia: VO ₂ AT Força muscular: extensão de joelhos direito e esquerdo e força de preensão Severidade da doença: Child-Pugh	Potência aeróbia: de acordo com Child-Pugh. A (n=3), B (n=7) e C (n=9). Grupo B e C ↓ VO ₂ AT do que o A. B e C: NS Força muscular: correlação negativa entre força de preensão e Child-Pugh. C ↓ força muscular comparado ao A
Epstein et al., 2004	Coorte prospectivo	n = 53 (cirrose Tx sobreviventes) n = 6 (não sobreviventes)	Potência aeróbia: VO ₂ pico e VO ₂ AT Severidade da doença: Child-Pugh e MELD	Potência aeróbia: sobreviventes ↑ VO ₂ pico e VO ₂ AT Severidade da doença: variáveis associadas à mortalidade
Dharancy et al., 2008	Coorte prospectivo	n = 135 (Tx: 47)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: MELD	Potência aeróbia: ↓ VO ₂ pico = ↓ chance de sobrevivência por 1 ano após Tx Severidade da doença: correlação negativa entre potência aeróbia e MELD
Terziyski et al., 2008	Caso-controle	n = 19 (cirrose) n = 19 (controle)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: Child-Pugh	Potência aeróbia: controle ↑ VO ₂ pico Severidade da doença: correlação negativa entre potência aeróbia e Child-Pugh
Lemyze et al., 2010	Coorte prospectivo	n = 20 (cirrose Tx)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: MELD	Potência aeróbia: pós-transplante ↑ VO ₂ pico Severidade da doença: NS
Lemyze et al., 2011	Caso-controle	n = 30 (cirrose e hipoxemia) n = 30 (controle: cirrose)	Potência aeróbia: VO ₂ pico Severidade da doença: Child-Pugh e MELD	Potência aeróbia: controle (cirrose) ↑ VO ₂ pico Severidade da doença: correlação negativa entre potência aeróbia e Child-Pugh e MELD

VO₂: consumo de oxigênio; VO₂ pico: consumo de oxigênio de pico; VO₂ max: consumo máximo de oxigênio; VO₂ AT: consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; Tx: transplante; MELD: modelo para doença hepática terminal; ↑: aumento; ↓: diminuição; NS: não significativo.

Os estudos que acompanharam os pacientes com cirrose hepática antes e após o transplante, Epstein *et al.* (2004) e Dharancy *et al.* (2008) relacionaram positivamente o aumento da potência aeróbia à chance de sobrevivência pós-transplante. Lemyze *et al.* (2010) foram ao encontro dos outros estudos quando afirmaram que pacientes que realizaram o transplante hepático apresentam uma maior potência aeróbia após a cirurgia. Sendo assim, o teste para avaliar potência aeróbia parece ser um bom instrumento para melhorar a alocação dos pacientes na lista de doação de órgãos (Epstein *et al.*, 2004). Além disto, seria interessante a implantação de programas de reabilitação cardiopulmonar com o objetivo de melhorar a potência aeróbia após a cirurgia nestes pacientes a fim de melhorar os índices de mortalidade (Lemyze *et al.*,2010). Devido à escassez de estudos sobre o assunto, não se pode afirmar que é evidente a relação entre o aumento na potência aeróbia e o aumento de chances de sobreviver pós-transplante. Então, são necessários mais estudos na área.

Nos estudos caso-controle, o grupo controle apresentou aumento no VO_2 , apresentando, assim, uma maior potência aeróbia. Delissio *et al.* (1991) não encontraram diferença significativa entre o grupo controle e o grupo cirrose, porém o número de sujeitos participantes era razoavelmente menor em comparação aos outros estudos. Já Wiesinger *et al.* (2001) relacionaram a potência aeróbia com a classificação Child-Pugh – quanto melhor a classificação, menor a severidade da doença e maior o VO_2 AT. Sendo assim, aqueles sujeitos que não possuíam a doença hepática apresentaram maior consumo de oxigênio e potência aeróbia.

Além do estudo de Wiesinger *et al.* (2001), outros estudos classificaram os pacientes com cirrose hepática de acordo com Child-Pugh ou MELD. Somente nos estudos de DeLissio *et al.* (1991) e Wong *et al.* (2001) os pacientes com cirrose hepática não foram classificados. Dentre os estudos que utilizaram a classificação, grande parte correlacionou negativamente a potência aeróbia e a severidade da doença hepática. Estes dados sugerem que a severidade da cirrose hepática pode afetar na capacidade cardiorrespiratória durante o exercício físico.

Campillo *et al.* (1990a), Delissio *et al.* (1991) e Campillo *et al.* (1990b) realizaram sessões de exercício físico nos sujeitos, mas, somente o último

realizou treinamento com os pacientes. O primeiro realizou uma sessão de exercício físico em esteira rolante por 32 minutos enquanto o segundo realizou o mesmo, porém por 90 minutos. Ambos concluíram que o grupo cirrose tolerou bem a sessão de exercício físico. Já o treinamento gerou melhorias significativas em quatro pacientes com cirrose hepática, como aumento do VO_2 max e da massa muscular em dois pacientes e melhora na classificação Child-Pugh em outros dois. É evidente que existem poucos estudos sobre intervenção de exercício físico em pacientes com cirrose hepática para que se possa afirmar que o treinamento físico gera melhorias nas capacidades aeróbias nestes pacientes. Sendo assim, sugere-se que sejam realizados mais estudos com treinamento físico em pacientes com cirrose hepática.

Quanto aos testes de espirometria em repouso e/ou durante o teste, Campillo *et al.* (1990a), Epstein *et al.* (1998a), Epstein *et al.* (1998b), Epstein *et al.* (2004), Terziyski *et al.* (2008), Lemyze *et al.* (2010) e Lemyze *et al.* (2011) analisaram estas variáveis. Em relação à ventilação, nos estudos caso-controle de Campillo *et al.* (1990a), Epstein *et al.* (1998a) e Lemyze *et al.* (2011) esta variável encontra-se em maior valor naqueles sujeitos acometidos pela cirrose hepática quando comparados aos sujeitos controle ou aos pacientes com cirrose que apresentam menores complicações pulmonares. Por outro lado, Epstein *et al.* (1998b) e Terziyski *et al.* (2008) encontraram um maior valor de ventilação no grupo controle. Epstein *et al.* (2004) não encontraram diferença significativa entre os valores de ventilação entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram ao transplante hepático e Lemyze *et al.* (2010) verificaram um valor maior na ventilação nos pacientes com cirrose hepática após o transplante hepático. Existe uma divergência na literatura nos níveis de ventilação durante o teste cardiopulmonar máximo.

Outras variáveis da espirometria foram analisadas em alguns estudos, como a relação entre o espaço morto e volume corrente (VD/VT), diferença da pressão alveolar-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$) e pressão arterial de oxigênio (PaO_2). Lemyze *et al.* (2011) e Epstein *et al.* (1998a) encontraram um aumento do VD/VT durante o exercício físico em pacientes com maior nível de hipoxemia e menor valor de PaO_2 , os quais também apresentaram a $P(A-a)O_2$ em valor aumentado quando comparados com normoxêmicos. Há uma relação entre o aumento de $P(A-a)O_2$ com o aumento do VD/VT, o que suporta a

hipótese de que o aumento da perfusão, através da diminuição da relação ventilação-perfusão V/Q, pode ser a melhor explicação da hipoxemia nestes sujeitos (LEMYZE *et al.*, 2011). Epstein *et al.* (1998b), Epstein *et al.* (2004) e Lemyze *et al.* (2010) não encontraram diferença significativa nos valores de VD/VT; VD/VT e P(A-a)O₂; e PaO₂ e P(A-a)O₂ respectivamente. Devido aos resultados conflitantes nas avaliações espirométricas, sugere-se que estas variáveis sejam mais amplamente mensuradas e analisadas durante o teste cardiopulmonar máximo.

3.6.2 Força Muscular

Tarter *et al.* (1997), Andersen *et al.* (1998) e Wiesinger *et al.* (2001) investigaram a capacidade neuromuscular durante o teste de força máxima no dinamômetro isocinético em sujeitos com cirrose hepática. A força muscular foi determinada em Newton (N) e a principal variável avaliada para a determinação dos valores foi o pico de torque. Somente o estudo de Wiesinger *et al.* (2001) avaliou pacientes na lista de espera para o transplante hepático. Em todos os estudos os pacientes com cirrose hepática não possuíam nenhum outro problema médico (TABELA 1 - Estudos sobre potência aeróbia e força muscular em pacientes com cirrose hepática).

Nos estudos de Andersen *et al.* (1998) e Wiesinger *et al.* (2001), os sujeitos foram classificados de acordo com Child-Pugh. Enquanto no primeiro estudo não houve correlação entre Child-Pugh e a força muscular no grupo cirrose, no segundo estudo a força muscular foi correlacionada negativamente à severidade da doença. Sendo assim, os sujeitos classificados em grau C foram os que apresentaram o menor valor de força muscular quando comparados aos sujeitos Child-Pugh A. O que difere os estudos é que, no estudo de Wiesinger *et al.* (2001), não houve grupo controle. Os vinte e seis sujeitos do estudo, após classificados, foram comparados somente de acordo com a severidade da doença. Já no estudo de Andersen *et al.* (1998) e Tarter *et al.* (1997), os sujeitos foram divididos em grupos de acordo com a presença ou não da doença hepática. Tarter *et al.* (1997) ainda classificaram os

pacientes cirróticos em dois grupos: cirrose alcoólica e cirrose não alcoólica, porém não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma das variáveis.

Em relação à avaliação da força muscular, Andersen *et al.* (1998) analisaram a flexão e extensão de joelho, quadril, cotovelo e punho e adução e abdução de ombros. Os valores foram mais altos no grupo controle em todos os grupos musculares, menos na extensão de punho. Tarter *et al.* (1997) mensuraram a força concêntrica e excêntrica de membros inferiores e superiores, os valores também foram maiores no grupo controle. Já Wiesinger *et al.* (2001) estudaram, somente, a força muscular nos extensores de joelho esquerdo e direito, porém, foi o único estudo que avaliou a força de preensão, a qual não apresentou diferença significativa entre a mão dominante e não dominante e foi correlacionada à classificação Child-Pugh. De acordo com os estudos, pode-se dizer que a presença da cirrose hepática e o nível de severidade da doença influenciam no desempenho da produção de força, diminuindo a capacidade neuromuscular nestes pacientes.

No estudo de Andersen *et al.* (1998) foi realizada avaliação antropométrica, na qual foi mensurada a dobra cutânea do tríceps, a circunferência do braço e a porcentagem de massa muscular. Os valores encontrados representaram o estado nutricional e a má-nutrição foi correlacionada positivamente à fraqueza muscular.

A avaliação neuropsicológica foi realizada somente Tarter *et al.* (1997) não encontraram correlação entre fatores cognitivos e força muscular, somente psicomotores em relação aos pacientes cirróticos e ao grupo controle, o qual apresentou maior facilidade em realizar os testes. Devido à escassez de estudos sobre o assunto, não se pode afirmar que haja influência desta variável na capacidade neuromuscular.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por todo o exposto, fica claro que a cirrose hepática influencia nas capacidades cardiorrespiratórias e neuromusculares durante o exercício físico. Em geral, tanto em relação ao consumo de oxigênio quanto aos testes de força máxima, os pacientes com cirrose obtiveram um menor valor quando comparados a sujeitos não portadores da doença. Além disto, os estudos mostram que existe uma relação negativa entre a potência aeróbia e a produção de força com a severidade da cirrose hepática. Sendo assim, quanto mais grave a doença e mais complicações provenientes desta o paciente tiver, menor será seu desempenho em realizar os testes físicos.

Existem poucos estudos sobre o transplante hepático e o treinamento físico na capacidade cardiorrespiratória e neuromuscular de pacientes com cirrose hepática e os dados espirométricos durante o teste cardiopulmonar máximo são conflitantes. Sendo assim, são necessários mais estudos na área para que se possa saber a influência da cirrose hepática nestas variáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDOLORATO, G.; RUSSELL, M.; ALBANO, E.; HABER, P.S.; WANDS, J.R.; LEGGIO, L. Understanding and treating patients with alcoholic cirrhosis: an update. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 7, 2009.

AAGAARD, P.; SIMONSEN, E. B.; ANDERSEN, J. L.; MAGNUSSON, S. P.; BOJSEN-MOLLER, F.; DYHRE-POULSEN, P. Antagonist muscle coactivation during isokinetic knee extension. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 10, p. 58–67, 2000.

AL-HAMOUDI, W. K. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 3, p. 145-153, 2010.

ALQAHTANI, S. A.; FOUAD, T. R.; LEE, S. S. Cirrhotic cardiomyopathy. **Seminars in Liver Disease**, v. 28, n. 1, p. 59-69, 2008.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167; 2003.

ANDERSEN, H.; BORRE, M.; JAKOBSEN, J.; ANDERSEN, P.H.; VILSTRUP, H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy. **Journal of Hepatology**, v. 27, n. 5, 1998.

ASTRAND, P.O.; RODAHL, K.; DAHL, H.A.; STROMME, S.B. **Tratado de fisiologia do trabalho – Bases fisiológicas do exercício**. 4 ed, p. 217-246, 2006.

BAJAJ, J. S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 536, n. 47, 2010.

BARCELOS, S.; DIAS, A.S.; FORGIARINI, L.A.; MONTEIRO, M.B. Transplante hepático: repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n.3, 2008.

BOIN, I.F.S.F.; LEONARDI, M.I.; UDO, E.Y.; SEVÁ-PEREIRA, T.; STUCCHI, R.S.B.; LEONARDI, L.S. Aplicação do score meld em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n.4, 2008.

BRANDAO, D. F. et al. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21 Suppl 1, p. 54-7, 2006.

BRUHA, R.; DVORAK, K.; PETR TYL, J. Alcoholic liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 4, n. 3, 2012.

CASPERSEN, C.L.; POWELL, K.E.; CHRISTENSON, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, 1985.

CARVALHO, E.M.; ISERN, M.R.M.; LIMA, P.A.; MACHADO, C.S.; BIAGINI, A.P.; MASSAROLLO, P.C.B. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.12, n.3, p. 235-40, 2008.

DHARANCY, S. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. **Journal of Transplantation**, v. 86, n. 8, p. 1077-83, 2008.

EPSTEIN, S.K.; ZILBERBERG, M.D.; JACOBY, C.; CIUBOTARU, R.L.; KAPLAN, L.M. Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. **Chest Journal**, v.114, p. 736-741, 1998a.

EPSTEIN, S.K.; CIUBOTARU, R.L.; ZILBERBERG, M.D; KAPLAN, L.M.; JACOBY, C.; FREEMAN, R.; KAPLAN, M.M. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 43, n. 8, p. 1701-1707, 1998b.

EPSTEIN, S.K.; FREEMAN, R.B.; KHAYAT, A.; UNTERBORN, J.N.; PRATT, D.S.; KAPLAN, M.M. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. **Liver Transplantation Journal**, v. 10, n. 3, p. 418–42, 2004.

FARRELL, G. C.; LARTER, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 43, n. 2, p. 99-112, 2006.

FEDERICO, C. Natriuretic Peptide system and cardiovascular disease. **Heart Views Journal**, v. 11, n. 1, p. 10-15, 2010.

GALANT, L.H.; FORGIARINI JUNIOR, L.A.; DIAS, A.S. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 48, n. 1, 2011.

GALANT, L.H.; FORGIARINI JUNIOR, L.A.; DIAS, A.S.; MARRONI, C.A. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 1, p. 30-34, 2012.

GROSE, R.D.; NOLAN, J.; DILLON, J.E.; ERRINGTON, M.; HANNAN, W.J.; BOUCHIER I.A.D.; Hayes, P.C. Exercise induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v.22, 1995.

JANG, J.Y.; CHUNG, R.T. Chronic Hepatitis C. **Journal Gut and Liver**, v. 5, n. 2, p. 117-132, 2011.

JACOBSEN, E.B.; HAMBERG, O.; QUISTORFF, B.; OTT, P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with child-pugh class b and c cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 34, n. 1, 2001.

JONES, J. C.; COOMBES, J. S.; MACDONALD, G. A. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. **Liver Transplantation Journal**, v. 18, n. 2, p. 146-51, 2012.

KACHAAMY, T.; BAJAJ, J.S.; HEUMAN, D.M. Muscle and mortality in cirrhosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal**, v. 10, p. 100–102, 2010.

KIM, M. Y.; BAIK, S. K.; LEE, S. S. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. **Korean Journal of Hepatology**, v. 16, n. 4, p. 347-52, 2010.

KROWKA, M. J.; CORTESE, D. A. Hepatopulmonary syndrome. **American College of Chest Physicians**, v. 98, p. 1053-1054, 1990.

KUIPER, J. J.; VAN BUUREN, H. R.; DE MAN, R. A. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 65, n. 8, p. 283-288, 2007.

LARTER, C.Z.; CHITTURI, S.; HEYDET, D.; FARRELL, G.C. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: The metabolic movers. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 25, p. 672–690, 2010.

LEE, O.J.; YOON, J.H.; LEE, E.J.; KIM, H.J.; KIM, T.H. Acute myopathy associated with liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v.14, p. 2254-2258, 2006.

LEMYZE, M.; DHARANCY, S.; NEVIÈRE, R.; PRUVOT, F.R.; DECLERCK N.N.; WALLAERT, B.B. Aerobic capacity in patients with chronic liver disease: Very modest effect of liver transplantation. **La Presse Médicale**, v. 39, p. 174-181, 2010.

LEMYZE, M.; DHARANCY, S.; NEVIÈRE, R.; WALLAERT, B. Cardiopulmonary response to exercise in patients with liver cirrhosis and impaired pulmonary gas exchange. **Respiratory Medicine Journal**, v. 105, p. 1550-1556, 2011.

MALINCHOC, M.; KAMATH, P.; GORDON, F.D.; PEINE, C.J.; RANK, J.; TER BORG, R.C.J. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Journal of Hepatology**, v. 31, n. 4, 2000.

MANCINI, D. M. et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. **Circulation Research Journal**, v. 83, n. 3, p. 778-86, 1991.

- MARTELL, M. et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. **World Journal of Hepatology**, v. 2, n. 6, p. 208-20, 2010.
- MILANI, A. et al. Cirrhotic cardiomyopathy. **Digestive and Liver Disease Journal**, v. 39, n. 6, p. 507-15, 2007.
- MOLLER, S.; HENRIKSEN, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 1, p. 179-90, 2010.
- MWANGI, I. et al. Apparent diffusion coefficient of fibrosis and regenerative nodules in the cirrhotic liver at mri. **American Journal of Roentgenology**, 2010.
- PIEBER, K.; CREVENNA, R.; NUHR, M.J.; QUITTAN, M.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; FIALKA-MOSER, V.; WIESINGER, G.F. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian Transplantation Centre. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 38, p. 322-328, 2006.
- RAMIREZ, S.; PEREZ-DEL-PULGAR, S.; FORNS, X. Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. **Liver Transplantation Journal**, v. 14, p. 27-35, 2008.
- SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v. 371, n. 9615, p. 838 - 851, 2008.
- SHERMAN, K. E. Advanced liver disease: what every hepatitis C virus treater should know. **Top Antivirus Medicine Journal**, v. 19, n. 3, p. 121-5, 2011.
- SAWANT, P.; VASHISHTHA, C.; NASA, M. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 2011, p. 11 pages, 2011.
- STARR, S.O.; RAINES, D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. **American Family Physician Journal**, v. 84, n.12, 2011.
- TARTER, R.E; PANZAK, G.; SWITALA, J.; LU, S.;SIMKEVITZ, H.; THIEL, D.V. Isokinetic muscle strength and its association with neuropsychological capacity in cirrhotic alcoholics. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 21, n. 2, 1997.
- TIMOH, T. et al. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy. **Transplant Proceedings Journal**, v. 43, n. 5, p. 1649-53, 2011.
- TERZIYSKI, K.; V ANDONOV, V.; MARINOV, B.; KOSTIANEV, S. Exercise performance and ventilatory efficiency in patients with mild and moderate liver cirrhosis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology Journal**, v. 35, p. 135–140, 2008.

URTASUN, R.; NIETO, N. Hepatic stellate cells and oxidative stress. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 99, n. 4, p. 223-230, 2007.

WACHSBERG, R. H. et al. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. **Radiographics Journal**, v. 22, n. 1, p. 123-40, 2002.

WADEI, H. M. et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. 5, p. 1066-79, 2006.

WAKIM-FLEMING, J. Hepatic encephalopathy: suspect it early in patients with cirrhosis. **Cleveland Clinical Journal of Medicine**, v. 78, n. 9, p. 597-605, 2011.

WIESINGER, G.F.; QUITTAN, M.; ZIMMERMANN, K.; NUHR, M.; WICHLAS, M.; BODINGBAUER, M.; ASARI, R.; BERLAKOVICH, G.; CREVENNA, R.; FIALKA-MOSER, V.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v.33, p. 260–265, 2001.

WINETT, R.A.; CARPINELLI, R.N. Review: potential health-related benefits of resistance training. **Journal of Preventive Medicine**, v. 33, p. 503–513, 2001.

WONG, F.; GIRGRAH, N.; GRABA, J.; ALLIDINA, Y.; LIU, P.; BLENDIS, L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut Journal**, v. 49, p. 268–275, 2001.

YOUNOSSI, Z.M.; BOPARAI, N.; MCCORMICK, M.; PRICE, L.L.; GUYATT, G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 2, 2001.

