

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA – (UFV/UFJF)**

Thiago Casali Rocha

Efeitos da ingestão de água na função autonômica cardíaca e do treinamento físico em variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática.

Juiz de Fora

2025

Thiago Casali Rocha

Efeitos da ingestão de água na função autonômica cardíaca e do treinamento físico em variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez – Orientador

Profª. Dr Mateus Camaroti Laterza – Coorientador

Juiz de Fora

2025

Rocha, Thiago Casali.
Efeitos da ingestão de água na função autonômica cardíaca e do treinamento físico em variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática. / Thiago Casali Rocha. -- 2025.
110 f. : il.

Orientador: Daniel Godoy Martinez
Coorientador: Mateus Camaroti Laterza
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora,
Faculdade de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em
Educação Física, 2025.

1. Cirrose Hepática. 2. Sistema Nervoso Parassimpático. 3.
Ingestão de Água. 4. Exercício Aeróbio. 5. Exercício Resistido. I.
Martinez, Daniel Godoy , orient. II. Laterza, Mateus Camaroti,
coorient. III. Título.

Thiago Casali Rocha

Efeitos da ingestão de água na função autonômica cardíaca e do treinamento físico em variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte

Aprovada em 28 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza - Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Djalma Rabelo Ricardo

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Jorge Montessi

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Jorge Roberto Perroux de Lima

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Juliano Machado de Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 30/10/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Djalma Rabelo Ricardo, Usuário Externo**, em 28/11/2025, às 14:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Godoy Martinez, Professor(a)**, em 28/11/2025, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliano Machado de Oliveira, Professor(a)**, em 01/12/2025, às 11:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Roberto Perroux de Lima, Professor(a)**, em 02/12/2025, às 08:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Montessi, Usuário Externo**, em 02/12/2025, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Camaroti Laterza, Professor(a)**, em 02/12/2025, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2710852** e o código CRC **109FF279**.

DEDICATÓRIA

A Deus, por me conceder força, sabedoria e serenidade em cada etapa desta caminhada.

À minha querida esposa Camila e à minha filha Lara, pelo amor, paciência e apoio incondicional em todos os momentos. Vocês são minha inspiração e razão maior de perseverança.

Aos meus pais, Cristina e Paulo, por estarem sempre presentes e por todo o carinho, amor e exemplo que me fortaleceram para seguir este caminho.

Ao meu irmão Rodrigo e à sua família, pela amizade, incentivo e companheirismo.

À minha nova família, representada pelo meu sogro Jader e minha sogra Siomara e meus cunhados Miguel e João por todo o cuidado, dedicação e amor com que ajudaram a cuidar da minha filha durante esta jornada.

Ao Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez e ao Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza, dedico esta conquista com profunda admiração e gratidão. Vocês, que caminharam comigo com ética, paciência e sabedoria em cada etapa deste percurso, deixo meu sincero reconhecimento. Obrigado por acreditarem no meu potencial, por me orientarem com responsabilidade e por conduzirem este trabalho com tanto cuidado e dedicação.

E à Família Suprema, pela confiança em meu trabalho e pelo suporte essencial em todos os momentos que tornaram possível a conclusão deste doutorado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar com força, coragem e sabedoria em cada passo desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez, e ao meu coorientador, Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza, pelo cuidado, ética e responsabilidade com que conduziram todas as etapas deste trabalho. A convivência com vocês foi um exemplo de compromisso acadêmico e humano que levarei comigo e transmitirei aos meus futuros alunos.

Ao grupo de pesquisa InCFEX, pela troca constante de conhecimentos, pelas discussões enriquecedoras e pelo apoio coletivo que tornaram esta caminhada científica mais sólida e inspiradora.

Ao Prof. Dr. Djalma Rabelo Ricardo, por cada ensinamento, por me desafiar a pensar além do óbvio e por me mostrar, com suas palavras e exemplo, que nada é impossível para uma mente determinada.

Aos meus amigos da Corrente, pela amizade genuína, pelas risadas, pela escuta e por tornarem essa trajetória mais leve e prazerosa.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, em especial ao Dr. Fábio e à Dra. Helena, pelo aprendizado, pela confiança e pela oportunidade de conduzir minha pesquisa em um ambiente de tanto comprometimento e excelência. À Dra. Maria Clara Giacomini, por me acompanhar em todo o processo de coleta de dados e pela enriquecedora troca de conhecimentos. Agradeço também profundamente a todos os pacientes que participaram do estudo, cuja colaboração tornou esta pesquisa possível e cujo comprometimento e confiança foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista com gestos, palavras, apoio ou presença, deixo aqui o meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

Fundamentação: A cirrose hepática é o estágio final de diversas doenças crônicas do fígado, caracterizada por fibrose extensa e remodelamento nodular, levando a complicações sistêmicas como disfunção autonômica, perda de massa muscular e redução da capacidade funcional. Embora estudos em indivíduos saudáveis demonstrem que a ingestão de água possa modular o sistema nervoso autônomo, seus efeitos em pacientes com cirrose hepática, especialmente na presença de hipertensão portal clínica significativa (HPCS), permanecem pouco explorados. Além disso, o impacto do treinamento físico aeróbico e resistido sobre as variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida ainda mostra resultados contraditórios nesses pacientes. **Objetivos:** Objetivo no estudo 1, foi avaliar o efeito da ingestão de água sobre o índice vagal cardíaco e a frequência cardíaca em pacientes com cirrose, considerando a presença de HPCS. No Estudo 2, analisar por meio de uma revisão sistemática os efeitos do treinamento aeróbico e resistido sobre a qualidade de vida, capacidade funcional e composição corporal em pacientes cirróticos. **Métodos:** No Estudo 1, 37 pacientes com cirrose (Child–Pugh A ou B) realizaram teste de exercício de quatro segundos para mensuração do índice vagal cardíaco em condição basal e 10, 20 e 30 minutos após ingestão de 500 ml de água; a frequência cardíaca foi registrada nos mesmos momentos. A HPCS foi definida segundo critérios do Baveno VII. No Estudo 2, conduziu-se uma revisão sistemática no MEDLINE, Cochrane Library e Web of Science, incluindo ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram exercícios aeróbicos ou resistidos versus controle sem intervenção em pacientes com cirrose hepática. Foram analisados os seguintes desfechos: qualidade de vida, $VO_{2\text{pico}}$, índice de massa corporal (IMC), distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e circunferência da coxa. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. **Resultados:** No Estudo 1, a ingestão de água aumentou significativamente o índice vagal cardíaco aos 10, 20 e 30 minutos ($p=0,021$; $p=0,022$; $p=0,037$) e reduziu a frequência cardíaca ($p=0,021$; $p<0,001$; $p<0,001$), sem diferença relevante entre pacientes com ou sem HPCS. No Estudo 2, seis ensaios clínicos ($n=244$; 53–63 anos; Child–Pugh A–C) foram incluídos. O treinamento resistido melhorou a qualidade de vida (diferença de médias padronizada = 0,36; $p=0,04$) e o treinamento aeróbico e resistido aumentou a distância no TC6 (+49,39 m; $p=0,03$), sem efeito significativo sobre $VO_{2\text{peak}}$, IMC ou circunferência de coxa. A qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada. **Conclusão:** A ingestão de água promoveu aumento da atividade vagal cardíaca e redução da frequência cardíaca em pacientes com cirrose, independentemente da presença de HPCS. O treinamento aeróbico e resistido demonstrou eficácia na melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, sem alterações na composição corporal.

Palavras-chave: Cirrose Hepática; Sistema Nervoso Parassimpático; Ingestão de Água, Exercício Aeróbico; Exercício Resistido.

ABSTRACT

Background: Liver cirrhosis is the final stage of several chronic liver diseases, characterized by extensive fibrosis and nodular remodeling, leading to systemic complications such as autonomic dysfunction, muscle mass loss, and reduced functional capacity. Although studies in healthy individuals have shown that water intake can modulate the autonomic nervous system, its effects in patients with liver cirrhosis—particularly in the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH) remain poorly explored. Furthermore, the impact of aerobic and resistance training on functional, anthropometric, and quality-of-life variables still shows contradictory results in these patients. **Purpose:** The objective of Study 1 was to evaluate the effect of water intake on the cardiac vagal index and heart rate in patients with cirrhosis, considering the presence of CSPH. Study 2 aimed to analyze, through a systematic review, the effects of aerobic and resistance training on quality of life, functional capacity, and body composition in patients with cirrhosis. **Methods:** In Study 1, 37 patients with cirrhosis (Child–Pugh A or B) performed a four-second exercise test to measure the cardiac vagal index at baseline and at 10, 20, and 30 minutes after ingesting 500 ml of water; heart rate was recorded at the same time points. CSPH was defined according to the Baveno VII criteria. In Study 2, a systematic review was conducted in MEDLINE, Cochrane Library, and Web of Science, including controlled and randomized clinical trials that compared aerobic or resistance exercise versus no-intervention control in patients with liver cirrhosis. The following outcomes were analyzed: quality of life, peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), body mass index (BMI), distance covered in the 6-minute walk test (6MWT), and thigh circumference. The quality of evidence was assessed using the GRADE system. **Results:** In Study 1, water intake significantly increased the cardiac vagal index at 10, 20, and 30 minutes ($p=0.021$; $p=0.022$; $p=0.037$) and reduced heart rate ($p=0.021$; $p<0.001$; $p<0.001$), with no relevant difference between patients with or without CSPH. In Study 2, six clinical trials ($n=244$; 53–63 years; Child–Pugh A–C) were included. Resistance training improved quality of life (standardized mean difference = 0.36; $p=0.04$), and combined aerobic and resistance training increased the 6MWT distance (+49.39 m; $p=0.03$), with no significant effects on $\text{VO}_{2\text{peak}}$, BMI, or thigh circumference. The quality of evidence ranged from very low to moderate. **Conclusion:** Water intake promoted an increase in cardiac vagal activity and a reduction in heart rate in patients with cirrhosis, regardless of the presence of CSPH. Aerobic and resistance training proved effective in improving functional capacity and quality of life, without changes in body composition.

Keywords: Hepatic Cirrhosis; Parasympathetic Nervous System; Water Intake; Aerobic Exercise; Resistance Exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Identificação e medição dos intervalos de cálculo do RRB, RRC e IVC.....	36
Figura 2- Momento da mensuração do IVC através do T4s em um cicloergômetro	37
Figura 3 - Procedimento Experimental antes e após a ingestão de 500 ml de água.....	37
Figura 4- Equipamento de aquisição de sinais biológicos Powerlab (4/25T; ADInstruments, Austrália).....	38

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1- Recomendações de treinamento físico aeróbio para pacientes com CH.....	26
Tabela 2- Recomendações de treinamento resistido e/ou aeróbio para pacientes com CH	30
Quadro 1- Critérios de inclusão e exclusão e as variáveis analisadas	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CH Cirrose Hepática

SRAA Sistema renina-angiotensina e aldosterona

MELD Model for End-Stage Liver Disease

RNI Razão normalizada internacional

NASH Esteato-hepatite não alcoólica

CHC Carcinoma hepatocelular

VFC Variabilidade da Frequência Cardíaca

SBR Sensibilidade Barorreflexa

SNA Sistema Nervoso Autônomo

HF High Frequency

HPCS Hipertensão Portal Clinicamente Significativa

SDNN Desvio Padrão dos Intervalos NN

HRT Heart Rate Turbulence

T4S Teste de Quatro Segundos

IMC Índice de Massa Corporal

VO₂ pico Consumo de Oxigênio Pico

TC6M Caminhada de Seis Minutos

IVC Índice vagal cardíaco

FC Frequência Cardíaca

VEG varizes esofagogástricas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1. ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NA CH.....	18
1.2 MANOBRAS FISIOLÓGICAS E FUNÇÃO AUTONÔMICA.	21
1.2.1- Ingestão de Água e Modulação Autonômica em Pacientes com CH	21
1.2.2 - Efeito do Treinamento Físico Aeróbio em Pacientes com CH.....	25
1.2.3 Efeito do Treinamento Físico Resistido ou Combinado em Pacientes com CH.....	28
2 OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVO GERAL.....	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 HIPÓTESES	33
3.1 HIPÓTESE ESTUDO 1.....	33
3.2 HIPÓTESE ESTUDO 2.....	33
4 MÉTODOS ARTIGO 1	34
4.1 DESENHO DE ESTUDO.....	34
4.2 AMOSTRA.....	34
4.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	35
4.4 AVALIAÇÃO DO IVC PELO T4S.....	35
4.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	37
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5 ARTIGO 1.....	39
6 MÉTODOS ARTIGO 2	57
6.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	57
6.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	57
6.3 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	58
6.4 MEDIDAS DE EFEITO	58
6.5 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA	59
7 ARTIGO 2.....	60
Supplementary Table 1. Practical Recommendations Based on Review	

Findings	88
8 DISCUSSÃO GERAL DA TESE	89
9 CONCLUSÃO GERAL DA TESE.....	91
10 PRODUÇÃO DA TESE.....	92
REFERÊNCIAS:	93
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	106
APÊNDICE B – Ficha de Anamnese.....	109
ANEXO: CARTA DE ACEITE DO ARTIGO	110

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática (CH) é uma condição hepática caracterizada por um processo crônico e irreversível de substituição da estrutura normal do fígado por tecido fibroso e nódulos regenerativos, resultando em perda da arquitetura lobular e comprometimento funcional ¹. Esse processo geralmente decorre de lesões hepáticas persistentes, nas quais a deposição progressiva de fibras colágenas, inicialmente em áreas específicas de necrose, se expande e conecta regiões portais e centrais, formando septos que delimitam ilhotas de hepatócitos ^{1, 2}.

A presença de tecido cicatricial no fígado modifica profundamente sua organização normal, comprometendo atividades vitais como a remoção de toxinas, a produção de proteínas e a geração de bile. A base celular desse processo é a ativação das células estreladas hepáticas, que passam a produzir matriz extracelular em excesso sob estímulos inflamatórios, metabólicos e de estresse oxidativo; ³ além disso, alterações do metabolismo especialmente da glutamina e vias epigenéticas sustentam a fibrogênese ⁴. Esse quadro, na maioria das vezes, é consequência de danos persistentes ao órgão. Com a progressão dessas lesões, formam-se nódulos regenerativos que podem ser classificados em macronodulares com diâmetro superior a 3 mm ou micronodulares. Essas alterações promovem bloqueio do fluxo sanguíneo intra-hepático, culminando em hipertensão portal e evolução para doença hepática avançada². Nessas fases avançadas, a combinação de hipertensão portal, inflamação sistêmica e disfunção circulatória, com aumento da ativação simpática, do sistema renina-angiotensina e aldosterona (SRAA) e da vasoconstrição renal precipita descompensações como ascite, hemorragia varicosa e síndrome hepatorenal, podendo culminar em alta mortalidade de curto prazo ⁵.

Embora a fibrose isolada possa regredir, a cirrose estabelecida é irreversível. ⁶ O manejo atual concentra-se no diagnóstico precoce, com identificação de fatores de descompensação,⁷ e no controle das possíveis complicações, como distúrbios de coagulação. ⁸ Entretanto, o transplante hepático permanece como a única alternativa curativa definitiva ⁹, ainda que terapias farmacológicas promissoras estejam em desenvolvimento, visando retardar ou interromper a progressão da doença ¹⁰.

Na rotina clínica, a estratificação prognóstica da cirrose baseia-se amplamente nos escores Child-Pugh-Turcotte ¹¹ e Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ¹², fundamentais para avaliação da gravidade da doença e alocação de transplante. O escore Child-Pugh-Turcotte, desenvolvido na década de 1960 e ainda amplamente utilizado, avalia a gravidade da doença hepática com base em cinco critérios: encefalopatia, ascite, bilirrubina, albumina e razão

normalizada internacional (RNI). Para cada parâmetro, são atribuídos de 1 a 3 pontos, de acordo com a gravidade. A encefalopatia e a ascite variam de ausentes (1 ponto) a mal controladas (3 pontos). A bilirrubina recebe 1 ponto quando < 2 mg/dL, 2 pontos entre 2–3 mg/dL e 3 pontos quando > 3 mg/dL. A albumina varia de $> 3,5$ g/dL (1 ponto) até $< 2,8$ g/dL (3 pontos). Já o RNI recebe 1 ponto quando $< 1,7$, 2 pontos entre 1,7–2,2 e 3 pontos quando $> 2,2$. A soma dos pontos define a classe de gravidade: classe A (5–6 pontos), classe B (7–9 pontos) e classe C (10–15 pontos), correspondendo respectivamente a doença compensada, moderadamente descompensada e gravemente descompensada, associando com a sobrevida do paciente ¹¹.

Já o MELD, mais objetivo, utiliza bilirrubina, creatinina e RNI, sendo amplamente empregado para priorizar pacientes na fila de transplante. É uma escala utilizada para avaliar a gravidade da insuficiência hepática crônica e estimar a mortalidade a curto prazo em pacientes com doença hepática avançada ¹³. Diferentemente da classificação de Child-Pugh-Turcotte, que inclui parâmetros clínicos subjetivos, o MELD é baseado apenas em exames laboratoriais, conferindo-lhe caráter mais objetivo ¹⁴. Dessa maneira, quanto maior o escore, maior a gravidade da doença e a também maior risco de mortalidade. O MELD passou a ser amplamente utilizado para priorização de pacientes em listas de transplante hepático, dado que reflete de maneira objetiva o risco de morte em curto prazo ^{12; 14}.

É observado na literatura que a mortalidade em três meses aumenta significativamente conforme o escore ¹². Em uma revisão sistemática com meta-análise ¹⁵, demonstrou que ambos os escores apresentam desempenho prognóstico similar, embora o escore Child-Pugh-Turcotte demonstre maior sensibilidade em paciente com insuficiência hepática aguda, enquanto o MELD possua maior sensibilidade em contextos de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva. Nesse sentido, foi verificado em um recente estudo ¹⁶, a utilidade clínica do escore Child-Pugh-Turcotte na predição da ascite, enquanto o escore MELD ou o escore MELD incluindo análise do sódio (MELD-Na), seja mais robusto na identificação de síndrome hepatorenal, provavelmente por incluir a análise do sódio e da creatinina, capazes de identificar insuficiência circulatória ¹⁷. A CH continua sendo um desafio significativo para a saúde pública mundial. Em 2021, foram estimados aproximadamente 58,4 milhões de casos incidentes, 1,42 milhão de óbitos relacionados à cirrose e outras doenças crônicas do fígado.

Destaca-se que a esteato-hepatite metabólica, associada à disfunção metabólica, foi a principal responsável pelo aumento da incidência de cirrose neste período ¹⁸. Em complemento, entre 1990 e 2019, as mortes CH aumentaram cerca 45% globalmente; além disso, a mortalidade foi 1,51 vez maior em homens em comparação com mulheres ¹⁹. Esses dados

revelam que, o número absoluto de casos e mortes por cirrose permanece elevado, impulsionado pelo envelhecimento populacional e pela crescente prevalência de fatores metabólicos.

Cabe-se destacar que a ingestão prolongada de álcool, infecções virais crônicas e acúmulo de gordura hepática não relacionado ao consumo de álcool, que costuma estar ligado a obesidade, diabetes e síndrome metabólica são fatores de risco ao desenvolvimento da CH ²⁰. As causas predominantes de CH incluem a hepatite especialmente pelos vírus B e C, o consumo abusivo de álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica, também denominada esteato-hepatite metabólica (NASH) ²¹. Outras etiologias, como doenças autoimunes, distúrbios metabólicos e causas tóxicas, também contribuem para o desenvolvimento da doença, embora em menor proporção ^{19; 22}. Revisão realizada em 2023, enfatiza que embora as hepatites virais ainda sejam a causa principal em muitos países, a cirrose associada à doença hepática gordurosa não alcoólica e ao álcool está crescendo rapidamente, especialmente nas Américas, indicando necessidade de adaptação nas estratégias de prevenção e manejo. ²³

A CH costuma ter uma evolução silenciosa, sem sintomas perceptíveis e passa despercebida até surgirem complicações relacionadas ao fígado. Uma parte significativa dos pacientes nunca procura atendimento médico, sendo que a cirrose não diagnosticada só é descoberta com frequência durante autópsias ²⁴. Geralmente, a cirrose sem sintomas é identificada de maneira incidental, quando exames de triagem, como alterações nas enzimas hepáticas ou achados em imagem levantam suspeita de doença hepática, levando a investigações complementares e, em muitos casos, à biópsia do fígado ¹. Sabe-se que cerca de 20% dos pacientes com hepatite C e possivelmente até 10% dos com NASH podem progredir para CH, o que motiva o uso frequente da biópsia nesses grupos de maior risco antes do desenvolvimento de sinais clínicos evidentes ²⁴. No entanto, ainda é comum que os pacientes sejam diagnosticados apenas quando já estão em fase de cirrose descompensada, apresentando complicações graves como hemorragia de varizes, acúmulo de líquido na cavidade abdominal (ascite), peritonite bacteriana espontânea ou encefalopatia hepática ^{24; 25}.

Em relação ao tratamento da CH, a eliminação ou controle dos fatores desencadeantes associados ao desenvolvimento da cirrose é considerada uma estratégia fundamental para retardar a progressão da doença para estágios mais avançados, como maior escore de Child-Pugh-Turcotte e reduzir a incidência de carcinoma hepatocelular. É observado que a intervenção sobre a causa subjacente não apenas estabiliza o curso clínico, mas em alguns casos pode levar à regressão da fibrose hepática e até da cirrose, embora a variabilidade amostral de biópsias não permita excluir vieses nesses achados ²⁶.

No caso da cirrose alcoólica, a abstinência completa permanece a principal medida terapêutica. O consumo contínuo de álcool promove episódios de hepatite alcoólica, acelera o processo de fibrogênese e aumenta o risco de descompensação clínica. Apesar disso, sabe-se que a função hepática pode inicialmente se deteriorar nas primeiras semanas de abstinência devido à perda do efeito imunossupressor do etanol ²⁷. Em um recente estudo de revisão demonstrou que a abstinência sustentada associa-se a melhora significativa na sobrevida e na regressão da descompensação hepática ²⁸.

Observa-se que, independentemente da etiologia, pacientes com CH podem apresentar algum grau de disfunção autonômica. Na cirrose alcoólica, verificam-se os menores índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), seguidos pelos pacientes com hepatite B e, por último, os com hepatite C, que tendem a apresentar valores relativamente mais preservados. Em todas as etiologias analisadas, identificou-se correlação negativa entre os parâmetros de VFC e o escore de Child-Pugh-Turcotte, reforçando a associação entre o comprometimento autonômico e a progressão da deterioração hepática ²⁹.

1.1. ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS NA CH

Na CH a disautonomia sistêmica pode estar presente, sendo caracterizada por hiperatividade simpática e redução do tônus parassimpático, fenômenos que se expressam clinicamente e hemodinamicamente e têm forte valor prognóstico³⁰. No sistema cardiovascular, a VFC se torna um marcador não invasivo do equilíbrio simpatovagal, encontrando-se consistentemente reduzida, podendo ser correlacionada com a gravidade da doença e mortalidade³¹. Os parâmetros da VFC como SDNN e o índice espectral de alta frequência (em inglês high frequency -HF), costumam estar deprimidos em pacientes com CH em comparação a controles, e piores valores associam-se a maior risco de eventos e óbito^{32; 33}. Além da VFC, a sensibilidade barorreflexa (SBR) está tipicamente diminuída em pacientes com cirrose, inclusive em subgrupos com e sem ascite. Essa disfunção do arco barorreflexo contribui para a incapacidade de tamponar oscilações pressóricas, favorecendo hipotensão ortostática, pior tolerância ao exercício e instabilidade hemodinâmica em contextos como infecção e sangramento³⁰.

No nível sistêmico, a cirrose avançada exibe a clássica circulação hiperdinâmica com vasodilatação esplâncnica e resistência vascular sistêmica baixa, que desencadeia ativação compensatória do simpático e do SRAA para manter a perfusão efetiva. Essa resposta adaptativa, entretanto, leva a vasoconstrição renal, retenção de sódio e água e predisposição a síndrome hepatorenal. Observações hemodinâmicas demonstram que, o aumento da atividade simpática renal e a ativação do SRAA fazem com que a pressão arterial se torne altamente dependente da ação vasopressora da angiotensina II. Enquanto a resistência sistêmica global permanece reduzida, a angiotensina II exerce papel crucial na manutenção do tônus vascular renal e sistêmico em fases avançadas da cirrose, explicando a sensibilidade aumentada desses pacientes a antagonistas da angiotensina II³⁴.

Essa circulação hiperdinâmica sistêmica está intimamente relacionada ao desenvolvimento da hipertensão portal, que decorre de profundas alterações estruturais e vasculares do parênquima hepático, como fibrose, nódulos regenerativos e remodelação sinusoidal, que aumentam a resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo³⁵. Essa condição leva

a complicações sistêmicas graves, incluindo ascite, varizes esofagogástricas, esplenomegalia e síndrome hepatorenal,³⁶ assim como alterações no Sistema Nervoso Autônomo (SNA)³⁷.

As alterações hemodinâmicas favorecem o estabelecimento de uma circulação hiperdinâmica, caracterizada por aumento do débito cardíaco, taquicardia, vasodilatação esplâncnica e redução da resistência vascular sistêmica. O mecanismo central envolve a liberação excessiva de vasodilatadores, como óxido nítrico, prostaglandinas, endotelinas e peptídeos vasoativos, que escapam da degradação hepática ou atingem a circulação sistêmica por meio de colaterais portossistêmicos. Esse desequilíbrio ativa o SRAA, o sistema nervoso simpático e a liberação de vasopressina, resultando em retenção de água e sal e perpetuação da hipertensão portal³⁸. Em paralelo às alterações hemodinâmicas, a disfunção autonômica é uma complicação frequente e relevante na cirrose. Ela envolve tanto o sistema nervoso simpático quanto o parassimpático, manifestando-se por redução da VFC, menor atividade vagal e predomínio simpático³⁹.

Portanto, a combinação entre hipertensão portal e disfunção autonômica cria um cenário de desregulação cardiovascular grave nos pacientes com cirrose. A hipertensão portal, ao induzir vasodilatação esplâncnica e ativação neuro-humoral, alimenta o estado hiperdinâmico da circulação³⁸. Por sua vez, a disfunção autonômica, marcada pela queda da VFC, predominância simpática e menor atividade vagal, limita a capacidade de adaptação hemodinâmica do organismo, aumentando a vulnerabilidade a eventos clínicos graves. Esse círculo vicioso contribui para a progressão da doença, maior risco de complicações fatais e impacto negativo na sobrevida. O monitoramento da VFC, portanto, surge como uma ferramenta não invasiva e de baixo custo para estratificação de risco e acompanhamento clínico^{37; 40}.

Nesse mesmo contexto, as manifestações cardíacas da disautonomia representam outro aspecto relevante do comprometimento autonômico. Entre elas destaca-se o prolongamento do intervalo QT descrito em cerca de 40 a 60% dos cirróticos em listas de transplante. O intervalo QT prolongado reflete alterações de repolarização influenciadas por desequilíbrio autonômico e pode regredir após transplante ou com terapias que modulam o tônus simpático, como o uso de betabloqueadores⁴¹. Estudo recente indica que propranolol pode encurtar o intervalo QT em alguns pacientes, favorecendo um valor terapêutico positivo para cardiomiopatia cirrótica⁴².

Assim, integrando os diferentes achados, observa-se que a baixa VFC, a SBR deprimida, a hiperatividade simpática e as alterações eletrofisiológicas constituem o perfil autonômico característico da cirrose. Esses marcadores, quando avaliados em conjunto, contribuem para uma estratificação mais refinada do risco e para a definição de estratégias terapêuticas direcionadas ³².

1.2 MANOBRAS FISIOLÓGICAS E FUNÇÃO AUTONÔMICA.

1.2.1- Ingestão de Água e Modulação Autonômica em Pacientes com CH

A ingestão de água potável constitui a função mais básica do organismo, uma vez que a água representa seu principal componente estrutural, essencial para manter o equilíbrio osmótico, garantir a homeostase hídrica e modular os mecanismos neuroendócrinos responsáveis pela sensação de sede ^{43 44}. Esse processo não se limita a um ato mecânico de ingestão, mas envolve uma complexa integração de mecanismos renais, hormonais e de transporte membranar, particularmente mediados pelas aquaporinas ⁴⁵.

O equilíbrio osmótico depende diretamente da interação entre osmorreceptores localizados no hipotálamo, secreção de hormônio antidiurético (vasopressina) pela neuro-hipófise e ação renal para reabsorção de água nos túbulos coletores ^{43; 46}. Alterações discretas na osmolaridade plasmática, da ordem de 1%, já são capazes de induzir modificações significativas na secreção de vasopressina e na intensidade da sede. Esse ajuste fino é fundamental para a manutenção da composição do meio interno, permitindo que o corpo responda rapidamente a variações na ingestão hídrica ou nas perdas corporais, seja por sudorese, respiração ou eliminação urinária. ⁴³

As aquaporinas desempenham papel crucial nesse processo. Descobertas inicialmente na membrana de eritrócitos, essas proteínas formam canais altamente seletivos para a passagem de água, regulando a movimentação hídrica entre compartimentos intra e extracelulares ⁴⁵. A Aquaporina 2, por exemplo, é regulada diretamente pela vasopressina e controla a reabsorção de água nos ductos coletores renais, ⁴⁷ enquanto a Aquaporina 1 participa da filtração glomerular e da reabsorção proximal ⁴⁸. A compreensão dessas vias moleculares é essencial para entender como a ingestão de água pode provocar respostas rápidas no equilíbrio osmótico e hemodinâmico.

Estudos demonstram que a ingestão de água exerça influência direta sobre o SNA, modulando respostas cardiovasculares e hemodinâmicas ^{49; 50}. Ao ser ingerida, mesmo sem relação com a composição do líquido, ocorre inibição imediata da vasopressina e ativação do sistema nervoso simpático, com elevação rápida dos níveis plasmáticos de norepinefrina ^{51; 52}.

Cabe destacar que a ingestão de água tem sido explorada como ferramenta para elucidar alterações autonômicas e hemodinâmicas, incluindo pressão arterial ⁵¹, frequência cardíaca (FC) ⁵³, resistência vascular periférica ⁵⁴ e, consequentemente, as respostas do sistema nervoso simpático e parassimpático ⁵⁵.

Duas principais vertentes têm sido objeto de estudo para esclarecer os mecanismos envolvidos na modulação do SNA pela ingestão de água: a distensão gástrica ⁵⁶ e a osmolalidade ⁵⁷. Durante a digestão, ocorre aumento do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica. Para evitar queda da pressão arterial após a refeição, é necessário que haja elevação da resistência vascular periférica e, consequentemente, manutenção do débito cardíaco ⁵⁸. Destacam-se os mecanorreceptores gástricos, que, quando ativados pela distensão, promovem aumento da atividade nervosa simpática muscular e da resistência vascular periférica, via fibras aferentes do nervo esplênico ⁵⁹.

Outra hipótese investigada e atualmente a mais aceita, é a influência da osmolalidade plasmática. Após a ingestão de água, ocorre redução da osmolalidade, estimulando osmorreceptores do tipo TRPV4 localizados no fígado e na circulação portal ^{60,61}. No entanto, a totalidade desses receptores bem como os mecanismos de transdução, ainda não estão bem esclarecidos ⁶². Sabe-se que tais receptores podem induzir aumento da atividade nervosa simpática muscular por meio da estimulação da atividade adrenérgica pós-ganglionar ⁵² em resposta a queda da osmolalidade. Esse processo leva ao incremento da atividade barorreflexa ⁶³ com concomitante aumento da atividade vagal contrapondo o estímulo simpático ⁶⁴.

Uma vez que os receptores TRPV4, envolvidos na detecção de alterações da osmolalidade, estão situados na região hepática e na circulação portal, não está claro se as alterações estruturais e funcionais decorrentes da CH poderiam modificar a sensibilidade desses receptores e, consequentemente, a resposta fisiológica à variação da osmolalidade plasmática.

Uma revisão sistemática identificou que a ingestão de água está associada à redução da FC, aumento do componente HF, marcador de modulação vagal e incremento da resistência vascular periférica ⁶⁵. Embora os resultados sobre pressão arterial sejam heterogêneos, o conjunto das evidências sugere que essa intervenção simples pode ser relevante em diferentes contextos clínicos. No cenário esportivo, a hidratação durante e após exercícios intensos acelera a reativação vagal, favorecendo o retorno rápido da VFC aos níveis basais ⁶⁶.

Em indivíduos com falha autonômica, como na atrofia de múltiplos sistemas ou falha autonômica pura, o consumo de aproximadamente 480 ml de água provoca aumento da pressão arterial entre 30 e 37 mm Hg em menos de quinze minutos, com pico por volta de trinta a trinta e cinco minutos, acompanhado de melhora dos sintomas de hipotensão ortostática ^{67; 68}. Esses achados reforçam a relevância clínica desse efeito e sustentam a plausibilidade de que pacientes com CH, frequentemente acometidos por disfunção autonômica, possam também se beneficiar de estratégias semelhantes apesar de não conhecer até o momento, a integridade dos receptores Trpv4 em doentes hepáticos crônicos, com ou sem hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS).

Em pacientes com CH, a disfunção autonômica é altamente prevalente, ocorrendo em 60–70% dos casos e aumentando com a progressão da doença, independente da etiologia ⁶⁹. Essa condição está associada a pior prognóstico, maior risco cardiovascular e aumento da mortalidade ⁷⁰. A VFC é significativamente reduzida nesses pacientes, correlacionando-se com a gravidade segundo o escore Child-Pugh-Turcotte, com presença de disfunção diastólica e com risco de óbito ⁷¹.

Foi demonstrado que parâmetros de VFC diminuídos foram preditores independentes de mortalidade e de disfunção cardíaca, sendo que todos os pacientes que morreram apresentavam o Desvio Padrão dos Intervalos NN (SDNN) menor que 100 ms ⁷⁰. Outros índices espectrais, também foram identificados como preditores independentes de mortalidade ⁷². Quando a análise de VFC convencional é dificultada por arritmias, o Heart Rate Turbulence (HRT) se mostrou um marcador prognóstico robusto, independentemente dos resultados encontrados nos escores MELD e Child-Pugh-Turcotte ⁴⁰. Cabe-se ressaltar que avaliação por meio da HRT é a variação dos intervalos entre batimentos após contrações ventriculares prematuras, caracterizada por aceleração inicial seguida de desaceleração da FC ⁷³, do ponto de vista fisiológico, a HRT reflete a integridade do barorreflexo e da regulação autonômica.

Além dessas técnicas, merece destaque o Teste de Quatro Segundos (T4s), como teste confiável e validado farmacologicamente para avaliação autonômica cardíaca ^{74,75}. O teste baseia-se na análise das respostas cronotrópicas rápidas durante a transição repouso–exercício–repouso, as quais são fortemente dependentes da modulação vagal, conferindo-lhe elevada especificidade para a avaliação parassimpática do SNA, sendo de fácil aplicação, não invasivo e altamente reprodutível. Além disso, estudos avaliaram a associação entre o índice obtido pelo T4s e as medidas consagradas de VFC ^{76; 77}, podendo refletir de maneira sensível a integridade

da modulação vagal sobre o nó sinusal, oferecendo uma alternativa simples e eficaz para investigação clínica da função autonômica.

Embora ainda sejam limitados os ensaios clínicos avaliando diretamente o impacto da ingestão de água sobre o SNA em pacientes com cirrose, já é percebido na literatura, estudo avaliando que esses indivíduos apresentem uma capacidade reduzida de excretar uma carga hídrica aguda, com apenas uma tendência à diminuição nos níveis urinários de aquaporina-2 e vasopressina, acompanhada por menor produção urinária e reduções menos expressivas na osmolalidade urinária em comparação a indivíduos saudáveis ⁷⁸. Esses achados sugerem uma resposta fisiológica atenuada, que pode ter implicações relevantes na regulação autonômica.

Considerando que pacientes com CH frequentemente apresentam redução da atividade vagal e hiperatividade simpática, associadas à vasodilatação esplâncnica e menor SBR ^{79; 80}, é plausível que a ingestão de água possa contribuir para restaurar parcialmente a modulação autonômica e atenuar episódios de hipotensão ortostática ou vasovagal.

A integração dos conhecimentos sobre fisiologia da ingestão de água, mecanismos autonômicos e disfunção cardiovascular na cirrose revela um campo de intervenção clínica promissor. A abordagem não farmacológica por meio de hidratação controlada poderia ser avaliada como estratégia adjuvante para melhorar sintomas e possivelmente prognóstico. Ensaios clínicos futuros devem definir volume, temperatura e frequência ideais de ingestão para otimizar a resposta osmopressora sem sobrecarregar a função renal, frequentemente comprometida nesses pacientes ⁸¹.

Além disso, a combinação da hidratação com outras medidas, como exercícios físicos aeróbios e resistidos, pode potencializar os efeitos sobre a estabilidade hemodinâmica ^{82; 83}. A utilização de marcadores como VFC, HRT e T4s em protocolos de acompanhamento permitiria mensurar de forma objetiva a resposta autonômica e seu impacto na sobrevida.

Assim, a ingestão de água não é apenas um ato essencial para a vida, mas um modulador potencialmente poderoso do SNA. Aplicar esse conhecimento à prática clínica em CH pode representar um avanço simples, porém significativo, no manejo de uma condição de alta morbimortalidade.

1.2.2 - Efeito do Treinamento Físico Aeróbio em Pacientes com CH

Paciente com CH frequentemente apresentam capacidade funcional reduzida, resultante de disfunções cardiorrespiratórias e musculares, especialmente devido à sarcopenia e fadiga crônica ^{84; 85}.

A sarcopenia e a consequente redução da capacidade funcional em pacientes com CH resultam de uma combinação complexa de fatores metabólicos, inflamatórios e hormonais ^{86; 87; 88}. O fígado cirrótico apresenta incapacidade de manter estoques adequados de glicogênio, o que leva esses pacientes a um estado de jejum acelerado, em que a degradação proteica muscular se torna fonte primária de energia poucas horas após a última refeição ⁸⁹. Esse mecanismo promove perda progressiva de massa magra, com destaque para as fibras musculares do tipo II, essenciais para força e resistência ⁹⁰. Além disso, o quadro é agravado por alterações hormonais, como níveis elevados de miostatina ⁹¹, redução de IGF-1 ⁹² e hipogonadismo ⁹³, que reforçam o ambiente catabólico e dificultam a síntese e regeneração muscular. Outro componente relevante é a disfunção mitocondrial nos miócitos, que compromete a produção de ATP, aumenta a fadiga e reduz a eficiência contrátil do músculo ⁹⁴. Em conjunto, esses fatores culminam em perda de massa e função muscular, redução da resistência ao esforço e limitação da capacidade funcional, impactando diretamente a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes.

Desta maneira, um crescente número de estudos, destina-se a observar os efeitos do treinamento físico na melhora da capacidade funcional em pacientes com CH ^{95 96; 97}. Uma meta-análise de oito ensaios clínicos envolvendo 220 pacientes mostrou que programas de exercício físico melhoraram significativamente a capacidade funcional avaliada pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M), com um aumento médio de 68,93 metros quando comparados ao grupo controle ⁹⁸. Além disso, foi observada melhora na espessura da coxa e na redução da fadiga, embora não tenham sido detectadas mudanças significativas no índice de massa corporal, massa de gordura ou qualidade de vida.

Já um estudo de 12 semanas com exercício aeróbio domiciliar moderado, em pacientes com cirrose compensada, mostrou melhora na dimensão da fadiga na qualidade de vida, sem eventos adversos, porém, sem diferenças significativas no teste de caminhada, massa muscular ou rigidez hepática e esplênica ⁹⁵.

Outra análise específica sobre intervenção aeróbia supervisionada por oito semanas demonstrou aumento significativo do Consumo de Oxigênio Pico (VO_2 pico), maior massa muscular e redução da fadiga em pacientes cirróticos. O protocolo consistiu em treinamento aeróbio três vezes por semana em cicloergômetro, com intensidade ajustada entre 60% e 80% do VO_2 pico, garantindo estímulo cardiorrespiratório adequado e progressivo. Cada sessão foi supervisionada por equipe especializada, com monitorização clínica durante todo o programa, o que assegurou a ausência de eventos adversos relevantes. Os pacientes alocados ao grupo controle receberam apenas tratamento habitual, sem prescrição de exercício físico estruturado. Esses achados reforçam que o treinamento aeróbio isolado, em condições seguras e controladas, pode ser capaz de promover ganhos consistentes na aptidão cardiorrespiratória, na composição muscular e na percepção subjetiva de fadiga, parâmetros diretamente associados à melhor qualidade de vida e ao prognóstico clínico ⁹⁷.

Portanto, mesmo com capacidade funcional reduzida, intervenções aeróbias, em especial aquelas combinadas com treinamento resistido, demonstram melhorias robustas na tolerância ao esforço físico, na sarcopenia e nos sintomas de fadiga, com prevalência de segurança registrada.

A tabela 2 abaixo, demonstra o estado da arte sobre as principais recomendações de treinamento físico aeróbio em pacientes com CH, dividido por: frequência, intensidade, tempo e tipo.

Tabela 1: Recomendações de treinamento físico aeróbio para pacientes com CH.

Referências	Protocolo	Frequência (F)	Intensidade (I)	Tempo (T)	Tipo (T)
Zenith L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014	Supervisionado	3–5 vezes por semana	Moderada (60–70% $\text{FC}_{\text{máx}}$ ou Borg 12–14)	30–45 min/sessão	Caminhada em esteira ou cicloergômetro
Uojima H, et al. BMC Gastroenterol. 2022	Domiciliar (home-based)	≥ 4 vezes por semana	Moderada, monitorada por FC (relógio/monitor) ou Borg	40 min/sessão	Caminhada livre ou pedalada contínua
Sirisunhirun P, et al. BMC Gastroenterol. 2022	Domiciliar (Home-base) 12 semanas	4 vezes por semana	Moderada, caminhada rápida ou pedalada contínua	40–50 min/sessão	Exercício domiciliar estruturado

Román E, et al. Plos One 2016	Supervisionado	3 vezes por semana	Moderada, ajustada por teste cardiopulmonar	12 semanas	Programa combinado com caminhada e bicicleta ergométrica
Kruger et al. Sci Rep. 2018	Domiciliar Home-based	≥3 vezes por semana	Moderada, autogerida	12 semanas	Caminhada livre ou bicicleta estacionária

Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

De modo geral, os estudos inseridos na tabela, demonstram que o treinamento físico aeróbio, seja supervisionado em ambiente clínico ou realizado em casa (home-based), pode ser seguro e promove benefícios funcionais relevantes em pacientes com CH.

O estudo conduzido por Zenith et al. (2014) ⁹⁷, mostrou que oito semanas de treinamento aeróbio supervisionado em cicloergômetro, três vezes por semana a 60–80% do VO₂ pico, resultou em aumento significativo da capacidade cardiorrespiratória, ganho de massa muscular e redução da fadiga, quando comparado ao grupo controle em tratamento habitual. De forma semelhante, Román et al. ⁹⁶, verificaram que um programa supervisionado de 12 semanas não apenas melhorou a capacidade funcional, mas promoveu alterações favoráveis na composição corporal e reduziu o risco de quedas avaliados pelo *Timed Up & Go test*, reforçando o papel do exercício como estratégia de prevenção de complicações.

No contexto domiciliar, Sirisunhirun et al. (2022) ⁹⁵, observaram que 12 semanas de treinamento físico aeróbio domiciliar realizado quatro vezes por semana durante 40 a 50 minutos, aumentaram a capacidade aeróbia e atenuaram sintomas de fadiga, além de mostrarem tendência de benefício na rigidez hepática e esplênica, sem relatos de eventos adversos. Em consonância, foi verificado que o treinamento domiciliar pode melhorar a capacidade funcional, mas ressaltou que a magnitude do efeito depende diretamente da adesão do paciente ao programa, evidenciando a necessidade de estratégias para manter engajamento a longo prazo ⁹⁹.

De forma geral, a literatura analisada converge na constatação de que o treinamento aeróbio pode ser eficaz para melhorar capacidade funcional e sintomas relacionados à fadiga, apresentando um perfil de segurança favorável em indivíduos com cirrose compensada. Contudo, persistem desafios como a adesão a programas domiciliares, a determinação da

intensidade ideal e a avaliação da segurança em pacientes com cirrose descompensada ou complicações avançadas, o que abre espaço para futuras pesquisas.

1.2.3 Efeito do Treinamento Físico Resistido ou Combinado em Pacientes com CH

Ensaio clínico recente reforça o papel do treinamento resistido e da combinação com modalidades aeróbias na redução de complicações clínicas relevantes em pacientes com cirrose^{95; 100}. A prática regular está associada à diminuição de eventos como descompensação hepática, episódios de encefalopatia, necessidade de transplante e até mortalidade, quando comparado ao grupo controle^{101; 102}. Além disso, há evidência consistente de melhora significativa da força muscular, massa magra e desempenho funcional como no teste de caminhada de 6 minutos¹⁰⁰, com perfil de segurança aceitável mesmo em pacientes com classificação Child-Pugh-Turcotte B/C, desde que acompanhados por profissionais capacitados¹⁰².

É observado na literatura, que a prescrição estruturada de exercícios em cirróticos somada à intervenção nutricional com sessões semanais de 60 minutos, incluindo aquecimento, exercício físico aeróbio e resistido com intensidade ajustada pela escala de Borg, demonstrou aumento mensurável da força muscular e redução da sarcopenia¹⁰³, condição altamente prevalente e associada a pior prognóstico nesse grupo¹⁰⁴. Importante ressaltar que nenhum episódio de descompensação clínica ocorreu durante a associação dos exercícios resistidos com exercícios aeróbios, reforçando o perfil de segurança da estratégia mesmo em pacientes com cirrose e sobrepeso/obesidade¹⁰³.

Em um ensaio clínico¹⁰⁵, foram avaliados os efeitos do treinamento físico aeróbio e resistido em pacientes com cirrose hepática, utilizando como parâmetro principal a variação do gradiente de pressão venosa hepática, considerado o padrão-ouro para estimar a hipertensão portal. Os participantes foram submetidos a um programa supervisionado de treinamento físico, com ênfase em exercícios de intensidade moderada.

Os resultados demonstraram que o exercício físico foi seguro e bem tolerado, não havendo relato de descompensações clínicas significativas durante o protocolo. Além disso, observou-se uma redução aguda do gradiente de pressão venosa hepática após as sessões, sugerindo um efeito benéfico na diminuição da hipertensão portal. Essa resposta fisiológica foi acompanhada por melhora na capacidade funcional e aumento da tolerância ao esforço,

indicando que a prática regular de exercício físico pode contribuir para a modulação hemodinâmica em pacientes com cirrose ¹⁰⁵.

Embora o estudo tenha sido realizado em uma amostra pequena, seus achados reforçam a hipótese de que o exercício físico pode atuar como estratégia não farmacológica adjuvante no manejo da hipertensão portal, além de promover benefícios adicionais, como melhora da aptidão cardiorrespiratória e da qualidade de vida. Os autores destacam a necessidade de ensaios clínicos maiores para confirmar esses resultados preliminares e definir protocolos padronizados de prescrição de exercícios nessa população ¹⁰⁵.

Em consonância com esses resultados, também foi demonstrado que o treinamento resistido, gerou ganhos expressivos na hipertrofia e na força muscular, revertendo parcialmente a fragilidade muscular, muito presente nos pacientes com cirrose hepática e refletindo em incremento da qualidade de vida. ¹⁰⁰

De forma complementar, evidências robustas sustentam a efetividade de programas domiciliares supervisionados. O protocolo *STRIVE* ¹⁰⁶, demonstrou que, mesmo fora do ambiente hospitalar, protocolos bem estruturados de exercício resistido são capazes de promover ganhos significativos na capacidade funcional, aumentar a adesão terapêutica e melhorar a qualidade de vida, sem elevação expressiva no risco de complicações. Esses achados reforçam a noção de que a reabilitação física não precisa se restringir ao ambiente clínico-hospitalar, podendo ser expandida para o contexto domiciliar com segurança e eficácia.

Além disso, programas de treinamento físico supervisionado em pacientes com doença hepática avançada têm mostrado benefícios na preservação da massa muscular, melhora da tolerância ao esforço e redução da fadiga ^{97, 107}. Cabe destacar que a implementação de protocolos domiciliares pode aumentar a acessibilidade e reduzir barreiras logísticas relacionadas ao deslocamento, um fator crítico para populações com limitação funcional ¹⁰³. Portanto, a literatura indica que intervenções bem delineadas no domicílio representam uma alternativa viável e segura, que amplia o alcance das estratégias terapêuticas tradicionais, favorecendo desfechos clínicos e qualidade de vida.

Essas adaptações físicas repercutem além da esfera muscular. O fortalecimento da musculatura esquelética e a melhoria funcional promovem ajustes fisiológicos que podem favorecer a modulação autonômica, reduzindo a hiperatividade simpática e aumentando o tônus

vagal, o que resulta em um perfil cardiovascular mais estável e equilibrado.¹⁰⁸ Essas modificações refletem-se em ganhos indiretos na variabilidade autonômica, como na VFC, com potencial impacto na redução de eventos adversos sistêmicos, especialmente em pacientes com cirrose fragilizados e com risco elevado de complicações cardiovasculares¹⁰⁹.

Em síntese, o corpo de evidências aponta que o treinamento físico resistido, isolado ou combinado, deve ser considerado uma estratégia terapêutica adjuvante essencial na reabilitação e no manejo global de pacientes com cirrose hepática. A tabela 3 abaixo, demonstra o estado da arte sobre as principais recomendações de treinamento resistidos e/ou aeróbios em pacientes com CH, divididas por: frequência, intensidade, tempo e tipo.

Tabela 2: Recomendações de treinamento resistido e/ou aeróbio para pacientes com CH

Referências	Protocolo	Frequência (F)	Intensidade (I)	Tempo (T)	Tipo (T)
Zenith L, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014	Supervisionado	2–3 vezes por semana	Moderada (50–70% de 1RM ou Borg 12–14)	30–40 min/sessão	Exercícios resistidos em aparelhos, pesos livres e funcionais (Membros Inferiores e Superiores)
Berzigotti A, et al. Hepatology. 2016	Supervisionado (ambulatorial)	2–3 vezes por semana	Moderada, com progressão gradual (2–10% carga)	30 min/sessão	Treino multicomponente: agachamento, supino, remada, leg press
Aamann P, et al. J Hepatol. 2020	Supervisionado (hospitalar)	3 vezes por semana	Moderada a alta (60–80% de 1RM, progressiva)	12 semanas; ~45 min/sessão	Treinamento resistido estruturado em aparelhos, priorizando grandes grupos musculares
Lai JC et al. Am J Gastroenterol 2021	Domiciliar supervisionado a distância	3 vezes por semana	Moderada (uso de faixas elásticas e autocarga, Borg 12–13)	20–30 min/sessão	Exercícios resistidos funcionais domiciliares, com elásticos e peso corporal

Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

O treinamento físico em pacientes com CH é um tema emergente na hepatologia, trazendo benefícios significativos como já demonstrados para a capacidade funcional ¹¹⁰, composição corporal ¹¹¹ e qualidade de vida ⁹⁵. A literatura mais recente tem mostrado que, embora estudos iniciais tenham associado o exercício a aumento agudo do gradiente de pressão venosa hepática ¹¹², evidências posteriores indicam que o treinamento físico pode reduzir esse gradiente, tornando-se uma intervenção segura e eficaz ^{103;105}.

Antes da prescrição de exercícios, é fundamental uma avaliação clínica detalhada, considerando riscos cardiovasculares, metabólicos, renais ¹¹³ e complicações específicas da cirrose que podem limitar o exercício, como: ascite, hipertensão portopulmonar e síndrome hepatopulmonar ¹¹⁴. A estrutura das sessões de exercício pode seguir o modelo proposto pelo *American College of Sports Medicine* ¹¹³, embora essas recomendações não sejam específicas para essa população. As sessões podem conter: aquecimento (5-10 min), fase principal ou de condicionamento (20-60 min) e resfriamento/alongamento (10 min). Recomenda-se a prática de exercícios aeróbicos de intensidade leve a moderada (30-60% da FC de reserva ou Escala de Borg 10-14), com frequência de cinco vezes por semana, totalizando pelo menos 150 minutos semanais. Os exercícios devem envolver grandes grupos musculares, como caminhada, cicloergometria ou natação ¹¹⁴. A monitorização deve ser contínua, seja por FC, percepção subjetiva de esforço ou pelo uso de podômetros/acelerômetros. O número de passos pode ser utilizado como parâmetro prático de prescrição e comparação, sendo um valor entre 4.000 a 18.000 passos/dia equivalente ao número de passos de um adulto saudável ¹¹⁵.

O TC6M e o teste cardiopulmonar em cicloergômetro são métodos eficazes para avaliar resistência e capacidade funcional ^{116, 97}. A associação de exercício com terapia nutricional pode potencializar benefícios. Recomenda-se ingestão proteica entre 1,2–1,5 g/kg de peso/dia, para prevenir a sarcopenia ajustada ao estado nutricional dos pacientes com CH ¹¹⁷. A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada mostrou benefícios na massa muscular, na resistência à insulina e na qualidade de vida ^{118, 119}. Além disso, a alimentação noturna rica em proteínas e carboidratos complexos ajuda a reduzir o catabolismo e melhora parâmetros nutricionais ¹¹⁸.

Em síntese, o treinamento físico deve ser prescrito de forma individualizada e monitorada em pacientes com cirrose, trazendo benefícios na função cardiopulmonar, metabolismo e qualidade de vida. Sua associação com intervenção nutricional adequada representa uma estratégia fundamental para otimizar o cuidado clínico e preparar pacientes para intervenções mais invasivas, como o transplante hepático, quando necessário.

Considerando a importância de verificar a influência de estratégias sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) em pacientes com CH, ainda persiste uma lacuna na literatura acerca da resposta vagal cardíaca após a ingestão de água nesses pacientes. Considerando que os receptores TRPV4, sensíveis a variações da osmolalidade plasmática, estão localizados predominantemente na região hepática e na circulação portal, não está esclarecido se as alterações estruturais e funcionais decorrentes da CH poderiam modificar a sensibilidade desses receptores e, conseqüentemente, a resposta fisiológica à variação da osmolalidade. Além disso, observa-se uma carência de revisões sistemáticas recentes que esclareçam o estado da arte sobre os efeitos isolados ou combinados do treinamento físico resistido e/ou aeróbico em variáveis funcionais, antropométricas e de qualidade de vida em pacientes com CH.

2 OBJETIVOS

Os objetivos da presente tese estão apresentados a seguir.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito agudo de ingestão de água e o efeito do treinamento físico em pacientes com CH.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as respostas do Índice Vagal Cardíaco (IVC) e da FC após ingestão de água em pacientes com CH com e sem HPCS. (Estudo 1)

Avaliar por meio de uma revisão sistemática, os efeitos do treinamento físico resistido e/ou aeróbico, em relação a variáveis funcionais, antropométricas e qualidade de vida em pacientes com CH. (Estudo 2)

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE ESTUDO 1

Pacientes com CH com HPCS irão apresentar menor IVC e maior FC em comparação aos pacientes com CH sem HPCS, após a ingestão de água.

3.2 HIPÓTESE ESTUDO 2

O treinamento físico resistido e/ou aeróbico, irão melhorar variáveis funcionais, antropométricas e qualidade de vida em pacientes com CH.

4 MÉTODOS ARTIGO 1

Os Métodos desenvolvidos especificamente para o artigo 1 estão apresentados a seguir:

4.1 DESENHO DE ESTUDO

O estudo original (Estudo 1), teve natureza Quase Experimental sendo a tipologia um Ensaio Clínico. A amostra foi recrutada de pacientes consultados no Ambulatório de Hepatologia e Gastroenterologia, do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Juiz de Fora. A coleta de dados foi realizada de janeiro de 2023 a março de 2024. Os pacientes foram acompanhados após a consulta médica e foram encaminhados ao laboratório de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx).

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, CAAE: 62719222.7.0000.5133, conforme resolução 466/12, bem como registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (REBEC: RBR-10b6jdy3).

4.2 AMOSTRA

Foram avaliados 37 pacientes com diagnóstico de CH com idade acima de 18 anos de ambos os sexos. Os pacientes deveriam ter FC em ritmo sinusal. Para a severidade da CH foi utilizada a classificação Child-Pugh-Turcotte e MELD considerando exames laboratoriais e clínicos de no máximo 12 meses antes da execução do presente protocolo experimental. Foram excluídos pacientes com limitação musculoesquelética que pudesse interferir nos procedimentos experimentais, portadores de marca-passo cardíaco, hiponatremia com valores inferiores a 130 mEq/L e encefalopatia com grau igual ou superior a 2. Após a realização da anamnese foi realizado exame clínico e físico, com ênfase em sinais e sintomas cardiorrespiratórios ou autonômicos anormais, sendo avaliados os sinais vitais e o ritmo cardíaco pelo eletrocardiograma. Além disso, os medicamentos utilizados, dados laboratoriais e exames de imagem, que confirmassem o diagnóstico de CH, assim como a presença ou não de HPCS foram observados nos prontuários dos pacientes. O diagnóstico de HPCS foi estabelecido na presença de manifestações clínicas como sangramento por ruptura de varizes esofagogástricas (VEG) ou ascite e/ou evidência endoscópica de VEG ou ultrassonográfica de

esplenomegalia (extensão longitudinal do baço superior a 13 cm), diâmetro da veia porta superior a 12 mm ou identificação de shunts portosistêmicos. Testes não invasivos como a elastografia hepática e número de plaquetas associados as manifestações clínicas previamente citadas auxiliaram na classificação de HPCS. Assim, se o paciente apresentasse: medida da rigidez hepática por elastografia hepática superior a 25 Kpa; elastografia hepática entre 20Kpa e 25 Kpa com contagem de plaquetas inferior a 150.000; elastografia hepática entre 15 Kpa e 20 Kpa com contagem de plaquetas inferior a 110.000 associadas as manifestações clínicas como VEG, ascite, esplenomegalia, diâmetro da veia porta superior a 12 mm e/ou identificação de shunts portosistêmicos a HPCS era considerada ¹²⁰.

Para participar da pesquisa, todos os voluntários leram, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

4.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Inicialmente foi realizada uma anamnese com os voluntários e em seguida realizaram exame físico direcionado (Apêndice 2).

Antes do procedimento de coleta de dados, os participantes não poderiam ter realizado: exercício físico intenso, ingestão de álcool, cafeína e ingerir alimentos líquidos ou sólidos duas horas antes do procedimento experimental. Cabe ressaltar, que foi orientado aos participantes que esvaziassem a bexiga imediatamente antes dos procedimentos experimentais.

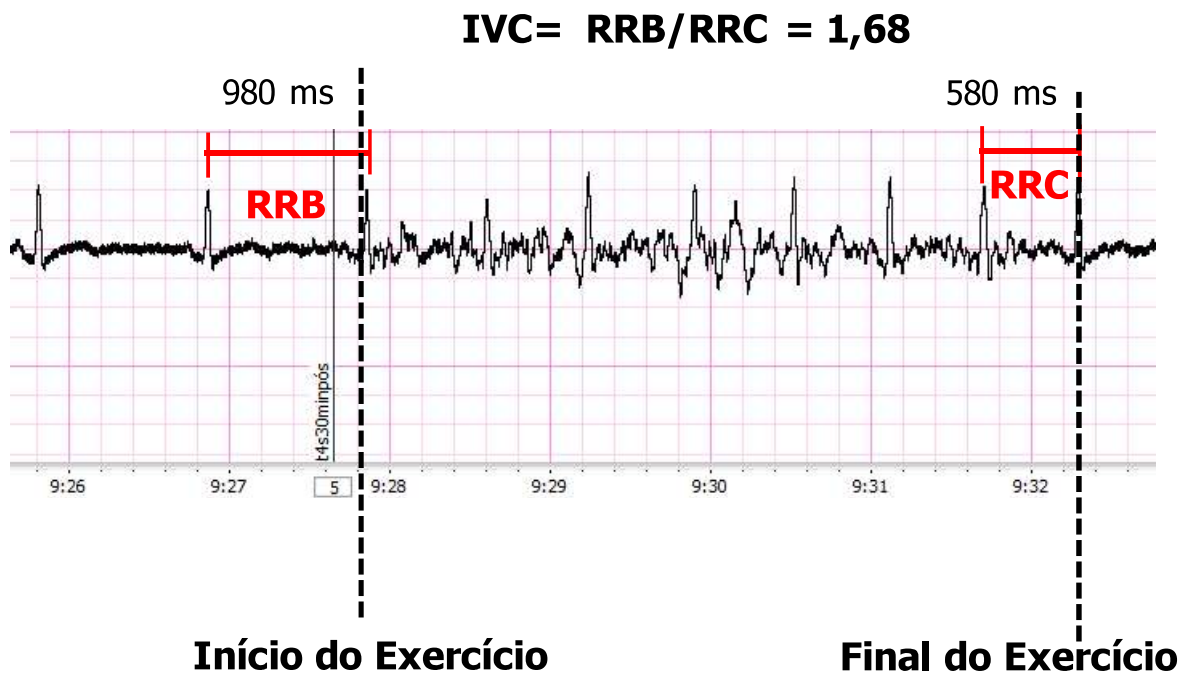
Em seguida, aferimos a massa corporal e a altura dos pacientes por meio de uma balança com estadiômetro acoplado modelo PL 200 (Filizola, Brasil) com precisão de 0,05 kg e 0,005 m, respectivamente. Eletrodos descartáveis foram afixados no tórax de cada indivíduo em uma única derivação CC5 ou CM5 para a obtenção do traçado eletrocardiográfico. Após este processo, os pacientes se sentaram confortavelmente em cicloergômetro da marca Kikos Kv9.5Ix por 10 minutos antes de realizarem o T4s para quantificar o IVC.

4.4 AVALIAÇÃO DO IVC PELO T4S

O T4s é um teste simples, confiável ¹²¹ e farmacologicamente validado que se propõe a avaliar separadamente a integridade do ramo parassimpático do SNA para avaliação do IVC. ^{74,75}. O T4s requer que os participantes pedalem o mais rápido possível em um cicloergômetro sem carga do 5º ao 9º segundo de uma apnéia inspiratória máxima de 12 segundos. Para a manobra, foram dados quatro comandos verbais das ações a serem realizadas sucessivamente a

cada quatro segundos: a) inspiração máxima e rápida, principalmente pela boca; b) pedalar o mais rápido possível; c) parar abruptamente; e d) expiração normal. Para a determinação do IVC, são identificados no traçado eletrocardiográfico o intervalo RR imediatamente antes ou o primeiro do exercício, aquele que for mais longo, denominado (RRB), e o mais curto durante o exercício, geralmente o último, denominado (RRC). O quociente ou a razão entre esses dois intervalos (RRB/RRC) indica o IVC, um índice adimensional, no T4s. Conforme figura 1:

Figura 1: Identificação e medição dos intervalos de cálculo do RRB, RRC e IVC



A figura 2 demonstra o momento da coleta de dados em que o T4s foi realizado na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx) no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora em um cicloergômetro sem carga.

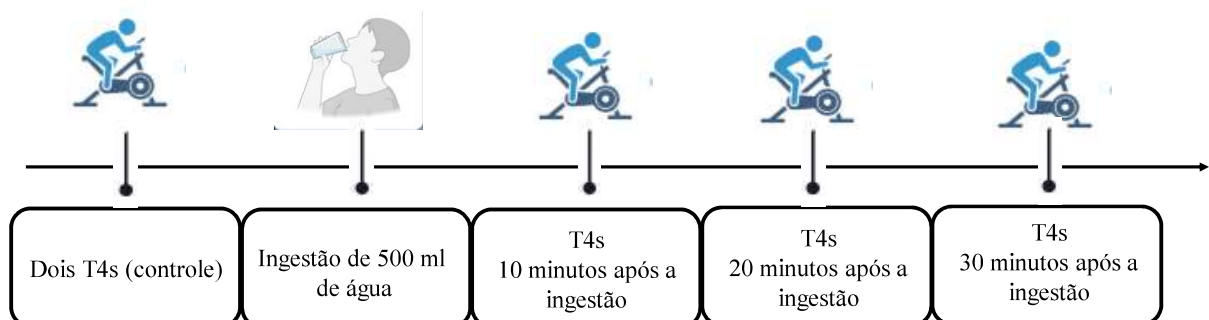
Figura 2: Momento da mensuração do IVC através do T4s em um cicloergômetro.



4.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Após a execução de dois T4s (controle) com intervalo de cinco minutos entre os testes, os participantes imediatamente ingeriram 500 ml de água, da marca Crystal em temperatura ambiente, e em seguida, realizaram o T4s após 10, 20 e 30 minutos após a ingestão de água (Figura 3).

Figura 3: Procedimento Experimental antes e após a ingestão de 500 ml de água.



O traçado eletrocardiográfico para registro dos intervalos RR para posterior cálculo do IVC, bem como para obtenção da FC em todos os momentos supracitados, foi adquirido pelo conversor de sinais biológicos Powerlab (4/25T; ADInstruments, Austrália) com resolução de 1 ms e com frequência de amostragem de coleta do sinal biológico de 500 Hz, conforme (Figura 4). Os dados foram analisados através do LabChart 8 (ADInstruments).

Figura 4: Equipamento de aquisição de sinais biológicos Powerlab (4/25T; ADInstruments, Austrália).



4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) quando distribuídos normalmente, e como mediana com intervalo interquartil (IIQ) quando não distribuídos normalmente. Os testes de Shapiro-Wilk e Mauchly foram usados para testar a normalidade e a esfericidade dos dados, respectivamente. A análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas unidirecional foi usada para comparar os valores de IVC e FC antes e depois da ingestão de água. A ANOVA de medidas repetidas bidirecional foi usada para comparar esses valores entre os grupos com e sem HPCS. O teste t independente foi usado para comparar dados demográficos e clínicos, como idade, massa corporal, índice de massa corporal (IMC) e pontuação MELD entre os grupos. A significância estatística foi estabelecida em $p \leq 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o SPSS Statistics para Windows versão 27 (IBM Brasil, Rio de Janeiro, Brasil).

5 ARTIGO 1

Artigo original formatado e com intenção de submissão ao periódico: São Paulo Medical Journal.

Fator de Impacto: 1.3; Qualis (área 21): A4

Effect of water intake on the cardiac vagal index in patients with liver cirrhosis

Thiago Casali Rocha¹; Maria Clara Giacomini¹; Tuany Mageste Limongi Zamperlin¹; Fábio Heleno Lima de Pace²; Helena Maria Giordano²; Mateus Camaroti Laterza¹; Daniel Godoy Martinez¹

¹Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, University Hospital and Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

²Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Juiz de Fora, University of Juiz de Fora School of Medicine, Minas Gerais, Brazil

Corresponding author: Thiago Casali Rocha. Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, University Hospital and Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG. 36036-900 e-mail: thiago.casali@outlook.com

ORCID: 0000-0003-1658-9713

Abstract

Background: Water intake modulates the autonomic nervous system in healthy individuals. However, the effect of water intake on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis, with or without clinically significant portal hypertension, remains unclear. This study aimed to assess the effect of water intake on the cardiac vagal index and heart rate in patients with liver cirrhosis and to evaluate the influence of clinically significant portal hypertension on these parameters.

Methods: Thirty-seven patients with liver cirrhosis (mean age 64.14 ± 8.36 years, Child–Pugh classes A and B) were enrolled. Clinically significant portal hypertension was defined according to Baveno VII criteria. The cardiac vagal index was measured using the four-second exercise test at baseline and at 10, 20, and 30 minutes after ingesting 500 ml of water.

Results: A significant increase in the cardiac vagal index was observed at 10, 20, and 30 minutes post-water ingestion compared to baseline (1.24 ± 0.17 , 1.25 ± 0.16 , 1.25 ± 0.16 vs 1.19 ± 0.15 , respectively; $p=0.021$, 0.022 , 0.037). Concurrently, heart rate decreased significantly at these time points (76 ± 14 , 74 ± 13 , 73 ± 13 vs 77 ± 14 , respectively; $p=0.021$, <0.001 , <0.001). Similar increases in the cardiac vagal index ($p=0.010$ and $p=0.076$) and decreases in heart rate ($p<0.001$ and $p=0.631$) were observed in patients with and without clinically significant portal hypertension, respectively.

Conclusions: Patients with liver cirrhosis exhibited an increased cardiac vagal index and a decreased heart rate following water ingestion. The presence of clinically significant portal hypertension did not significantly influence these physiological responses.

Trial registration: This study was prospectively registered with the Brazilian Clinical Trial Registry (ReBEC: RBR-10b6jdy3) on October 2, 2023.

Keywords: Liver Cirrhosis, Drinking, Parasympathetic Nervous System, Heart Rate, Exercise

Background

The autonomic nervous system (ANS) has been extensively studied because of its strong association with sudden death (1-3). Alterations in parasympathetic function are linked to cardiovascular mortality (4) and can be indirectly assessed through heart rate variability (HRV) and the four-second exercise test (4sET) (5, 6). Various factors such as manual techniques (7), respiratory patterns (8), and water intake (9) influence cardiac vagal index (CVI). Water intake has been shown to modulate autonomic function, with changes reported after ingestion of 250 or 500 ml of water (10). Moreover, the water temperature directly affects modulation (11). Healthy individuals who consumed 500 ml of water post-exercise exhibited increased cardiac vagal activation, as measured by 4sET (12). This phenomenon may be explained by osmolality theory, which involves the stimulation of Trpv4 receptors in the liver and portal circulation, leading to sympathetic activation of muscle tissues and increased baroreflex activity. A subsequent increase in parasympathetic activity may counteract these sympathetic effects (13, 14). However, the integrity of Trpv4 receptors in patients with chronic liver diseases such as liver cirrhosis (LC), with or without clinically significant portal hypertension (CSPH), remains unclear. It should also be noted that many patients diagnosed with LC use beta-blockers to prevent disease-related complications (15), which in turn may affect baroreflex sensitivity and induce changes in autonomic modulation (16). Therefore, investigating the effects of water ingestion in these patients could aid clinical management, given that LC progression is associated with ANS impairment (17), reduced cardiac vagal activity, electrophysiological changes (18), increased cardiac output driven by sympathetic activation, and elevated circulating catecholamines (19). Thus, this study aimed to evaluate the CVI and heart rate (HR) responses to water ingestion in patients with LC and to compare these responses between patients with and without CSPH.

Methods

Thirty-seven patients (aged > 18 years, of both sexes) diagnosed with LC were evaluated. All patients were in sinus rhythm. The severity of LC was assessed using the Child–Pugh and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) classifications based on laboratory and clinical examinations from a maximum of 12 months prior to the experimental protocol. The exclusion criteria included musculoskeletal limitations that could interfere with the experimental procedures, cardiac pacemakers, hyponatremia (serum sodium level < 130 mEq/L), and encephalopathy (grade 2 or higher). After anamnesis, a clinical and physical examination was performed, focusing on abnormal cardiorespiratory or autonomic signs and symptoms. Vital signs, including heart rhythm, were assessed using electrocardiography. Medications, laboratory data, and imaging examinations used to confirm the diagnosis of LC, along with the presence or absence of CSPH, were reviewed in the patients' medical records. CSPH was diagnosed based on clinical manifestations such as bleeding from ruptured esophagogastric varices (EGV) or ascites, and/or endoscopic evidence of EGV, or ultrasound findings of splenomegaly (longitudinal extension of the spleen > 13 cm), portal vein diameter > 12 mm, or the presence of portosystemic shunts. Noninvasive tests, such as liver elastography and platelet count, together with the previously mentioned clinical manifestations, contributed to the classification of HPCS. Thus, if the patient presented a liver stiffness measurement by hepatic elastography greater than 25 kPa, liver elastography between 20 and 25 kPa with a platelet count less than 150,000, or liver elastography between 15 and 20 kPa with a platelet count less than 110,000 associated with clinical manifestations such as EGV, ascites, splenomegaly, portal vein diameter greater than 12 mm, and/or the identification of portosystemic shunts, HPCS was considered. (20) All participants were informed of the study protocol and provided written informed consent. The study was approved by the institutional research committee (CAAE: 62719222.7.0000.5133, in accordance with Resolution 466/12) and was prospectively

registered in the Brazilian Clinical Trial Registry (REBEC: RBR-10b6jdy3). Before data collection, participants were instructed to refrain from intense physical exercise, alcohol or caffeine, and the ingestion of liquid or solid food for two hours prior to the experimental procedure. They were also asked to empty their bladders immediately before the procedure. The patients' weight and height were measured using a scale with an attached stadiometer (PL 200, Filizola, São Paulo, Brazil), with a precision of 0.05 kg and 0.005 m, respectively. Disposable electrodes were placed on each participant's chest in a single CC5 or CM5 lead configuration to obtain the electrocardiogram (ECG). Participants then sat comfortably on a Kikos Kv9.5Ix cycle ergometer for 10 minutes before performing the 4sET to quantify the CVI. The 4sET is a simple and reliable (6, 21) test, with pharmacological validation demonstrated through the use of atropine and propranolol, which supports its ability to isolate the parasympathetic response of the ANS to assess CVI (6, 22). The rapid HR transients observed during rest–exercise–rest transitions are strongly dependent on vagal modulation, further supporting the specificity of the test for parasympathetic assessment (23). Its reliability and reproducibility have been demonstrated in both experimental and clinical settings, supporting its application in diverse populations (6, 21).

The 4sET required participants to pedal as fast as possible on an unloaded cycle ergometer from the 5th to 9th second of a 12-second maximum inspiratory apnea. For the maneuver, four verbal commands were given for the actions to be performed successively every four seconds: a) maximum and rapid inspiration, mainly through the mouth, b) pedaling as fast as possible, c) stopping abruptly, and d) normal expiration. To determine the CVI, the longest RR interval immediately before or during the first exercise (RRB) and the shortest interval during the exercise, usually the last one (RRC), are identified by electrocardiographic tracing. The quotient or ratio of these two intervals (RRB/RRC) indicates the CVI, which is a dimensionless 4sET index. Notably, participants performed two attempts to determine the CVI to ensure

measurement stability, and the highest value obtained was used for analysis.

After performing the 4sET (control), the participants immediately ingested 500 ml of crystal brand water at room temperature (20 e 25°C) and then performed the 4sET 10, 20, and 30 minutes post-ingestion.

Electrocardiographic tracings for the RR intervals were recorded to calculate the CVI and HR at each time point using the PowerLab biological signal converter (4/25T; AD Instruments, Bella Vista, Australia) with a 1 ms resolution and sampling frequency for collecting the biological signal at 500 Hz. The data were analyzed using LabChart 8 (AD Instruments).

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) when normally distributed, and as median with interquartile range (IQR) when not normally distributed. The Shapiro–Wilk and Mauchly tests were used to test the normality and sphericity of the data, respectively. One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare the CVI and HR values before and after water intake. Two-way repeated-measures ANOVA was used to compare these values between groups with and without CSPH. An independent t-test was used to compare demographic and clinical data such as age, weight, BMI, and MELD score between groups. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. All analyses were performed using SPSS Statistics for Windows version 27 (IBM Brazil, Rio de Janeiro, Brazil).

Results

The descriptive characteristics of the sample are presented in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics of the participants (n=37).

Variables	Values
Age (years)	64.14 ± 8.36 (45 e 79)
Sex:	
Male (e/%)	22/ 69.45%
Female	15/ 40.54%
Body mass (kg)	79,31 ± 20.62 (50.7 e 139)
Height (m)	1,63 ± 0.08 (1,44 e 1.82)
BMI (kg/m ²)	29.66 ± 6.52 (19.3 e 48.6)
SBP (mmHg)	129.97 ± 15.06 (110 e 160)
DBP (mmHg)	80.18 ± 10.47 (60 e 100)
MAP (mmHg)	92.21 ± 13.12 (62 e 120)
HR (bpm)	70.72 ± 11.00 (48 e 91)

Mean ± standard deviation (minimum and maximum); BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate.

The clinical and laboratory findings are summarized in Table 2.

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the sample (n=37).

Variable	Values
Albumin (g/dL)	4.38 ± 0.47 (3.20 - 5.80)
Total Bilirubin (mg/dL)	1.00 (0.5 – 1.47)
Direct Bilirubin (mg/dL)	0.2 (0.14 – 0.43)
INR	1.11 (1.02 – 1.215)
Creatinine (mg/dL)	0.8 (0.7 – 1.05)
Sodium (mEq/L)	140.3 ± 4.2 (130 - 149)
Platelets (µl)	124.014± 41.000 (41.000 - 222.000)
MELD	9 (8 - 12)
Child-Pugh-Turcotte (n/%)	32/ 86.48% A5 / 3/ 8.10% A6 / 1/ 2.7% B7 / 1/ 2.7% B8
Elastography (kPa)	12.50 (7.32 – 18.35)
Stigmata (n/%)	24/ 64.86%
Use of beta-blockers (n/%)	25/ 67.56%
Absence of encephalopathy (n/%)	37/ 100.00%
Use of TIPS (n/%)	2/ 5.40%
Absence of HCC (n/%)	35/ 94.59%
Presence of CSPH (n/%)	25/ 67.56%
Sedentary lifestyle (n/%)	27/ 72.97%
Cardiovascular medications	
Calcium channel blockers (n/%)	5/ 13.5%
ACE inhibitors (n/%)	7/18.9%
Diuretics (n/%)	5/13.5%
Beta-blockers	25/ 67.56%

Mean ± standard deviation (minimum - maximum); IQR: median interquartile range; INR: international normalized ratio; TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt; HCC: hepatocellular carcinoma; CSPH: clinically significant portal hypertension; ACE: angiotensin-converting enzyme; MELD: model for end-stage liver disease.

We observed a significant increase in CVI diameter after water ingestion in patients with cirrhosis ($p=0.003$ and $h^2p=0.119$; Figure 1A). Additionally, a reduction in HR was observed at all evaluated time points after water ingestion in patients with cirrhosis ($p<0.001$ and $h^2p=0.504$) (Figure 1B).

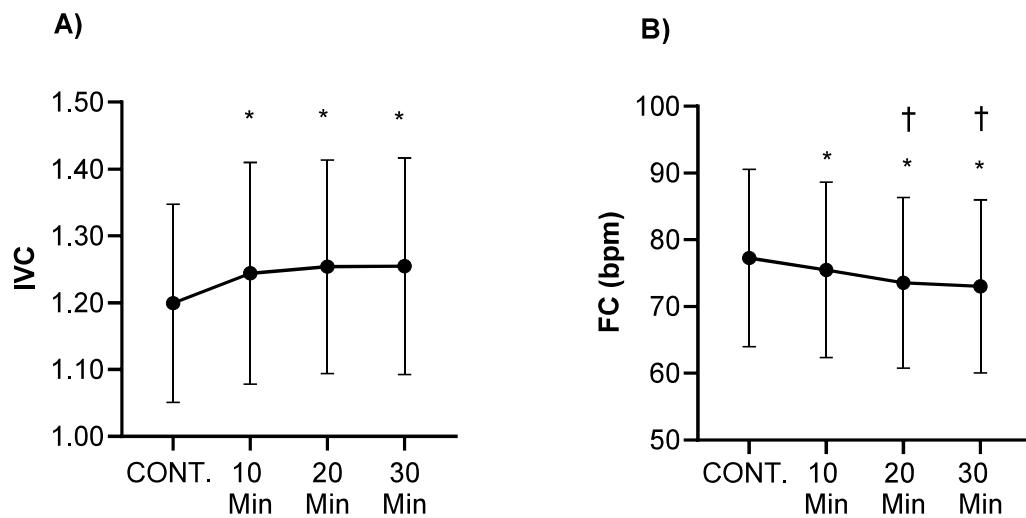


Figure 1. Response of cardiac vagal index (A) and heart rate (B) after ingestion of 500 ml of water in patients with cirrhosis ($n = 37$). CVI= cardiac vagal index; HR = heart rate; CONT = control; Min = minutes. $*$ = $p<0,05$ vs Control; $†$ = $p<0,05$ vs. 10 min.

Age, body mass index, height, and MELD classification were similar between patients with cirrhosis with and without CSPH. The CVI diameter increased similarly in both groups 20 minutes after water ingestion (p time=0.010; p group=0.076; p interaction=0.926; Figure 2A). Additionally, a decrease in HR after water ingestion was observed in both groups; however, the differences were not statistically significant (p time <0.001 , p group =0.631, and p interaction = 0.166, Figure 2B).

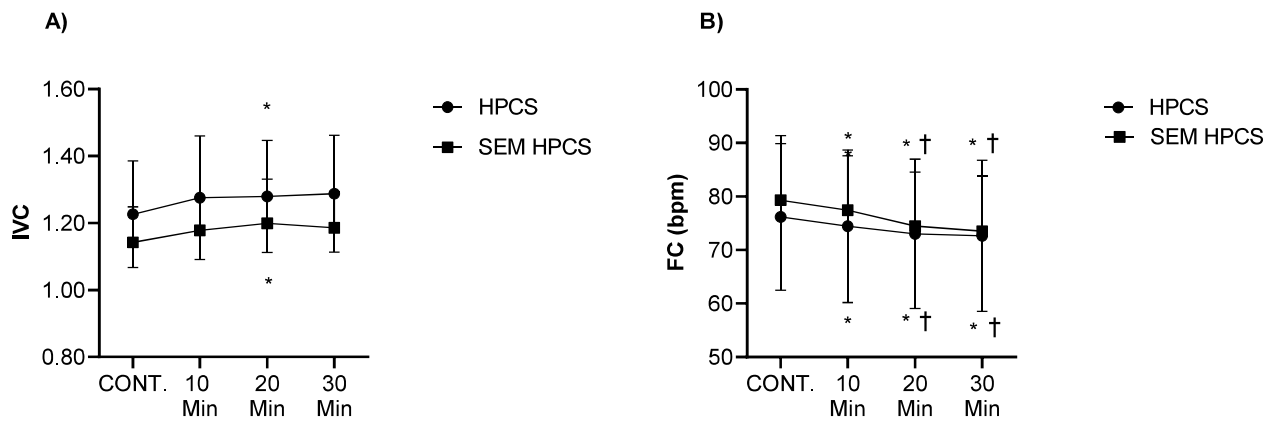


Figure 2. Comparison of cardiac vagal index (CVI) (A) and heart rate (HR) (B) response between patients with and without clinically significant portal hypertension (CSPH) after water ingestion. * = $p < 0.05$ vs. Control; † = $p < 0.05$ vs. 10 min.

To evaluate the influence of beta-blocker, use on CVI and HR in relation to water intake, a Two-way ANOVA of repeated measures was performed. CVI increased at control time versus 10, 20 and 30 minutes after water intake (p time 0.006; p group 0.015; p interaction 0.688, respectively; Figure 3A). Additionally, we observed a decrease in HR after water intake in both groups; however, the differences were not statistically significant ($p < 0.001$, $p = 0.212$, and $p = 0.134$, respectively; Fig. 3B).

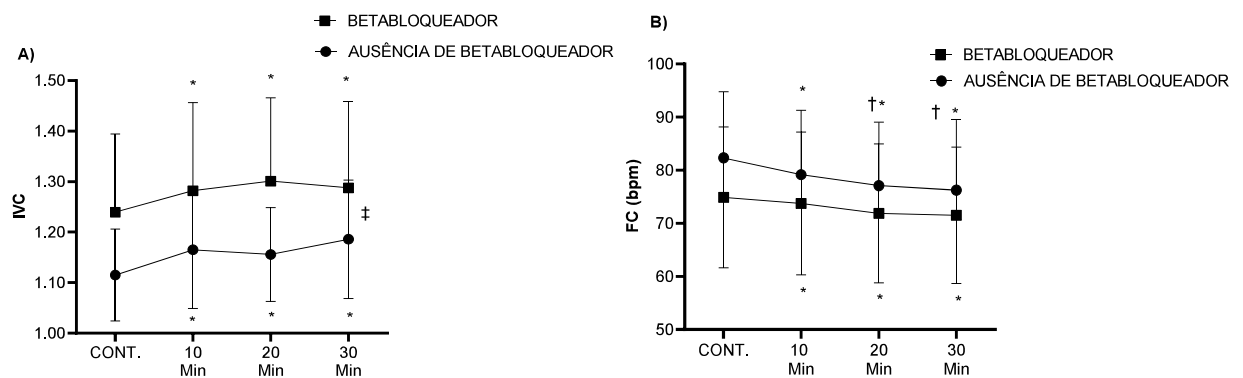


Figure 3: Comparison of cardiac vagal index (CVI) (A) and heart rate (HR) (B) responses between patients with and without beta-blocker use after water intake. Figure A * = $p < 0.05$ vs. Control; ‡ = $p < 0.05$ between groups; Figure B * = $p < 0.05$ vs. Control; † = $p < 0.05$ vs. 10 min.

Discussion

The main findings of this study highlight that ingesting 500 ml of water resulted in a reduction in HR and an increase in cardiac vagal activity in patients with LC, classified according to the Child–Pugh A and B scales. These effects were quantified using the 4sET and CVI.

It has been reported that patients with LC, even in the early stages, develop sympathoadrenergic alterations characterized by increased plasma norepinephrine levels and elevated resting HR (24). In addition, they exhibit a reduced chronotropic response and present with alterations in myocardial thickening and ventricular stiffness compared to their peers without the disease (25).

LC also triggers activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which increases norepinephrine release at rest and during exercise (26, 27).

Due to the systemic changes present in patients with cirrhosis, the ANS has been extensively investigated (28-30), revealing sympathetic predominance over the parasympathetic nervous system and a reduction in HRV. Thus, the reduction in HRV and changes in ECG findings in these patients are directly correlated with disease severity, making HRV a non-invasive and low-cost method to monitor the progress of LC (31, 32).

Some conditions have been shown to modulate the ANS in patients with cirrhosis, including the use of inotropic drugs (33), vasopressin (34), and oxidative stress (28). Notably, water intake has been shown to directly influence the ANS in patients with various clinical conditions (35, 36), and may be considered a simple, non-pharmacological strategy to alter both the sympathetic and parasympathetic branches.

In patients with LC, the mechanism underlying this phenomenon remains unclear, although some studies have aimed to evaluate the effect of water intake on water balance by observing the development of hyponatremia in patients with more severe disease (37).

The literature also reports the acute effect of water intake in patients with cirrhosis on channels that mediate water transport over the renal duct, such as aquaporins, in addition to the effect of

ingesting 20 ml/kg of water on the HR (38), which did not show any changes after water intake. This can probably be explained by the fact that the authors recruited a sample with greater disease severity than that used in the present study.

However, in healthy patients, water intake reduces HR and increases parasympathetic activity (39). This can be explained by the ability of the Trpv4 receptor (13) located in the portal circulation to capture the drop in osmolality, thus leading to an increase in baroreflex activity (14) with a concomitant increase in vagal activity counteracting the sympathetic stimulus (40). In patients with cirrhosis, reduced baroreflex sensitivity and cardiac wall remodeling, such as increased ventricular thickness, are observed, primarily due to sympathetic hyperactivity (41). In the present study, we observed an increase in parasympathetic activity and a reduction in HR after ingestion of 500 ml of water, which can probably be explained by the fact that most participants were in the early stages of the disease, assuming that baroreflex sensitivity and cardiac remodeling would still be preserved. Thus, water intake may be a simple strategy for mitigating damage resulting from increased sympathetic stimulation due to increased cardiac vagal activity, even in patients who regularly use beta-blockers. These medications, in turn, probably contribute to the elevation of CVI values by increasing baroreflex sensitivity (42). In line with this interpretation, patients receiving beta-blocker therapy exhibited a more pronounced increase in the CVI after water ingestion than those not receiving these medications. Notably, participants with CSPH did not respond differently to water intake, and it can be assumed that the Trpv4 receptor may be intact, even with changes in portal circulation pressure.

This study contributes to the literature by demonstrating that 500 ml of water can increase the CVI and reduce HR in patients with compensated cirrhosis. Although autonomic dysfunction is well-documented in this population, our findings suggest that vagal responsiveness may still be preserved in the early stages of the disease. To the best of our

knowledge, this is the first study to assess this response using the 4sET in combination with water ingestion—a simple, accessible, and non-pharmacological strategy for autonomic modulation.

One limitation of this study was the absence of an external control group. However, this study was specifically designed to enable within-subject comparisons, using baseline values as reliable internal controls. This methodological choice was supported by the high intra- and inter-day reproducibility and the low intra-individual variability of the 4sET [19].

Furthermore, only a small number of patients ($n=2$) were classified as Child-Pugh-Turcotte B. However, we believe that patients with more severe cirrhosis due to impaired baroreflex activity may not exhibit vagal responses after water intake. Additionally, we did not directly evaluate baroreflex sensitivity in this study and hypothesized that it remains preserved in early-stage cirrhosis. However, we emphasize the need for further studies on patients with greater disease severity and verification of the impact of water intake on other variables such as systemic blood pressure.

In this regard, an important limitation of the present study is the lack of direct measurement of the hepatic venous pressure gradient (HVPG), which remains the gold standard for the diagnosis and stratification of portal hypertension. Although we applied the noninvasive criteria recommended by the Baveno VII consensus—based on liver stiffness measurement, platelet count, and clinical or imaging findings—these surrogate markers, while validated and widely used, may lack diagnostic precision for HVPG. Consequently, some degree of misclassification of CSPH status cannot be entirely excluded and may have influenced the observed lack of differential autonomic responses between the groups.

Conclusion

The ingestion of 500 ml of water resulted in an increase in CVI and a reduction in HR in patients with LC across the analyzed time points, regardless of the use of beta-blockers or the presence of CSPH.

References

1. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1951-8.
2. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link? *Exp Physiol*. 2002;87(4):423-35.
3. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42.
4. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.
5. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
6. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res*. 1992;2(1):35-40.
7. Silva BL, Oliveira L, Costa CM, Guimarães CQ, Vieira LS, Pernambuco AP. A pilot study of the effects of suboccipital fascial release on heart rate variability in workers in the clothing industry: randomized clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;25:223-9.
8. Malhotra V, Bharshankar R, Ravi N, Bhagat OL. Acute Effects on Heart Rate Variability during Slow Deep Breathing. *Mymensingh Med J*. 2021;30(1):208-13.
9. Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I, Shimamura M, Urai Y, Tsukaguchi M. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol*. 2007;254:735-40.
10. Rocha TC, PdS R, Araújo CGS, Ricardo DR. Effects of ingesting 250 and 500 ml of water on initial transient heart rate and heart rate variability. *J Phys Educ*. 2018;29:2909.
11. Chiang CT, Chiu TW, Jong YS, Chen GY, Kuo CD. The effect of ice water ingestion on autonomic modulation in healthy subjects. *Clin Auton Res*. 2010;20(6):375-80.
12. Vianna LC, Oliveira RB, Silva BM, Ricardo DR, Araújo CG. Water intake accelerates post-exercise cardiac vagal reactivation in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(3):283-8.
13. May M, Jordan J. The osmopressor response to water drinking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(1):R40-6.
14. Vianna LC, Fernandes IA, Martinez DG, Teixeira AL, Silva BM, Fadel PJ. Water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in healthy young humans. *Exp Physiol*. 2018;103:1318-25.
15. Reincke M, Sturm L, Thimme R, Bettinger D. [Prevention of decompensation in advanced chronic liver disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2025;150(21):1267-75.
16. Winkler C, Hobolth L, Krag A, Bendtsen F, Møller S. Effects of treatment with β -blocker and aldosterone antagonist on central and peripheral haemodynamics and oxygenation in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(4):334-42.
17. Amaral JATD, Salatini R, Arab C, Abreu LC, Valenti VE, Monteiro CBM. Non-alcoholic cirrhosis and heart rate variability: A systematic mini-review. 2020;56.
18. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;35(6):733-8.
19. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27:28-34.
20. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Faculty BV. Baveno

- VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
21. Araújo CGSd, Ricardo DR, Almeida MBd. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2003;9:293-8.
 22. Nobrega AC, Castro CL, Araújo CG. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23(12):1259-62.
 23. Araújo CG. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. *Int J Sports Med.* 1985;6:68-73.
 24. Bernardi M, Trevisani F, De Palma R, Ligabue A, Capani F, Baraldini M, et al. Chronobiological evaluation of sympathoadrenergic function in cirrhosis. Relationship with arterial pressure and heart rate. *Gastroenterology.* 1987;93(6):1178-86.
 25. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49:268-75.
 26. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, Sumino M, Oho K, Sakaki M. Cardiovascular responsiveness after isotonic exercise in cirrhotic patients: study on sympathoadrenergic and renin-angiotensin systems. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1043-6.
 27. Lewis FW, Cohen JA, Rector WG. Autonomic dysfunction in alcoholic cirrhosis: relationship to indicators of synthetic activation and the occurrence of renal sodium retention. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:553-9.
 28. Abrahamovych M, Abrahamovych O, Fayura O, Fayura L, Tolopko S. The effect of oxidative stress on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. *Georgian Med News.* 2020.
 29. Tsiompanidis E, Siakavellas SI, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Chorepsima S, Manolakis A. Liver cirrhosis-effect on QT interval and cardiac autonomic nervous system activity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2018;9:28-36.
 30. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Farmaha M, Tolopko S. The peculiarities of the state of the autonomic nervous system estimated by the method of heart rate variability in patients with cirrhosis and syntropic damages of cardiovascular system. *Georgian Med News.* 2017.
 31. Bilous Z, Abrahamovych O, Abrahamovych M, Fayura O, Fedets A. Characteristics of the autonomic nervous system state, assessed by the heart rate variability study in cirrhotic patients with syntropic cardiomyopathy and its features depending on the QT interval duration. *Georgian Med News.* 2023.
 32. Miceli G, Calvaruso V, Casuccio A, Pennisi G, Licata M, Pintus C. Heart rate variability is associated with disease severity and portal hypertension in cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2023;7:0050.
 33. Dahl EK, Møller S, Kjær A, Petersen CL, Bendtsen F, Krag A. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:362-72.
 34. Furgala A, Thor PJ, Maccallum DS, Dobrek L, Matyja A. Terlipressin facilitates gastric and autonomic system dysfunctions in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2011;58:2041-4.
 35. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation.* 2002;106:2806-11.
 36. Najmanová E, Manethová H, Botek M, Pluháček F. Effect of acute hydrogen-rich water intake on intraocular pressure in healthy subjects. *Cesk Slov Oftalmol.* 2023;79:180-4.
 37. Ginès P, Jiménez W. Aquaretic agents: a new potential treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol.* 1996;24:506-12.
 38. Pedersen RS, Bentzen H, Bech JN, Nyvad O, Pedersen EB. Urinary aquaporin-2 in healthy humans and patients with liver cirrhosis and chronic heart failure during baseline conditions and after acute water load. *Kidney Int.* 2003;63(4):1417-25.

39. Scott EM, Greenwood JP, Gilbey SG, Stoker JB, Mary DA. Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100:335–42.
40. Routledge HC, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(2):157-62.
41. Song JG, Kim YK, Shin WJ, Hwang GS. Changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to increased ventricular mass in patients with liver cirrhosis. *Circ J*. 2012;76(12):2807-13.
42. Winkler C, Hobolth L, Krag A, Bendtsen F, Møller S. Effects of treatment with β -blocker and aldosterone antagonist on central and peripheral haemodynamics and oxygenation in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:334–42.

List of abbreviations

ANS: autonomic nervous system

HRV: heart rate variability

4sET: four-second exercise test

CVI: cardiac vagal index

LC: liver cirrhosis

CSPH: clinically significant portal hypertension

HR: heart rate

ECG: electrocardiogram

Declarations

Ethics approval statement

The study was approved by the institutional research committee (CAAE: 62719222.7.0000.5133, in accordance with Resolution 466/12) UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF.

Consent for publication

All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study. The consent form detailed the study's objectives, procedures, potential risks and benefits, confidentiality measures, and consent for publication.

Permission to reproduce material from other sources

The authors declare that all content in this work is original and does not infringe upon third-party copyright. All figures, tables, and data were generated by the authors or adapted from public domain sources.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are available at <https://figshare.com/s/0073928fc44de0945d2b>

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, Brazil (CAPES; Financing Code 001).

Authors' contributions

TCR: Conceptualization, Methodology, Software; Validation; Formal analysis, Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing. MCG: Investigation; Data Curation; Original draft preparation. TMLZ: Visualization; Investigation; Writing - Original Draft. FHLP: Supervision; Conceptualization. HMG: Supervision; Conceptualization. MCL: Conceptualization; Methodology; Validation; Writing - Original Draft. DGM: Conceptualization; Methodology; Validation; Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing. All authors read and approved the final manuscript.

6 MÉTODOS ARTIGO 2

6.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Foram analisados estudos publicados originalmente, nas bases de dados: MedLine via PubMed (*National Library of Medicine*); Biblioteca Cochrane e Web of Science. Objetivando os estudos com maior relevância clínica, foram escolhidos apenas os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), identificados por dois autores independentes. Para a elaboração da presente revisão sistemática, utilizamos a sistematização PRISMA¹²² e registramos na plataforma PROSPERO (CRD42024337202).

6.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Para a formulação da frase de pesquisa, utilizamos a sistematização PICO, adotando as seguintes combinações de palavras-chave: *Liver Cirrhosis; Exercise, Exercise Aerobic, Resistance training*, assim como suas variações no MeSH. Para identificar os delineamentos dos estudos, foi empregado o seguinte termo: randomized controlled trial. Os critérios de inclusão e exclusão, assim como todos os desfechos analisados, podem ser observados em cada item exposto no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão e as variáveis analisadas

Critérios de inclusão
Delineamento: Ensaios clínicos controlados e randomizados
Intervenção: exercícios resistidos e/ou aeróbicos
Somente em humanos
Indivíduos adultos com CH independente da etiologia e gravidade da doença.
Critérios de exclusão
Intervenção no grupo controle envolvendo qualquer modalidade de treinamento físico
Forma de publicação: somente resumo
Estudos que incluíram alguma co-intervenção no procedimento experimental e/ou no controle.
Desfechos analisados
Qualidade de vida - <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> e Questionário SF-36
Capacidade Funcional
Composição corporal (índice de massa corporal e circunferência da coxa)

6.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados extraídos incluíram autores do estudo, ano de publicação, intervenção, controle e variáveis analisadas, como qualidade de vida, consumo de oxigênio no VO₂pico, IMC, distância percorrida no TC6M e circunferência da coxa. Caso os dados não estivessem disponíveis, os autores foram contatados para recuperar as informações. Todas as extrações foram verificadas por um terceiro revisor e as discordâncias foram discutidas para chegar a um consenso.

6.4 MEDIDAS DE EFEITO

A meta-análise foi realizada utilizando o programa Review Manager 5.4 e análise estatística de efeito fixo ou aleatório. Um valor maior ou igual a 50%, identificado pelo teste de Higgins, demonstrou alta heterogeneidade. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado para cada estudo individual, bem como para a estimativa combinada de todos os estudos selecionados.

Para a análise de dados contínuos, a média, o desvio padrão e o tamanho da amostra foram identificados para a meta-análise. Para desfechos contínuos com a mesma unidade de medida, utilizamos as diferenças nas médias como medida de efeito. As diferenças nas médias

padronizadas foram utilizadas para desfechos com diferentes unidades de medida. Adotamos um valor de significância de $p < 0,05$.

6.5 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA

Para avaliar o risco de viés nos estudos selecionados para esta revisão, implementamos o software ROB 2.0. Para avaliar o risco de viés de publicação, utilizamos o teste de Egger com $p < 0,05$. A certeza da evidência foi determinada utilizando o GRADEpro¹²³.

7 ARTIGO 2

Artigo original formatado e aceito para publicação no periódico: Clinics

Fator de Impacto: 2.2 ; Qualis (área 21): A4

Effect of Aerobic and Resistance Training on Body Composition, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review with Meta-Analysis

Thiago Casali Rocha¹; Rafael Ribeiro Germano¹; Maria Clara Giacomini¹; Fábio Heleno

Lima de Pace²; Mateus Camaroti Laterza¹; Daniel Godoy Martinez¹

Affiliation¹: Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, University Hospital and Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

Affiliation²: Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Juiz de Fora, University of Juiz de Fora School of Medicine, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author:

Thiago Casali Rocha.

Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, University

Hospital and Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG. 36036-900

E-mail: thiago.casali@outlook.com

Thiago Casali Rocha: ORCID 0000-0003-1658-9713

Daniel Godoy Martinez: ORCID 0000-0003-0034-7963

Mateus Camaroti Laterza: ORCID 0000-0002-3984-4951

Fábio Heleno Lima de Pace: ORCID 0000-0003-1976-2315

Maria Clara Giacomini: ORCID 0000-0002-4848-664X

Declarations of interest: None

Author Contributions:

Thiago Casali Rocha: Conceptualization, Methodology, Software, Validation, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Rafael Ribeiro Germano: Investigation, Data curation, Writing – original draft.

Maria Clara Giacomini: Visualization, Investigation, Writing – original draft.

Fábio Heleno Lima de Pace: Supervision, Conceptualization.

Mateus Camaroti Laterza: Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – original draft.

Daniel Godoy Martinez: Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing

Acknowledgements:

Funding: This work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, Brazil (CAPES) - Financing Code 001.

Abstract

Purpose: Evaluate the effects of resistance and aerobic training on the quality of life (QoL), functional capacity, and body composition of patients with liver cirrhosis.

Methods: Studies published in the MedLine database via PubMed, Cochrane Library, and Web of Science were analyzed. Patients with liver cirrhosis who performed aerobic or resistance exercises in the experimental group and controlled and randomized clinical trials (RCTs) were included, whereas publications with only abstracts, control groups that performed aerobic and/or resistance training, and studies that included cointervention in the experimental and control procedures were excluded. Study variables were QoL, VO₂peak, body mass index (BMI), distance covered in the 6-minute walk test (6 MWT), and thigh circumference. PRISMA systematization was used to prepare this review.

Results: Six RCTs were included in this review, including 244 participants aged 53–63 years with Child–Pugh stages A, B, or C, and mostly men. With QoL as a continuous variable, the difference in standardized means was 0.36 [0.01 – 0.76]; $p = 0.04$ for studies that performed resistance training. With 6 MWT as a continuous variable, significant improvement was seen after resistance and aerobic training, and the difference in means was 49.39 [16.53 – 82.24]; $p = 0.03$. No difference was observed after performing aerobic and resistance exercises in relation to VO₂peak, thigh circumference, or BMI ($p > 0.05$). Certainty of evidence assessed by the GRADE was between very low and moderate.

Conclusion: Aerobic and resistance physical training appear to improve the QoL and functional capacity without changing body composition in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis; Aerobic exercise; Resistance exercise; Quality of life; Exercise therapy.

Introduction

Liver cirrhosis is caused by chronic and permanent damage to the liver parenchyma. It is characterized by nodules and diffuse fibrous bands and may have various etiologies.¹ The number of cases has increased significantly worldwide over the last decade, accounting for 2.4% of all deaths worldwide.² People over 50 years of age, men, and those with metabolic syndrome are most affected by the disease.³

Cirrhosis is usually characterized by a long latency period and no significant clinical manifestations, making early diagnosis difficult and allowing the disease to progress until complications develop.⁴ The prognosis is highly influenced by the underlying etiology with alcoholic cirrhosis generally presenting with a more rapid progression. Early therapeutic intervention based on hepatic biochemical markers and imaging can slow disease progression and improve patient survival rates.⁵

Therefore, it is essential to evaluate the predictors of decompensation during the treatment of liver cirrhosis, such as the presence or absence of portal hypertension, albumin levels, and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score,⁶ to avoid events such as gastroesophageal varices, ascites, and hepatic encephalopathy.⁷

In an outpatient setting, the assessment of muscle strength, specifically handgrip strength, frequently reveals sarcopenia in patients with liver cirrhosis. This simple and objective measurement is a reliable predictor of disease decompensation and is associated with a higher risk of mortality.⁸ Notably, due to hypermetabolism and the decline in protein intake and absorption,⁹ liver cirrhosis predisposes patients to develop sarcopenia,^{10, 11} which, in turn, is directly related to worsening quality of life¹² and more than two times increased mortality risk.¹³

To significantly reduce the loss of muscle mass and improve the quality of life of patients with liver cirrhosis, nonpharmacological measures such as a high-protein diet¹⁴ and physical training¹⁵ have been investigated. Resistance training appears to be a promising strategy owing to its ability to prevent and reverse muscle mass loss.¹⁶ In contrast, aerobic physical training should be considered to improve these patients' cardiorespiratory capacity, which becomes impaired as the disease progresses.¹⁷

However, paradoxical results have been reported in the literature regarding functional capacity in patients with liver cirrhosis who have undergone resistance or aerobic physical training.^{18, 19}

Therefore, the literature includes reviews evaluating the effects of physical training on functional capacity in patients with liver cirrhosis²⁰ in addition to preventing serious events

such as mortality.²¹ However, there is a lack of systematic reviews clarifying the state-of-the-art in relation to the individual or combined effects of resistance and/or aerobic physical training on the quality of life, functional capacity, and body composition of patients with liver cirrhosis.

The present study therefore aims to conduct a systematic review evaluating the effects of resistance and/or aerobic physical training on quality of life, functional capacity, and body composition in patients with liver cirrhosis.

Material and Methods

2.1 Eligibility criteria

Studies originally published in the following databases were analyzed: MedLine via PubMed (National Library of Medicine), Cochrane Library, and Web of Science. Only randomized controlled clinical trials (RCTs) were analyzed. All trials were approved by institutional ethics committees and declared their compliance with ethical standards, such as the Declaration of Helsinki. To prepare for this systematic review, we used Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) systematization and registered it on the PROSPERO platform (CRD42024337202). No data were collected directly from patients, and only previously published randomized controlled trials were included. Therefore, institutional ethics approval and informed consent were not required for this review.

2.2 Search strategies

This study used PICO systematization to formulate the search phrases, utilizing combinations of the following keywords: ‘liver cirrhosis,’ ‘exercise,’ ‘aerobic exercise,’ ‘resistance training’, and their synonyms in the Medical Subject Headings (MeSH) thesaurus. The term ‘randomized controlled trial’ was used to identify eligible study designs. The search was performed by two independent authors (RRG and TCR). Disagreements were resolved by consensus or by referral to the third reviewer (DGM). The inclusion and exclusion criteria and analyzed outcomes are shown in Table 1.

Table 1: Inclusion and exclusion criteria and variables analyzed

Table 1

2.3 Data Extraction

The extracted data included study authors, publication year, intervention, control, and analyzed variables such as quality of life, oxygen consumption at peak effort (VO₂peak), body mass index (BMI), distance covered in 6-minute walk test (6 MWT), and thigh circumference. If the data were not available, the authors were contacted to retrieve the information. All extractions were cross-checked by a third reviewer and disagreements were discussed to reach a consensus.

2.4 Effect measures

The meta-analysis was performed using the Review Manager 5.4 program and fixed or random effect statistical analysis. A value greater than or equal to 50%, as identified by the Higgins test, showed high heterogeneity. A 95% confidence interval (95% CI) was calculated for each individual study, as well as for the combined estimate across all selected studies.

For the analysis of continuous data, the mean, standard deviation, and sample size were identified for the meta-analysis. For continuous outcomes with the same unit of measurement, we used the differences in means as a measure of effect. Differences in standardized means were used for outcomes with different units of measurement. We adopted a significance value of $p < 0.05$.

2.5 Risk of bias analysis

To assess the risk of bias in the studies selected for this review, we implemented ROB 2.0 software. To assess the risk of publication bias, we used Egger's test with $p < 0.05$. The certainty of the evidence was determined using GRADEpro.²²

Results

A total of 1,185 studies were identified on physical exercise in patients with liver cirrhosis; however, only six were included in this review after applying the eligibility criteria and excluding duplicate studies. Figure 1 shows the flowchart used to select the articles for analysis.

Figure 1: Flowchart of the study selection process

Figure 1

The studies analyzed involved 244 participants divided into an experimental group with 140 participants and a control group with 104 participants. Participants in the experimental group performed resistance training,^{18,23} aerobic training,²⁴⁻²⁶ or combined physical training¹⁹ and had a mean age of 58.3 ± 3.83 years. Participants in the control group had a mean age of 59.4 ± 2.93 years. Ages ranged from 53 to 63.1 years in both groups. Most of the participants in the selected studies were male; 62% were in the experimental group, and 71% were in the control group.

We emphasize that 12.75% of participants in the six included studies did not complete the proposed physical training. They were excluded from the statistical analysis because the per-protocol approach was used.

In general, the selected studies evaluated participants diagnosed with liver cirrhosis classified as Child–Pugh A and B. Only one study evaluated patients classified as Child–Pugh C.²³ The interventions were performed over durations between 8 and 12 weeks. Studies with aerobic physical training protocols used either a cycle ergometer and/or treadmill, with an exercise duration of 30 min and intensity of 60–80% maximum heart rate,¹⁹ 60–80% of reserve heart rate,²⁶ or 60–80% of VO_2peak .²⁴ Regarding resistance training, studies performed 7–11 types of exercises. This included exercises for the upper and lower limbs (with variable resistance machines and dumbbells), and chest, and abdominal exercises (with body resistance). Repetitions ranged from 2–4 sets of 10–15 repetitions per muscle group, with the aim of muscle hypertrophy.^{18, 19} One study adopted only elastic resistance and exercises that assisted functional activities.²³

Participants in the control group were encouraged to continue their usual activities,^{23,24,26} muscle relaxation exercises,²⁵ and regular routine guidance.^{18,19}

A summary of the studies included in the review is presented in Table 2.

Table 2: Summary of the studies selected for the systematic review

Table 2

GE, experimental group; GC, control group; = absence of a statistical difference between groups after the intervention [$p > 0.05$]; > statistically significant increase in the variable after the intervention [$p < 0.05$]; < statistically significant decrease in the variable after the intervention [$p < 0.05$]; NA, not evaluated; $\text{VO}_{2\text{peak}}$, oxygen consumption at peak effort; BMI, body mass index; 6 MWT, distance covered in 6-minute walk test.

The selected studies presented a low risk of bias, as shown in Figure 2.

Figure 2: Assessment of the risk of bias in studies selected for the review

Figure 2

Overall, the certainty of the evidence ranged from very low to moderate. The inconsistency and imprecision of the analyzed results were key factors that lowered the levels of evidence. The certainty of the evidence is shown in Figure 3.

Figure 3: Certainty of the evidence regarding the main analyzed outcomes

Figure 3

Quality of life

For the meta-analysis, four studies^{19,23,24,26} performed aerobic and/or resistance training in the experimental protocol, providing sufficient data to analyze the outcome of quality of life as assessed by the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) scale for the total domain. Figure 4A shows the sample of 159 participants. To measure the effect, the difference in the means was 0.39, adopting a fixed effect. Figures 4B and 4C show the effects of studies that included resistance training in the experimental protocol and only aerobic training on quality of life, respectively.

Figure 4: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis of standardized mean differences for quality of life, with 95% confidence intervals

Figure 4

Functional Capacity

Functional capacity was assessed using $\text{VO}_{2\text{peak}}$ and 6 WMT. Three studies used $\text{VO}_{2\text{peak}}$ as a functional capacity outcome, measured by cardiopulmonary testing.²⁴⁻²⁶ Only aerobic physical training was used in these experimental protocols, observing an estimated effect, a mean difference of 0.27, and adopting the random effect. The final sample consisted of 69 participants (Figure 5).

Figure 5: Forest plot of the studies included in the random-effect analysis of the standardized mean differences for functional capacity ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), with 95% confidence

intervals

Figure 5

Four studies provided sufficient data for the meta-analysis of 6 WMT.^{18, 19, 24, 26} Figure 6A shows the studies in which aerobic and/or resistance training was used in the experimental protocol. Figure 6B shows studies that included only resistance training; Figure 6C shows studies that included only aerobic training.

Figure 6: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis and random-effect analysis of standardized mean differences in 6 WMT, with 95% confidence intervals

Figure 6

Body Composition

Body composition was assessed using BMI and thigh circumference. Four studies^{18, 19, 24, 26} provided sufficient data for the meta-analysis (Figure 7A) of BMI and aerobic and/or resistance and/or aerobic training. The difference in means for the BMI fixed-effect estimate was -0.55, for a total of 130 participants. Figure 7B shows studies that included resistance training in the experimental protocol; Figure 7C shows studies that included only aerobic training.

Figure 7: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis of standardized mean differences for body composition (BMI), with 95% confidence intervals

Figure 7

Five studies^{18, 19, 24-26} were evaluated for the meta-analysis of thigh circumference (Figure 8A), with a mean fixed-effect difference of 1.07, for a total of 152 participants, this considered the fixed effect of resistance and/or aerobic physical training. Figure 8B shows studies that included resistance training in the experimental protocol; Figure 8C shows studies that included only aerobic training.

Figure 8: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis of standardized mean differences for body composition (thigh circumference), with 95% confidence intervals

Discussion

The main findings of this review include improved quality of life and performance in the 6 MWT in response to resistance and aerobic physical training. However, no changes were observed in relation to BMI, thigh circumference, or VO_2peak .

Hepatocyte function is severely impaired in chronic liver disease, which leads to increased intrahepatic resistance and possible portal hypertension.¹ Research has shown that liver cirrhosis associated with portal hypertension is a known risk factor for sarcopenia.²⁷ This reduction in muscle strength can be explained by several mechanisms such as hormonal dysregulation,²⁸ metabolic changes,²⁹ a pro-inflammatory state,³⁰ insulin resistance,¹¹ and increased amino acid catabolism.³¹

Thus, sarcopenia is strongly associated with a worsening quality of life,³² and several studies have evaluated the impact of strength training on this outcome.^{18,26,33} The results of a meta-analysis³⁴ did not demonstrate an improvement or impairment in quality of life after physical training in patients with liver cirrhosis. However, the authors did not evaluate the individual impact of resistance training. Moreover, most studies analyzing this outcome have used aerobic physical training in the intervention group. Thus, in the present review, we believe that recent studies of the impact of resistance training^{9, 19} on quality of life may have contributed to changing our understanding of this outcome.

Physical training did not affect the muscle perimeter. This may be because some of the selected studies^{24,26} used aerobic training in their experimental protocols. Only one study,¹⁸ exclusively used resistance training, finding a significant increase in the cross-sectional area of the quadriceps muscle and thigh circumference. This is consistent with previous findings that resistance training directly affects muscle hypertrophy.³⁵ It is worth mentioning that muscle adaptations to physical training depend on the intensity of the exercise,³⁶ the weekly frequency,³⁷ and progressive overload stimuli.³⁸ These factors may have received insufficient attention in the studies selected for this review, therefore limiting muscle strength gains and generating less impact on the muscle perimeter.

The lack of significant changes in VO_2peak , BMI, and thigh circumference may be attributed to methodological limitations. Most studies had small sample sizes, which limited their statistical power to detect differences in these outcomes. Furthermore, there was considerable heterogeneity in aerobic and resistance exercise training protocols, especially regarding duration, weekly frequency, intensity, and progression. This probably made it difficult to detect measurable improvements in the outcomes.¹²⁴

Resistance training can increase protein synthesis, stimulate muscle hypertrophy, and consequently, increase lean body mass.¹⁸ These phenomena can increase ammonia metabolism, which is elevated in patients with liver cirrhosis.⁴⁰ In addition, an increase in lean mass favors the improvement of mitochondrial function in skeletal muscles, providing greater energy generation, improved functional capacity, and quality of life.²⁴

Recently, a meta-analysis²⁰ demonstrated that functional capacity did not demonstrate positive or negative changes after physical training in patients with cirrhosis classified as Child–Pugh A. However, this review performed an individualized analysis of studies that investigated either aerobic or resistance training to improve functional capacity, as assessed by the 6 MWT. These findings confirm the need to increase resistance training to improve the distance achieved in the test. Resistance training may therefore contribute to improved functional capacity in patients with chronic liver disease.

Although no studies to date have evaluated the minimum clinically important difference in the 6 MWT for patients with liver cirrhosis, we report that, physical training groups covered a substantially greater distance than the control groups or adults with other diseases.⁴¹

Notably, no study selected for this review reported adverse events during resistance and aerobic physical training. However, it has been observed that aerobic exercise, even at low intensities, can acutely cause an acute increase in portal pressure.⁴² Nevertheless, aerobic physical training associated with strength training leads to a long-term reduction in portal pressure in patients with chronic liver disease compared with their peers who did not perform physical training.⁴³ This can be explained by improved endothelial function associated with a reduction in the inflammatory cascade and a decrease in the renin-angiotensin and aldosterone systems, leading to lower intrahepatic resistance and, consequently, a decrease in hepatic portal pressure.⁴⁴

From a clinical perspective, most studies included in this review enrolled patients classified as Child–Pugh class A or B. Following a period of physical training, these patients demonstrated improvements in functional capacity and quality of life, with no reported adverse events. Although an optimal protocol has not yet been established, exercise programs lasting 8–12 weeks (2–3 sessions per week) and incorporating both aerobic and resistance training have been shown to be effective in improving these outcomes. Exercise prescriptions should include gradual progression and individualized adjustments, especially during resistance training, to ensure safety and maximize effectiveness. For patients with advanced cirrhosis (Child–Pugh class C), there is currently insufficient evidence on the potential benefits of exercise prescriptions. Caution and clinical monitoring are recommended until more robust data is

available.

Furthermore, the progression of exercise protocols is inadequately reported, especially in resistance training programs. This limits the practical applicability of the findings from these studies, making it difficult to replicate reportedly effective interventions in clinical practice.

The practical implications of our findings are summarized in Supplementary Table 1, which provides evidence-based recommendations to guide exercise interventions in patients with liver cirrhosis.

This review makes an original contribution by separately evaluating the effects of aerobic and resistance training in patients with cirrhosis. In particular, resistance training may improve patient quality of life. It also revealed methodological gaps in existing literature, such as the lack of standardized training protocols and the underrepresentation of patients with advanced liver disease (Child–Pugh class C).

The certainty of the evidence ranged from very low to moderate, which limits the strength of the conclusions and emphasizes the need for future clinical trials with greater methodological rigor. These findings highlight the importance of standardized interventions, larger sample sizes, and patient-centered outcomes to enhance the clinical applicability and safety of research in this population.

Conclusions

Aerobic and resistance training appear to improve quality of life and functional capacity without altering body composition in patients with liver cirrhosis. However, these results should be interpreted with caution, considering the methodological limitations and heterogeneity of the included studies. Furthermore, owing to the very low and moderate certainty of the evidence, new controlled and randomized clinical trials with aerobic and/or resistance training in patients with liver cirrhosis should be conducted to confirm these results. Future studies should also prioritize the use of standardized exercise protocols to enhance comparability and reproducibility.

The practical implications of our findings are summarized in Supplementary Table 1, which provides evidence-based recommendations to guide exercise interventions in patients with liver cirrhosis.

References

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
2. Collaborators GC. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic Hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
4. Walter KL. What Is Cirrhosis? *JAMA*. 2023;330(4):386.
5. Llamosas-Falcón L, Probst C, Buckley C, Jiang H, Lasserre AM, Puka K, et al. How does alcohol use impact morbidity and mortality of liver cirrhosis? A systematic review and dose-response meta-analysis. *Hepatol Int*. 2024;18(1):216-24.
6. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
7. Costa D, Simbrunner B, Jachs M, Hartl L, Bauer D, Paternostro R, et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality. *J Hepatol*. 2021;74(4):819-28.
8. Correia J, Estevinho MM, Mesquita P, Gomes LC, Silva AP, Fernandes S, et al. Are sarcopenia, frailty and malnutrition prognostic markers of liver disease decompensation in the ambulatory setting? - A prospective cohort study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023.
9. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611-44.
10. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S147-S62.
11. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-44.
12. Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, Brocchi S, Rossini B, Alemanni LV, et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(4):377-88.
13. Cui Y, Zhang M, Guo J, Jin J, Wang H, Wang X. Correlation between sarcopenia and cirrhosis: a meta-analysis. *Front Nutr*. 2023;10:1342100.
14. Ciovisescu LM, Clichici SV, Simedrea RA, Ciovisescu F, Lupan SC, Sabău LI, et al. Innovative prophylactic and therapeutic approaches in liver cirrhosis. *Physiol Int*. 2024;111(1):1-18.
15. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2012;18(2):146-51.
16. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166-73, 73.e1.
17. Dahmus J, Hummer B, Rivas G, Schmitz K, Caldwell SH, Argo CK, et al. Patients with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver disease have the lowest cardiorespiratory fitness. *Dig Dis Sci*. 2023;68(6):2695-703.
18. Aamann L, Dam G, Borre M, Drljevic-Nielsen A, Overgaard K, Andersen H, et al. Resistance training increases muscle strength and muscle size in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(5):1179-87.e6.
19. Sirisunhirun P, Bandidniyamanon W, Jrerattakon Y, Muangsomboon K, Pramyothin P, Nimanong S, et al. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic

- capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):66.
20. Corrêa FCCR, Corrêa GCCR, Silva EB. Effect of physical exercise on the functional capacity of patients with liver cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2024;49(1):1-14.
 21. Kawaguchi T, Kawaguchi A, Hashida R, Nakano D, Tsutsumi T, Kawaguchi M, et al. Resistance exercise in combination with aerobic exercise reduces the incidence of serious events in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2024;59(3):216-28.
 22. GRADEpro G. GRADEpro guideline development tool [software]. McMaster University. 2015;435.
 23. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Wong R, Mohamad Y, Segev DL, et al. A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial of a Home-Based Exercise Program for Patients With Cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(4):717-22.
 24. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1920-6.e2.
 25. Román E, García-Galcerán C, Torrades T, Herrera S, Marín A, Doñate M, et al. Effects of an exercise programme on functional capacity, body composition and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151652.
 26. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, Yavari M, Abrales JG, Carbonneau M, et al. Home exercise training improves exercise capacity in cirrhosis patients: role of exercise adherence. *Sci Rep.* 2018;8(1):99.
 27. Terbah R, Testro A, Gow P, Majumdar A, Sinclair M. Portal hypertension in malnutrition and sarcopenia in decompensated cirrhosis-pathogenesis, implications and therapeutic opportunities. *Nutrients.* 2023;16(1).
 28. Ma K, Mallidis C, Artaza J, Taylor W, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S. Characterization of 5'-regulatory region of human myostatin gene: regulation by dexamethasone in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(6):E1128-36.
 29. Chen HW, Dunn MA. Muscle at Risk: The multiple impacts of ammonia on sarcopenia and frailty in cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(5):e170.
 30. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *FEBS J.* 2013;280(17):4131-48.
 31. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis.* 2012;16(1):95-131.
 32. Nathiya D, Raj P, Singh P, Bareth H, Tejavath AS, Suman S, et al. Frailty predicting health-related quality of life trajectories in individuals with sarcopenia in liver cirrhosis: finding from BCAAS Study. *J Clin Med.* 2023;12(16).
 33. West J, Gow PJ, Testro A, Chapman B, Sinclair M. Exercise physiology in cirrhosis and the potential benefits of exercise interventions: a review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2687-705.
 34. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, Vilstrup H, Gluud LL. Physical exercise for people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012678.
 35. Grgic J, Mcllvanna LC, Fyfe JJ, Sabol F, Bishop DJ, Schoenfeld BJ, et al. Does aerobic training promote the same skeletal muscle hypertrophy as resistance training? A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2019;49(2):233-54.
 36. Ruple BA, Plotkin DL, Smith MA, Godwin JS, Sexton CL, McIntosh MC, et al. The effects of resistance training to near failure on strength, hypertrophy, and motor unit adaptations in previously trained adults. *Physiol Rep.* 2023;11(9):e15679.

37. Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, Lazinica B, Krieger JW, Pedisic Z. Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2018;48(5):1207-20.
38. Plotkin D, Coleman M, Van Every D, Maldonado J, Oberlin D, Israel M, et al. Progressive overload without progressing load? The effects of load or repetition progression on muscular adaptations. *PeerJ.* 2022;10:e14142.
39. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-
40. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281-4.
41. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377-81.
42. García-Pagán JC, Santos C, Barberá JA, Luca A, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 1996;111(5):1300-6.
43. Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, Ponce-de-León-Rosales S, Vargas-Vorácková F, García-Flores O, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient induced by physical exercise in cirrhosis: results of a pilot randomized open clinical trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(7):e180.
44. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(9):791-7.

Table 1: Inclusion and exclusion criteria and variables analyzed

Inclusion criteria
Design: Randomized controlled clinical trials
Intervention: resistance and/or aerobic exercises
Only in humans
Adult individuals with liver cirrhosis regardless of the etiology and severity of the disease
Exclusion criteria
Intervention in the control group involving any type of physical training
Publication format: abstract only
Studies that included some co-intervention in the experimental procedure and/or in the control
Analyzed outcomes
Quality of life - Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) and SF-36 Questionnaire
Functional capacity
Body composition (body mass index and thigh circumference)

Figure 1: Flowchart of the study selection process

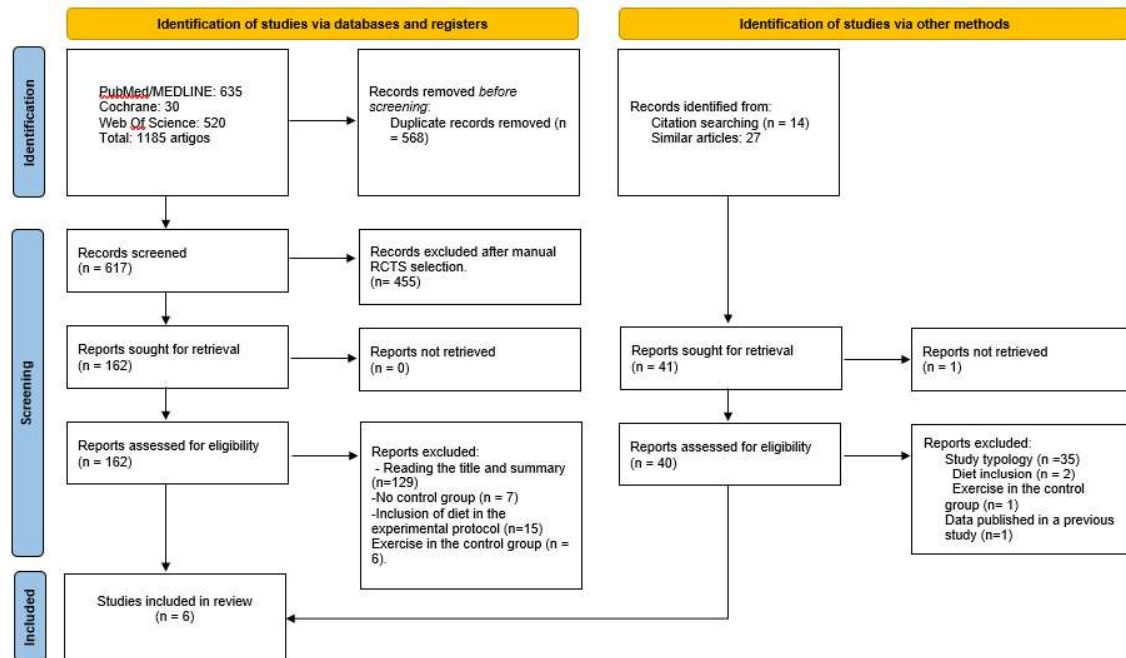


Table 2: Summary of the studies selected for the scope of the systematic review

Studies	Age	Sample	Intervention	Variables Analyzed				
				Quality of life	VO2peak	BMI	6MWT	Thigh circumference
Aamann L et al., 2020	GE: 61.7 ± 7.8 GC: 63 ± 7.0	GE: n=20 (Child–Pugh A = 10; Child–Pugh B = 10) GC: n=19 (Child–Pugh A = 10; Child–Pugh B = 9)	GE: Resistance physical training for 12 weeks; GC: no change in activity level	GE = GC (SF-36)	NA	GE = GC	GE = GC	GE = GC
Lai JC. et al., 2021	GE: 61.3 ± 7.6 GC: 58.3 ± 23.5	GE: n=58 (Child–Pugh B = 30; Child–Pugh C = 28) GC: n=25 (Child–Pugh B = 13; Child–Pugh C = 12)	GE: Resistance physical training for 12 weeks; GC: Control (usual care)	GE = GC	NA	NA	NA	NA
Kruger C et al., 2018	GE: 53 ± 8.3 GC: 56.4 ± 8.5	GE: n= 20 (Child–Pugh A = 14; Child–Pugh B = 6) GC: n=20 (Child–Pugh A = 14; Child–Pugh B = 6)	GE: Aerobic training eight weeks on a cycle ergometer; 60 to 80% of HR reserve 3 x a week for 30 min GC: Usual care	GE = GC	GE=GC	GE = GC	GE > GC	GE = GC
Román E et al., 2016	GE: 62 ± 2.4 GC: 63.1 ± 2.3	GE: n= 14 (Child–Pugh A = 14); GC: n=9 (Child–Pugh A = 9)	GE: Aerobic training 12 weeks (cycle ergometer and treadmill walking 10 to 30 min, 60 to 70% of maximum HR. GC: relaxation	NA	GE= GC	NA	NA	GE = GC

Sirisunhirun P et al., 2022	GE: 55.6 ±8.9 GC: 57.1 ± 6.7	GE: n= 20 (Child–Pugh A = 20); GC: n= 20 (Child– Pugh A = 20)	GE: aerobic and resistance training 12 weeks, HR 60 to 80% of maximum HR; 40 min duration; GC: regular physical activity	GE = GC	NA	GE = GC	GE = GC	GE = GC	GE = GC	GE = GC
Zenith L et al., 2014	GE: 56.4 ±7.7 GC: 58.6 ±5.8	Child–Pugh A= 14 Child– Pugh B = 5	GE: Aerobic training eight weeks (3x per week cycle ergometer 60 to 80% of VO2 peak); GC: Usual care	GE = GC	GE > GC	GE = GC	GE = GC	GE = GC	GE > GC	GE > GC

Table 2

GE, experimental group; GC, control group; = absence of a statistical difference between groups after the intervention [$p > 0.05$]; > statistically significant increase in the variable after the intervention [$p < 0.05$]; < statistically significant decrease in the variable after the intervention [$p < 0.05$]; NA, not evaluated; VO₂peak, oxygen consumption at peak effort; BMI, body mass index; 6 MWT, distance covered in 6-minute walk t

Figure 3: Certainty of the evidence regarding the main analyzed outcomes

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exercicio	Controle	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of life												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	91	68	-	MD 0.39 higher (0.02 higher to 0.76 higher)	 Moderate	
VO ₂ Peak												
3	randomised trials	not serious	very serious	not serious	serious	none	42	33	-	MD 0.52 lower (3.92 lower to 2.89 higher)	 Very low	
Body mass index												
4	randomised trials	not serious	serious	not serious	serious	none	67	63	-	MD 0.55 higher (0.72 lower to 1.82 higher)	 Low	
6-minute walk test												
5	randomised trials	not serious	serious	not serious	very serious	none	59	64	-	MD 49.39 higher (16.53 higher to 82.24 higher)	 Very low	
Thigh circumference												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	81	71	-	MD 1.08 higher (0.08 lower to 2.24 higher)	 Moderate	

Figure 4: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis of standardized mean differences for quality of life, with 95% confidence intervals

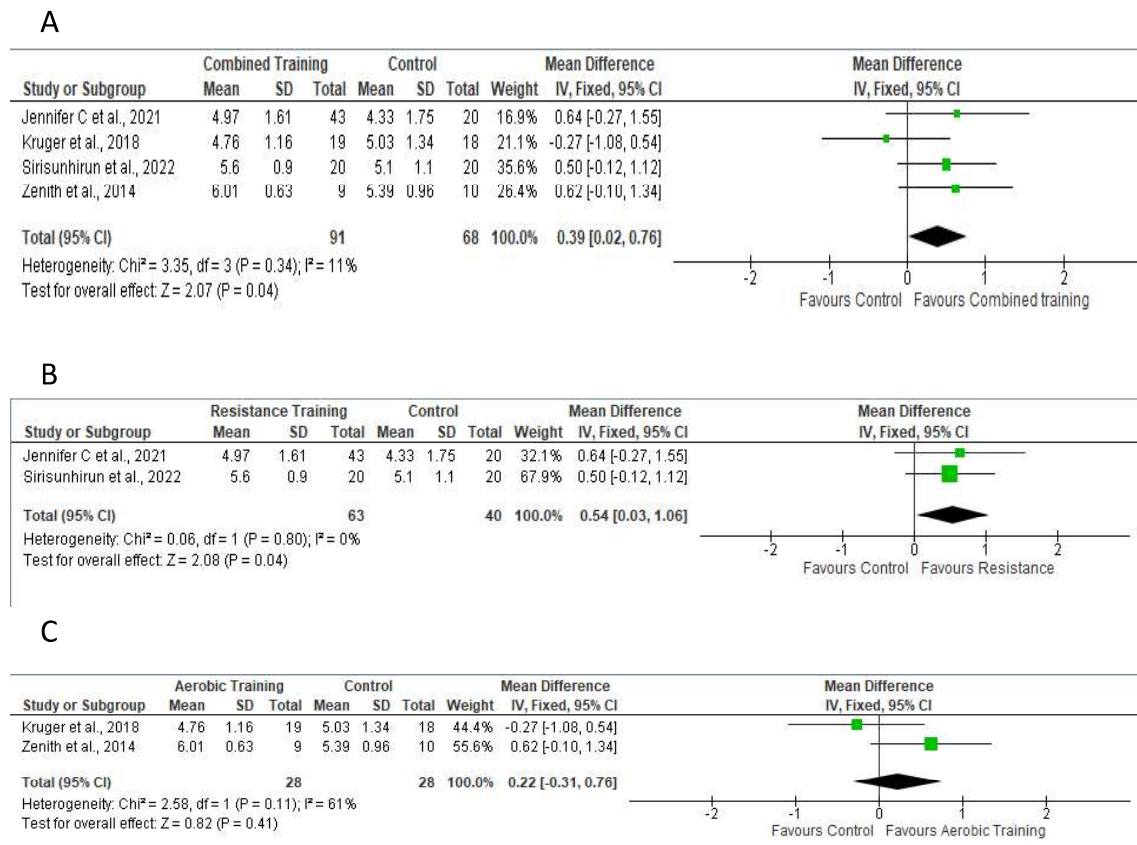


Figure 5: Forest plot of the studies included in the analysis of the random effect, mean difference adopting a 95% confidence interval, evaluating VO2peak.

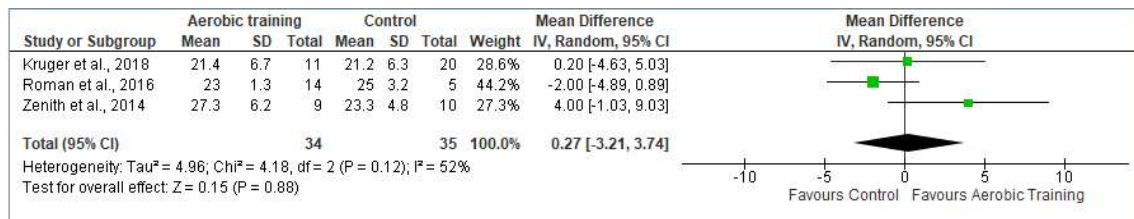
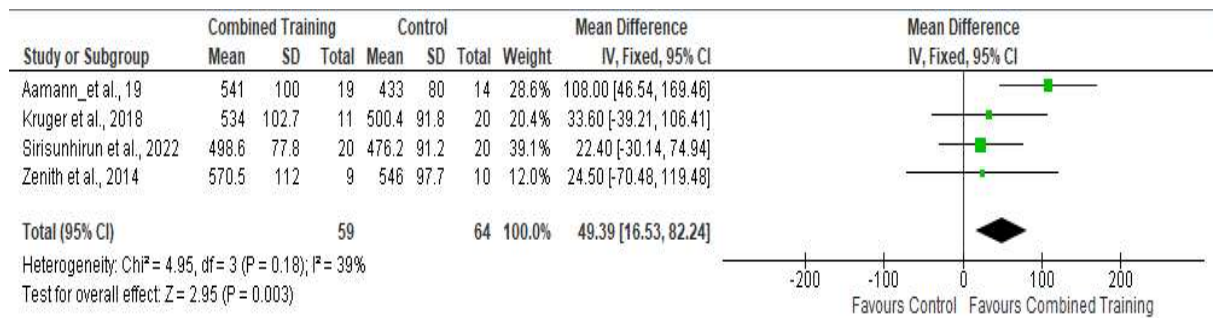
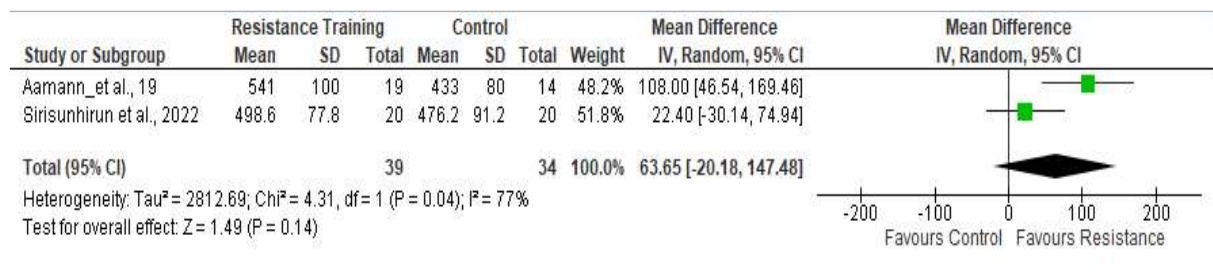


Figure 6: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis and random-effect analysis of standardized mean differences in 6 WMT, with 95% confidence intervals

A



B



C

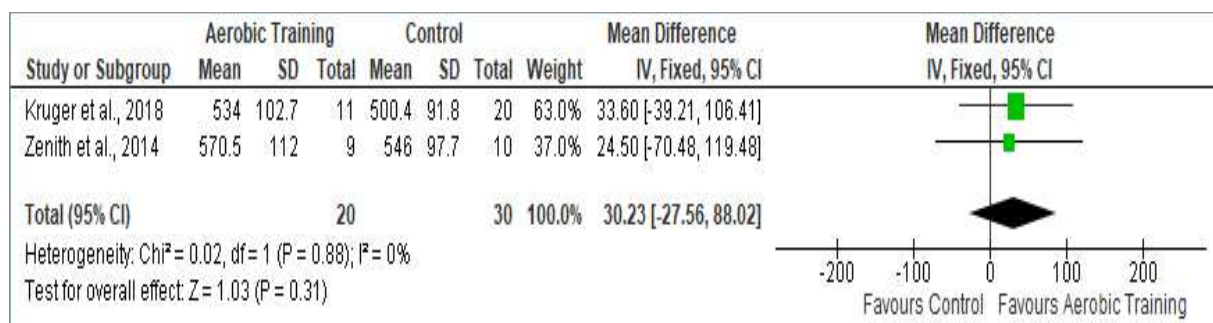
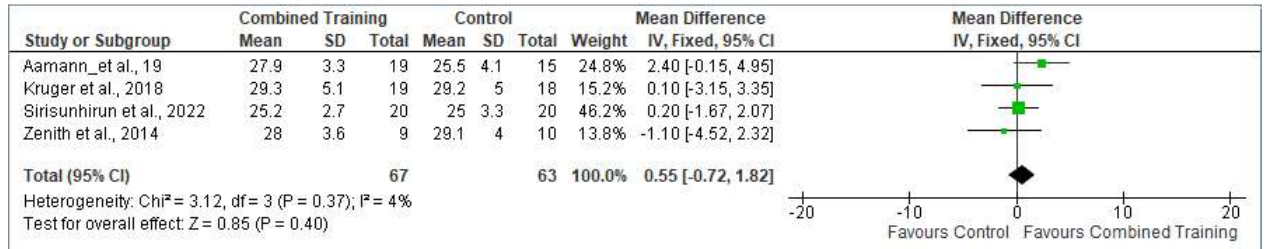
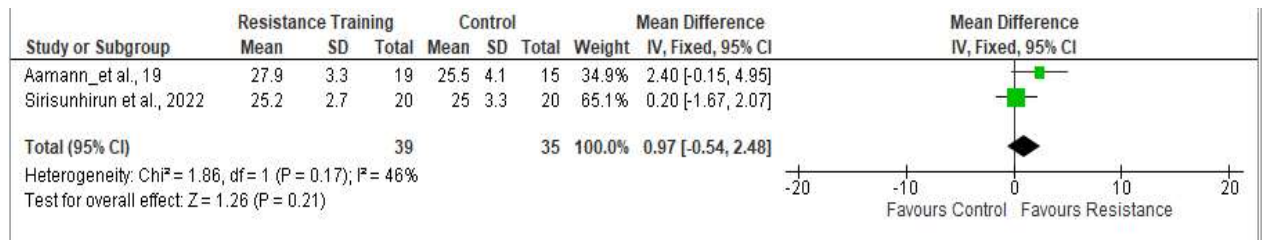


Figure 7: Forest plot of the studies included in the random effect analysis, mean difference adopting a 95% confidence interval, evaluating BMI

A



B



C

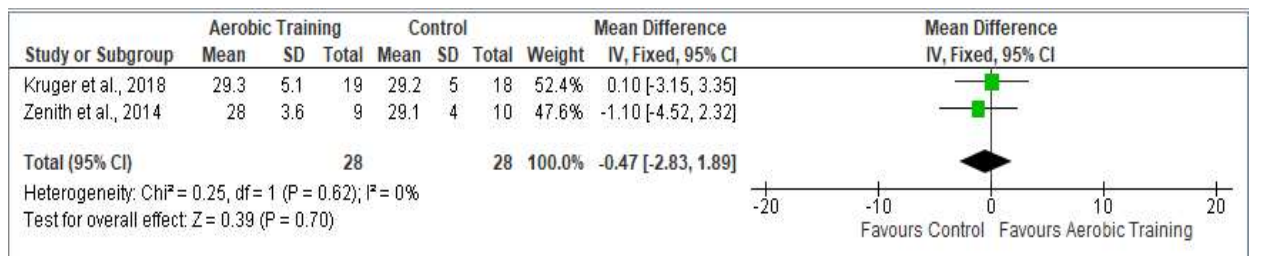
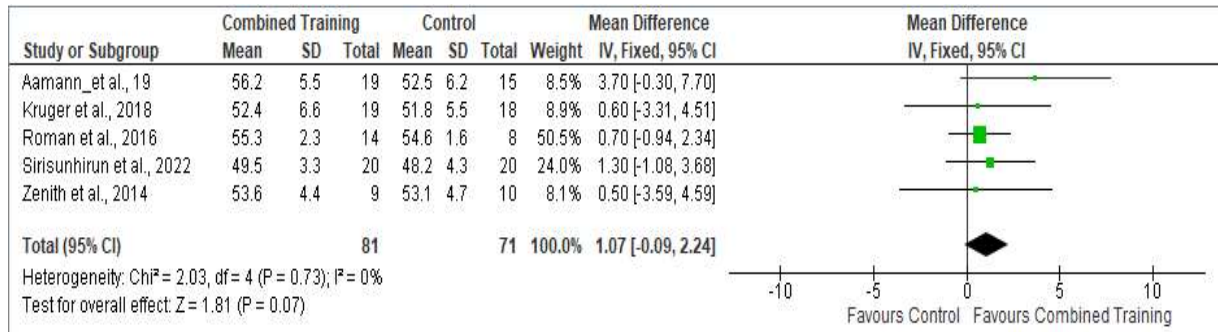
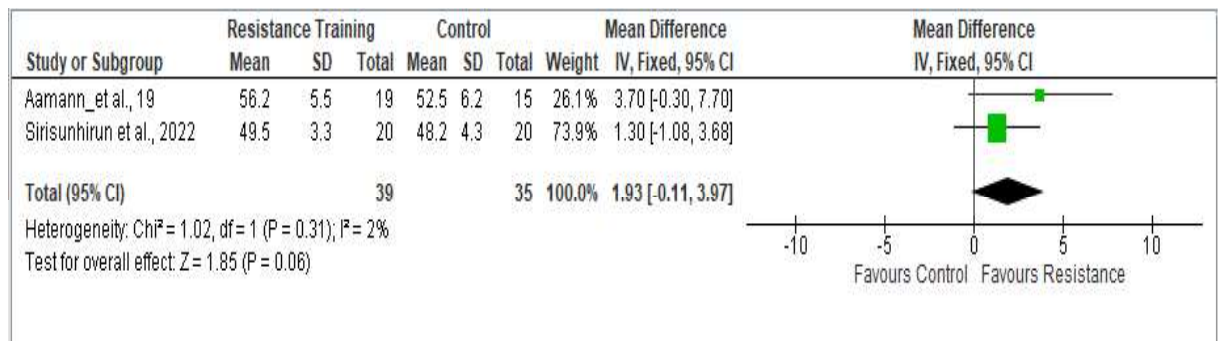


Figure 8: Forest plot of the studies included in the fixed-effect analysis of standardized mean differences for body composition (thigh circumference), with 95% confidence intervals

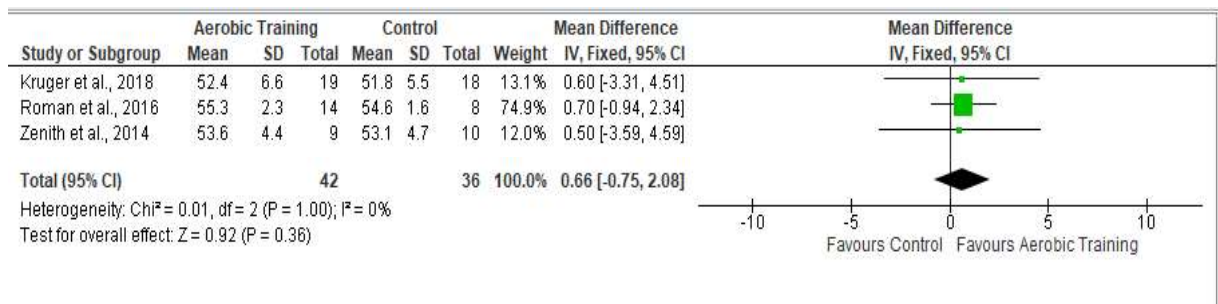
A



B



C



Supplementary Table 1. Practical Recommendations Based on Review Findings**Target Population:**

Patients with liver cirrhosis classified as Child–Pugh class A or B.

Intervention Duration:

Training programs lasting from 8 to 12 weeks.

Aerobic Exercise Evidence-Based Recommendations	
Frequency	2–3 sessions per week
Intensity	60–80% of maximum heart rate, 60–80% heart rate reserve, or 60–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$
Time	30 minutes per session
Type	Cycle ergometer, treadmill, or supervised/home walking
Resistance Exercise Evidence-Based Recommendations	
Frequency	2–3 sessions per week
Intensity	Progressive individualized overload (moderate to high)
Time	No specific duration
Type	Exercises using free weights, machines, body weight, or elastic bands
Repetitions	10–15 repetitions
Sets	2–4 sets

8 DISCUSSÃO GERAL DA TESE

A presente tese investigou aspectos distintos, porém complementares, da resposta fisiológica e funcional em pacientes com CH, enfatizando tanto estratégias simples de modulação autonômica quanto o impacto do treinamento físico sobre capacidade funcional, variáveis antropométricas e qualidade de vida. Os resultados do artigo 1 demonstram que a ingestão de água aumenta o IVC e diminui a FC de pacientes com CH independente da HPCS. Os resultados do estudo 2 demonstram que o treinamento físico combinado (aeróbico associado ao resistido) se mostra mais eficiente na melhora da capacidade funcional e qualidade de vida quando comparado somente ao treinamento físico aeróbico ou resistido.

É amplamente reconhecido que a CH promove desequilíbrios no SNA, caracterizados pelo predomínio da atividade simpática em detrimento da parassimpática ¹²⁵. Esse padrão está associado ao aumento da FC de repouso ¹²⁶, menor VFC ^{125; 127} e comprometimento da SBR ¹²⁸, aspectos diretamente relacionados à gravidade da doença. O primeiro estudo analisado demonstrou que a ingestão de 500 ml de água resultou em redução da FC e aumento da atividade vagal, especialmente em pacientes Child-Pugh-Turcotte A e B, sugerindo que a responsividade autonômica pode estar preservada em estágios menos avançados da CH.

Além disso, pacientes em uso de betabloqueadores apresentaram maiores valores de IVC após ingestão de água. Apesar de limitações metodológicas, como o número reduzido de participantes Child-Pugh-Turcotte B e a ausência de medidas diretas da pressão venosa hepática, os dados apontam para a necessidade de estudos adicionais em pacientes com maior gravidade e em diferentes contextos clínicos.

Em relação a qualidade de vida, capacidade funcional e variáveis antropométricas a CH, sobretudo quando associada à HPCS, predispõe ao desenvolvimento de sarcopenia ¹²⁹, condição multifatorial que envolve alterações hormonais ¹³⁰, inflamatórias ¹³¹ e metabólicas ¹³². A perda de massa e força muscular está intimamente ligada à piora da qualidade de vida, redução da sobrevida e maior risco de complicações clínicas ¹³³. Dessa maneira, o segundo artigo, mostrou através de uma revisão sistemática, que programas de treinamento físico, especialmente os que combinam treinamento aeróbico e resistido, podem promover melhora da qualidade de vida e do desempenho avaliado pelo TC6M ^{95; 99}.

Apesar disso, não foram observadas mudanças consistentes em variáveis como o IMC,

circunferência de coxa ou VO_2 pico, possivelmente em razão do pequeno tamanho amostral dos estudos incluídos e da heterogeneidade nos protocolos de treinamento físico. Ainda assim, a evidência sugere que o treinamento resistido, quando aplicado de forma progressiva e supervisionada, tem papel fundamental na preservação da massa muscular e na melhora funcional. Outro aspecto clínico relevante é a segurança: nenhum dos estudos revisados reportou eventos adversos relacionados ao treinamento físico, reforçando que, quando bem prescrita, a prática é viável em pacientes Child-Pugh-Turcotte A e B. Entretanto, ainda não há dados robustos em pacientes Child-Pugh-Turcotte C, o que exige cautela antes de extrapolar recomendações para estágios avançados da doença.

Em conjunto, os resultados dos dois artigos aumentam a compreensão da função autoômica e o efeito do treinamento físico aeróbio e/ou resistido em pacientes com cirrose hepática compensada ou em fases iniciais. Enquanto a ingestão de água mostrou-se capaz de modular o SNA, reduzindo a FC e favorecendo o IVC, o treinamento físico regular demonstrou impacto positivo na funcionalidade e na qualidade de vida, mesmo sem mudanças expressivas em parâmetros antropométricos ou cardiorrespiratórios. De toda forma, podemos inferir que o treinamento físico contribui para o manejo da sarcopenia, como também para a manutenção da independência funcional e da qualidade de vida dos pacientes.

Apesar da relevância dos resultados, algumas limitações devem ser reconhecidas. No caso da ingestão de água, ainda não se conhece plenamente o mecanismo e as respostas em pacientes com CH nos estágios avançados. No que se refere ao treinamento físico, a ausência de protocolos padronizados e a variabilidade das intervenções dificultam a generalização dos achados. Além disso, o número reduzido de ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e de longo prazo compromete a força da evidência disponível.

Portanto, futuros estudos devem priorizar a estratificação por gravidade da doença (incluindo pacientes Child-Pugh C), a avaliação de desfechos clínicos relevantes (como hospitalizações, complicações e sobrevida), e a padronização de protocolos de exercício, contemplando intensidade, frequência, duração e progressão.

9 CONCLUSÃO GERAL DA TESE

O estudo 1, demonstrou que a ingestão aguda de 500 ml de água promoveu aumento do IVC e redução da FC, independentemente da presença de HPCS. Porém, os pacientes que faziam uso de betabloqueadores apresentaram maiores valores de IVC.

O estudo 2, evidenciou que o treinamento aeróbico e resistido pode contribuir para a melhora da qualidade de vida e da capacidade funcional desses pacientes, ainda que não tenha promovido alterações significativas na composição corporal. Todavia, tais achados devem ser interpretados com cautela, considerando-se as limitações metodológicas, a heterogeneidade dos estudos disponíveis e o baixo a moderado nível de certeza da evidência. Assim, torna-se imprescindível a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados, baseados em protocolos de exercício padronizados e metodologicamente robustos, a fim de confirmar, expandir e consolidar essas evidências, possibilitando sua futura incorporação segura e efetiva à prática clínica.

10 PRODUÇÃO DA TESE

Artigos aceitos para publicação

1. ROCHA, THIAGO CASALI; GERMANO, R. R. ; GIACOMINI, M. C. D. ; PACE, F. H. L. ; LATERZA, M. C. ; MARTINEZ, D. G. . Effect of aerobic and resistance training on body composition, functional capacity, and quality of life in patients with liver cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. Clinics, 2025.

Artigos em Produção

Effect of water intake on the cardiac vagal index in patients with liver cirrhosis – Submetido ao periódico: São Paulo Medical Journal

Resumos publicados em anais de congressos

1. GIACOMINI, M. C.; ROCHA, T. C.; ZAMPERLIN, T. M. L.; PACE, F. H. L.; GIORDANO, H. M.; LATERZA, M. C.; MARTINEZ, D. G. Comparação do índice vagal cardíaco após ingestão de água entre homens e mulheres com cirrose hepática. In: 5º Encontro Minas-Rio de Hepatologia, 2024, Juiz de Fora. Anais 5º Encontro Minas Rio de Hepatologia, 2024. v. 1. p. 09-10.

2. ROCHA, T. C.; GIACOMINI, M. C.; PACE, F. H. L.; ZAMPERLIN, T. M. L.; LATERZA, M. C.; MARTINEZ, D. G. Efeito da ingestão de água no índice vagal cardíaco em pacientes com cirrose hepática. In: 5º Encontro Minas-Rio de Hepatologia, 2024, Juiz de Fora. Efeito da ingestão de água no índice vagal cardíaco em pacientes com cirrose hepática. v. 1. p. 15-15.

REFERÊNCIAS:

- ¹ SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 371, n. 9615, p. 838-51, Mar 08 2008. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328931> >.
- ² ANAND, B. S. Cirrhosis of liver. **West J Med**, v. 171, n. 2, p. 110-5, Aug 1999. ISSN 0093-0415. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510657> >.
- ³ TSUCHIDA, T.; FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 14, n. 7, p. 397-411, Jul 2017. ISSN 1759-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487545> >.
- ⁴ LI, J. et al. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and activation by glutamine metabolism. **PLoS One**, v. 12, n. 8, p. e0182679, 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797105> >.
- ⁵ ENGELMANN, C. et al. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. **J Hepatol**, v. 75 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S49-S66, Jul 2021. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34039492> >.
- ⁶ SORIANO, V. et al. Regression of liver fibrosis in hepatitis C virus/HIV-co-infected patients after treatment with pegylated interferon plus ribavirin. **AIDS**, v. 20, n. 17, p. 2225-7, Nov 14 2006. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086063> >.
- ⁷ BRUNO, S. et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. **Am J Gastroenterol**, v. 104, n. 5, p. 1147-58, May 2009. ISSN 1572-0241. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352340> >.
- ⁸ AIZA-HADDAD, I. et al. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. **Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)**, v. 89, n. 1, p. 144-162, 2024. ISSN 2255-534X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38600006> >.
- ⁹ ROBERTS, M. S. et al. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. **Liver Transpl**, v. 10, n. 7, p. 886-97, Jul 2004. ISSN 1527-6465. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15237373> >.
- ¹⁰ CIOVICESCU, L. M. et al. Innovative prophylactic and therapeutic approaches in liver cirrhosis. **Physiol Int**, v. 111, n. 1, p. 1-18, Mar 21 2024. ISSN 2498-602X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38421387> >.
- ¹¹ PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg**, v. 60, n. 8, p. 646-9, Aug 1973. ISSN 0007-1323. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913> >.

- 12 WIESNER, R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, v. 124, n. 1, p. 91-6, Jan 2003. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12512033> >.
- 13 KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464-70, Feb 2001. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172350> >.
- 14 JEONG, E. M. et al. [The analysis of mortality rate according to CTP score and MELD score in patients with liver cirrhosis]. **Taehan Kan Hakhoe Chi**, v. 9, n. 2, p. 98-106, Jun 2003. ISSN 1226-0479. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824749> >.
- 15 PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 8, p. e2877, Feb 2016. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937922> >.
- 16 NAIK, A. R.; MOORTHY, S. A comparative analysis between Model for End-stage Liver Disease score (MELD), Modified Model for End-stage Liver Disease score (MELD-Na), and Child-Pugh score (CPS) in predicting complications among cirrhosis patients. **The Egyptian Journal of Internal Medicine**, v. 37, n. 1, p. 99, 2025. ISSN 2090-9098.
- 17 WONG, F. et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. **Gut**, v. 60, n. 5, p. 702-9, May 2011. ISSN 1468-3288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325171> >.
- 18 THAM, E. K. J. et al. The Global Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases in 2021. **Liver Int**, v. 45, n. 3, p. e70001, Mar 2025. ISSN 1478-3231. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39927433> >.
- 19 WU, X. N. et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. **BMC Public Health**, v. 24, n. 1, p. 363, Feb 03 2024. ISSN 1471-2458. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38310221> >.
- 20 ASRANI, S. K. et al. Burden of liver diseases in the world. **J Hepatol**, v. 70, n. 1, p. 151-171, Jan 2019. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266282> >.
- 21 ZHAI, M. et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. **Aging (Albany NY)**, v. 13, n. 1, p. 279-300, Jan 12 2021. ISSN 1945-4589. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33436531> >.
- 22 COLLABORATORS, G. C. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 3, p. 245-266, Mar 2020. ISSN 2468-1253. Disponível em: <

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31981519> >.
- 23 HUANG, D. Q. et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 20, n. 6, p. 388-398, Jun 2023. ISSN 1759-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36977794> >.
 - 24 LOOMBA, R.; ADAMS, L. A. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. **Hepatology**, v. 70, n. 6, p. 1885-1888, Dec 2019. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31520407> >.
 - 25 HEIDELBAUGH, J. J.; BRUDERLY, M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. **Am Fam Physician**, v. 74, n. 5, p. 756-62, Sep 01 2006. ISSN 0002-838X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16970019> >.
 - 26 IWAKIRI, Y.; TREBICKA, J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. **JHEP Rep**, v. 3, n. 4, p. 100316, Aug 2021. ISSN 2589-5559. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34337369> >.
 - 27 MELLINGER, J. L.; FERNANDEZ, A. C.; WINDER, G. S. Management of alcohol use disorder in patients with chronic liver disease. **Hepatol Commun**, v. 7, n. 7, Jul 01 2023. ISSN 2471-254X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37314739> >.
 - 28 LIM, W. H. et al. Meta-analysis: Prevalence and impact of alcohol abstinence in alcohol-associated cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 59, n. 6, p. 730-741, Mar 2024. ISSN 1365-2036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38303565> >.
 - 29 YADAV, A. et al. A Comparative Analysis of Heart Rate Variability Indices in Patients with Liver Cirrhosis. **J Assoc Physicians India**, v. 72, n. 9, p. 26-31, Sep 2024. ISSN 0004-5772. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39291513> >.
 - 30 MØLLER, S. et al. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 6, p. H2966-72, Jun 2007. ISSN 0363-6135. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293491> >.
 - 31 OYELADE, T. et al. Heart rate variability in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. **Physiol Meas**, v. 42, n. 5, Jun 17 2021. ISSN 1361-6579. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33857926> >.
 - 32 ATES, F. et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 51, n. 9, p. 1614-8, Sep 2006. ISSN 0163-2116. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927142> >.
 - 33 LIMONGI et al. MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN

PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS. 01: 4-15 p. 2024.

- 34 HENRIKSEN, J. H.; RING-LARSEN, H.; CHRISTENSEN, N. J. Sympathetic nervous activity in cirrhosis. A survey of plasma catecholamine studies. **J Hepatol**, v. 1, n. 1, p. 55-65, 1985. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997320> >.
- 35 KIM, M. Y.; BAIK, S. K.; LEE, S. S. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. **Korean J Hepatol**, v. 16, n. 4, p. 347-52, Dec 2010. ISSN 1738-222X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415576> >.
- 36 MARTELL, M. et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. **World J Hepatol**, v. 2, n. 6, p. 208-20, Jun 27 2010. ISSN 1948-5182. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160999> >.
- 37 MICELI, G. et al. Heart rate variability is associated with disease severity and portal hypertension in cirrhosis. **Hepatol Commun**, v. 7, n. 3, p. e0050, Mar 01 2023. ISSN 2471-254X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36757394> >.
- 38 DÜMCKE, C. W.; MØLLER, S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 68, n. 6, p. 437-47, 2008. ISSN 1502-7686. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609092> >.
- 39 FRITH, J.; NEWTON, J. L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. **Hepat Med**, v. 3, p. 81-7, Aug 23 2011. ISSN 1179-1535. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367224> >.
- 40 OYELADE, T. et al. Heart Rate Turbulence Predicts Survival Independently From Severity of Liver Dysfunction in Patients With Cirrhosis. **Front Physiol**, v. 11, p. 602456, 2020. ISSN 1664-042X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33362578> >.
- 41 MØLLER, S. Prolonged QT-interval in cirrhosis: is it reversible? **Int J Cardiol**, v. 329, p. 113-114, Apr 15 2021. ISSN 1874-1754. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33279590> >.
- 42 HAN, H. et al. Propranolol can correct prolonged QT intervals in patients with cirrhosis. **Front Pharmacol**, v. 15, p. 1370261, 2024. ISSN 1663-9812. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38738176> >.
- 43 BAYLIS, P. H. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. **Am J Physiol**, v. 253, n. 5 Pt 2, p. R671-8, Nov 1987. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3318505> >.
- 44 WEITZMAN, R. E.; KLEEMAN, C. R. The clinical physiology of water metabolism. Part I: The physiologic regulation of arginine vasopressin secretion and thirst. **West J Med**, v. 131, n. 5, p. 373-400, Nov 1979. ISSN 0093-0415. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/394480> >.
- 45 LEHMANN, G. L.; GRADILONE, S. A.; MARINELLI, R. A. Aquaporin water

- channels in central nervous system. **Curr Neurovasc Res**, v. 1, n. 4, p. 293-303, Oct 2004. ISSN 1567-2026. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181079> >.
- 46 ZERBE, R. L.; ROBERTSON, G. L. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes. **Am J Physiol**, v. 244, n. 6, p. E607-14, Jun 1983. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6407333> >.
- 47 LI, L. et al. Arginine vasopressin and angiotensin II coregulate Aquaporin 2 expression in M-1 cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 745, p. 151256, Jan 2025. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39740402> >.
- 48 POHL, M. et al. Short-term functional adaptation of aquaporin-1 surface expression in the proximal tubule, a component of glomerulotubular balance. **J Am Soc Nephrol**, v. 26, n. 6, p. 1269-78, Jun 2015. ISSN 1533-3450. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270072> >.
- 49 ARJUNWADEKAR, P.; SIDDANAGOUDRA, S. P. Cardioautonomic responses to acute ingestion of ice water and its correlation to body mass index. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 30, n. 2, p. 259-264, Nov 30 2018. ISSN 2191-0286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30500780> >.
- 50 CHIANG, C. T. et al. The effect of ice water ingestion on autonomic modulation in healthy subjects. **Clin Auton Res**, v. 20, n. 6, p. 375-80, Dec 2010. ISSN 1619-1560. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680385> >.
- 51 JORDAN, J. et al. The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? **Circulation**, v. 101, n. 5, p. 504-9, Feb 08 2000. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10662747> >.
- 52 MAY, M.; JORDAN, J. The osmopressor response to water drinking. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 300, n. 1, p. R40-6, Jan 2011. ISSN 1522-1490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048076> >.
- 53 LU, C. C. et al. Water ingestion reduces skin blood flow through sympathetic vasoconstriction. **Clin Auton Res**, v. 22, n. 2, p. 63-9, Apr 2012. ISSN 1619-1560 (Electronic) 0959-9851 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057730> >.
- 54 CLAYDON, V. E. et al. Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. **Clin Sci (Lond)**, v. 110, n. 3, p. 343-52, Mar 2006. ISSN 0143-5221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321141> >.
- 55 CALLEGARO, C. C. et al. Acute water ingestion increases arterial blood pressure in hypertensive and normotensive subjects. **J Hum Hypertens**, v. 21, n. 7, p. 564-70, Jul 2007. ISSN 0950-9240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344908> >.

- 56 ROSSI, P. et al. Stomach distension increases efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. **J Neurol Sci**, v. 161, n. 2, p. 148-55, Dec 11 1998. ISSN 0022-510X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9879696> >.
- 57 BROWN, C. M. et al. Cardiovascular responses to water drinking: does osmolality play a role? **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 289, n. 6, p. R1687-92, Dec 2005. ISSN 0363-6119. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037127> >.
- 58 FUJIMURA, J. et al. Effect of perturbations and a meal on superior mesenteric artery flow in patients with orthostatic hypotension. **J Auton Nerv Syst**, v. 67, n. 1-2, p. 15-23, Dec 03 1997. ISSN 0165-1838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9470140> >.
- 59 NOSAKA, S.; MURASE, S.; MURATA, K. Arterial baroreflex inhibition by gastric distension in rats: mediation by splanchnic afferents. **Am J Physiol**, v. 260, n. 5 Pt 2, p. R985-94, May 1991. ISSN 0002-9513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035710> >.
- 60 KOBASHI, M.; ADACHI, A. Effect of hepatic portal infusion of water on water intake by water-deprived rats. **Physiol Behav**, v. 52, n. 5, p. 885-8, Nov 1992. ISSN 0031-9384. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1484844> >.
- 61 OSAKA, T.; KOBAYASHI, A.; INOUE, S. Thermogenesis induced by osmotic stimulation of the intestines in the rat. **J Physiol**, v. 532, n. Pt 1, p. 261-9, Apr 01 2001. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283240> >.
- 62 LIEDTKE, W. et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. **Cell**, v. 103, n. 3, p. 525-35, Oct 27 2000. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11081638> >.
- 63 VIANNA, L. C. et al. Water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in healthy young humans. **Exp Physiol**, v. 103, n. 10, p. 1318-1325, Oct 2018. ISSN 1469-445X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055008> >.
- 64 ROUTLEDGE, H. C. et al. Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects. **Clin Sci (Lond)**, v. 103, n. 2, p. 157-62, Aug 2002. ISSN 0143-5221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149107> >.
- 65 PORTO, A. A. et al. Influence of Fluid Ingestion on Heart Rate, Cardiac Autonomic Modulation and Blood Pressure in Response to Physical Exercise: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. **Nutrients**, v. 15, n. 21, Oct 26 2023. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37960187> >.

- 66 OLIVEIRA, T. P. D. et al. A ingestão hídrica acelera a recuperação da frequência cardíaca pós-exercício. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 23, p. 271-276, 2012. ISSN 1983-3083.
- 67 SHANNON, J. R. et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. **Am J Med**, v. 112, n. 5, p. 355-60, Apr 01 2002. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904109> >.
- 68 YOUNG, T. M.; MATHIAS, C. J. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1737-41, Dec 2004. ISSN 0022-3050. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548493> >.
- 69 DILLON, J. F. et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. **Am J Gastroenterol**, v. 89, n. 9, p. 1544-7, Sep 1994. ISSN 0002-9270. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8079935> >.
- 70 PIMENTEL, C. F. M. G. et al. Autonomic dysfunction is common in liver cirrhosis and is associated with cardiac dysfunction and mortality: prospective observational study. **Sao Paulo Med J**, v. 140, n. 1, p. 71-80, 2022. ISSN 1806-9460. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34852170> >.
- 71 FLEISHER, L. A. et al. Heart rate variability as a predictor of autonomic dysfunction in patients awaiting liver transplantation. **Dig Dis Sci**, v. 45, n. 2, p. 340-4, Feb 2000. ISSN 0163-2116. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711448> >.
- 72 BHOGAL, A. S. et al. Which heart rate variability index is an independent predictor of mortality in cirrhosis? **Dig Liver Dis**, v. 51, n. 5, p. 695-702, May 2019. ISSN 1878-3562. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30293892> >.
- 73 BAUER, A. et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 17, p. 1353-65, Oct 21 2008. ISSN 1558-3597. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940523> >.
- 74 NOBREGA, A. C.; CASTRO, C. L.; ARAÚJO, C. G. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic systems in the 4-s exercise test. **Braz J Med Biol Res**, v. 23, n. 12, p. 1259-62, 1990. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2136558> >.
- 75 ARAUJO, C. G.; NOBREGA, A. C.; CASTRO, C. L. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. **Clin Auton Res**, v. 2, n. 1, p. 35-40, Feb 1992. ISSN 0959-9851. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1638103> >.
- 76 PAIVA, V. C. D. et al. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal

cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, p. 493-501, 2011. ISSN 0066-782X.

- 77 OLIVEIRA, C. Q. et al. Four-second dynamic exercise testing (T4S) for the assessment of cardiac vagal modulation in obese adolescents. **Physiol Meas**, v. 40, n. 11, p. 115003, Dec 02 2019. ISSN 1361-6579. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31627205> >.
- 78 PEDERSEN, R. S. et al. Urinary aquaporin-2 in healthy humans and patients with liver cirrhosis and chronic heart failure during baseline conditions and after acute water load. **Kidney Int**, v. 63, n. 4, p. 1417-25, Apr 2003. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12631357> >.
- 79 LUNZER, M. R. et al. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. **Lancet**, v. 2, n. 7931, p. 382-5, Aug 30 1975. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/51190> >.
- 80 GENOVESI, S. et al. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient. **Liver Int**, v. 30, n. 2, p. 232-9, Feb 2010. ISSN 1478-3231. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19793198> >.
- 81 RZOUQ, F.; ALAHDAB, F.; OLYAEE, M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, "the hepatorenal reflex hypothesis". **Am J Med Sci**, v. 348, n. 3, p. 244-8, Sep 2014. ISSN 1538-2990. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805785> >.
- 82 IWAO, T. et al. Cardiovascular responsiveness after isotonic exercise in cirrhotic patients: study on sympathoadrenergic and renin-angiotensin systems. **Am J Gastroenterol**, v. 89, n. 7, p. 1043-6, Jul 1994. ISSN 0002-9270. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017363> >.
- 83 BERNARDI, M. et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. **J Hepatol**, v. 12, n. 2, p. 207-16, Mar 1991. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2050999> >.
- 84 GHUMMAN, U. et al. Sarcopenia in cirrhosis: a clinical practice review. **Ann Palliat Med**, v. 14, n. 3, p. 255-268, May 2025. ISSN 2224-5839. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40511569> >.
- 85 CASALES DA SILVA VIEIRA, R. et al. Cirrhosis affects maximal oxygen consumption, functional capacity, quality of life in patients with hepatitis C. **Physiother Res Int**, v. 23, n. 4, p. e1727, Oct 2018. ISSN 1471-2865. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29963759> >.
- 86 DAVULURI, G. et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. **J Physiol**, v. 594, n. 24, p. 7341-7360, Dec 15 2016. ISSN 1469-7793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558544> >.

- 87 GHOSH, G.; JESUDIAN, A. B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. **J Clin Exp Hepatol**, v. 9, n. 2, p. 257-267, 2019. ISSN 0973-6883. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31024208> >.
- 88 HENIN, G.; LANTHIER, N.; DAHLQVIST, G. Pathophysiological changes of the liver-muscle axis in end-stage liver disease: what is the right target? **Acta Gastroenterol Belg**, v. 85, n. 4, p. 611-624, 2022. ISSN 1784-3227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36566371> >.
- 89 IMANO, E. et al. Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. **J Hepatol**, v. 31, n. 3, p. 469-73, Sep 1999. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10488706> >.
- 90 EBADI, M. et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. **J Gastroenterol**, v. 54, n. 10, p. 845-859, Oct 2019. ISSN 1435-5922. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31392488> >.
- 91 NISHIKAWA, H. et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 8, n. 6, p. 915-925, Dec 2017. ISSN 2190-6009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28627027> >.
- 92 COLAKOĞLU, O. et al. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. **Turk J Gastroenterol**, v. 18, n. 4, p. 245-9, Dec 2007. ISSN 2148-5607. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080921> >.
- 93 HORI, T.; MURAWAKI, Y.; HIRAYAMA, C. Hypogonadism in liver cirrhosis: implication in altered amino acid metabolism in muscle. **Biochem Med Metab Biol**, v. 39, n. 2, p. 168-75, Apr 1988. ISSN 0885-4505. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3377905> >.
- 94 AMIRTHARAJ, G. J. et al. Role of Oxygen Free Radicals, Nitric Oxide and Mitochondria in Mediating Cardiac Alterations During Liver Cirrhosis Induced by Thioacetamide. **Cardiovasc Toxicol**, v. 17, n. 2, p. 175-184, Apr 2017. ISSN 1559-0259. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131982> >.
- 95 SIRISUNHIRUN, P. et al. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial. **BMC Gastroenterol**, v. 22, n. 1, p. 66, Feb 14 2022. ISSN 1471-230X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35164698> >.
- 96 ROMÁN, E. et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0151652, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011355> >.
- 97 ZENITH, L. et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and

- muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 12, n. 11, p. 1920-6.e2, Nov 2014. ISSN 1542-7714. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768811> >.
- 98 HSIEH, H. C. et al. Effectiveness of Exercise Interventions on Body Composition, Exercise Capacity, Fatigue, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Dig Dis Sci**, v. 69, n. 7, p. 2655-2666, Jul 2024. ISSN 1573-2568. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38656415> >.
- 99 KRUGER, C. et al. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 99, Jan 08 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311671> >.
- 100 AAMANN, L. et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n. 5, p. 1179-1187.e6, May 2020. ISSN 1542-7714. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31394282> >.
- 101 _____. Reduced 3-year risk of hospital admission and mortality after 12-week resistance training of cirrhosis patients: A follow-up of a randomized clinical trial. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 38, n. 8, p. 1365-1371, Aug 2023. ISSN 1440-1746. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36740964> >.
- 102 KAWAGUCHI, T. et al. Resistance exercise in combination with aerobic exercise reduces the incidence of serious events in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Gastroenterol**, v. 59, n. 3, p. 216-228, Mar 2024. ISSN 1435-5922. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38159112> >.
- 103 BERZIGOTTI, A. et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. **Hepatology**, v. 65, n. 4, p. 1293-1305, Apr 2017. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27997989> >.
- 104 CUI, Y. et al. Correlation between sarcopenia and cirrhosis: a meta-analysis. **Front Nutr**, v. 10, p. 1342100, 2023. ISSN 2296-861X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38268669> >.
- 105 MACÍAS-RODRÍGUEZ, R. U. et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 7, n. 7, p. e180, Jul 14 2016. ISSN 2155-384X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415618> >.
- 106 LAI, J. C. et al. A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial of a Home-Based Exercise Program for Patients With Cirrhosis: The Strength Training Intervention (STRIVE). **Am J Gastroenterol**, v. 116, n. 4, p. 717-722, Apr 2021. ISSN 1572-0241. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33982941> >.
- 107 JAMALI, T. et al. Outcomes of Exercise Interventions in Patients With Advanced

- Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Am J Gastroenterol**, v. 117, n. 10, p. 1614-1620, Oct 01 2022. ISSN 1572-0241. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35973182> >.
- 108 LI, J. et al. Exercise Intervention in Autonomic Function, Immunity, and Cardiovascular Health: A Precision Medicine Approach. **J Cardiovasc Dev Dis**, v. 12, n. 7, Jun 26 2025. ISSN 2308-3425. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40710772> >.
- 109 SARDELI, A. V. et al. Resistance training and cardiovascular autonomic modulation in humans: a systematic review and meta-analysis. **Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal**, p. 1-8, 2017. ISSN 2236-5435.
- 110 CORRÊA, F. C. C. R.; CORRÊA, G. C. C. R.; SILVA, E. B. Effect of physical exercise on the functional capacity of patients with liver cirrhosis: systematic review with meta-analysis. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 49, n. 1, p. 1-14, Jan 01 2024. ISSN 1715-5320. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37820382> >.
- 111 JOHNSTON, H. E. et al. The Effect of Diet and Exercise Interventions on Body Composition in Liver Cirrhosis: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 14, n. 16, Aug 17 2022. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36014871> >.
- 112 GARCÍA-PAGÀN, J. C. et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. **Gastroenterology**, v. 111, n. 5, p. 1300-6, Nov 1996. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8898644> >.
- 113 THOMPSON, P. D. et al. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Curr Sports Med Rep**, v. 12, n. 4, p. 215-7, 2013. ISSN 1537-8918. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851406> >.
- 114 MACÍAS-RODRÍGUEZ, R. U. et al. Exercise prescription in patients with cirrhosis: Recommendations for clinical practice. **Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)**, v. 84, n. 3, p. 326-343, 2019. ISSN 2255-534X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262552> >.
- 115 TUDOR-LOCKE, C. et al. How many steps/day are enough? For adults. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 8, p. 79, Jul 28 2011. ISSN 1479-5868. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798015> >.
- 116 LABORATORIES, A. C. O. P. S. F. C. P. F. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-7, Jul 01 2002. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180> >.
- 117 LIVER, E. A. F. T. S. O. T. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **J Hepatol**, v. 70, n. 1, p. 172-193, Jan 2019. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30144956> >.

- 118 NAKAYA, Y. et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. **J Gastroenterol**, v. 37, n. 7, p. 531-6, 2002. ISSN 0944-1174. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162411> >.
- 119 HIRAOKA, A. et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 29, n. 12, p. 1416-1423, Dec 2017. ISSN 1473-5687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29016470> >.
- 120 DE FRANCHIS, R. et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. **J Hepatol**, v. 76, n. 4, p. 959-974, Apr 2022. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35120736> >.
- 121 ARAÚJO, C. G. S. D.; RICARDO, D. R.; ALMEIDA, M. B. D. Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 9, p. 293-298, 2003. ISSN 1517-8692.
- 122 LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000100, Jul 21 2009. ISSN 1549-1676. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621070> >.
- 123 GRADEPRO, G. GRADEpro guideline development tool [software]. **McMaster University**, v. 435, 2015.
- 124 GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1334-59, Jul 2011. ISSN 1530-0315. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694556> >.
- 125 BILOUS, Z. et al. CHARACTERISTICS OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE, ASSESSED BY THE HEART RATE VARIABILITY STUDY IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH SYNTROPIC CARDIOMYOPATHY AND ITS FEATURES DEPENDING ON THE QT INTERVAL DURATION. **Georgian Med News**, n. 334, p. 78-82, Jan 2023. ISSN 1512-0112. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36864797> >.
- 126 BERNARDI, M. et al. Chronobiological evaluation of sympathoadrenergic function in cirrhosis. Relationship with arterial pressure and heart rate. **Gastroenterology**, v. 93, n. 6, p. 1178-86, Dec 1987. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3678735> >.
- 127 AMARAL, J. A. T. D. et al. Non-Alcoholic Cirrhosis and Heart Rate Variability: A Systematic Mini-Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 3, Mar 05 2020. ISSN 1648-9144. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151106> >.
- 128 SONG, J. G. et al. Changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to

increased ventricular mass in patients with liver cirrhosis. **Circ J**, v. 76, n. 12, p. 2807-13, 2012. ISSN 1347-4820. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975717> >.

- 129 TANDON, P. et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. **J Hepatol**, v. 75 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S147-S162, Jul 2021. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34039486> >.
- 130 CHEN, H. W.; DUNN, M. A. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 7, n. 5, p. e170, May 26 2016. ISSN 2155-384X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27228401> >.
- 131 HAN, J. W. et al. Association between serum tumor necrosis factor- α and sarcopenia in liver cirrhosis. **Clin Mol Hepatol**, v. 28, n. 2, p. 219-231, Apr 2022. ISSN 2287-285X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34281295> >.
- 132 PERIYALWAR, P.; DASARATHY, S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. **Clin Liver Dis**, v. 16, n. 1, p. 95-131, Feb 2012. ISSN 1557-8224. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321468> >.
- 133 NATHIYA, D. et al. Frailty Predicting Health-Related Quality of Life Trajectories in Individuals with Sarcopenia in Liver Cirrhosis: Finding from BCAAS Study. **J Clin Med**, v. 12, n. 16, Aug 17 2023. ISSN 2077-0383. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37629390> >.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HU-UFJF	
---	--	---

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

Pesquisador Responsável: Daniel Godoy Martinez

Endereço: Rua: Álvaro José Rodrigues; Bairro: Santos Dumont 1030 casa

109 CEP: 36038030 Juiz de

Fora – MG Telefone: 32- 99934-9333 E-mail:

danielgmartinez@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa Efeitos da ingestão de água na reativação vagal pós exercício em pacientes cirróticos. Neste estudo pretendemos avaliar através do teste de quatro segundos, os efeitos da ingestão de 500 ml de água em pacientes com doenças hepáticas sobre a resposta vagal cardíaca. O motivo que nos leva a estudar esta temática é por não estar claro na literatura a resposta cardiovascular em pacientes com doenças hepáticas após a ingestão de água.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: os participantes da pesquisa passarão por uma avaliação, contendo questões como nome, idade, raça, contato, profissão, e-mail, medicamento (s), peso, altura e IMC, seguida de um exame clínico e físico, com ênfase em sinais e sintomas cardiorrespiratórios ou autonômicos anormais, sendo avaliado os sinais vitais: frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e frequência respiratória. Será ainda avaliado o ritmo cardíaco no eletrocardiograma. A história médica será inicialmente preenchida para obtenção dos seguintes registros: nome, idade, data de nascimento, ocupação, uso de medicamentos, tabagismo, consumo de álcool e horário da última refeição. Em seguida, mediremos o peso e a altura de cada indivíduo por meio de um estadiômetro modelo PL 200 (Filizola, Brasil) com precisão de 0,05 kg e 0,005 m, respectivamente. Eletrodos descartáveis serão afixados no tórax de cada indivíduo em uma única derivação CC5 ou CM5 para a obtenção do ECG. A pressão arterial será aferida pelo aparelho da marca Dixtal Multiparamétrico DX 2022.

O Sr. (Sra.) será submetido(a), a um teste de exercício de 4 segundos (T4s) em cicloergômetro, originalmente proposto por Araujo et. al 1992. Trata-se de um teste que mede a integridade dos reflexos cardíacos, pedalando rapidamente sem carga no ciclo durante apenas quatro segundos com respiração controlada. Ocasionalmente, o teste poderá ser interrompido, caso o avaliador julgue apropriado ou necessário. Após a execução do teste, você imediatamente irá ingerir 500 ml de água em temperatura

ambiente e em seguida realizará novamente o teste, adotando intervalo de 10 minuto entre os T4s. A pressão arterial será aferida antes de cada T4s. Os riscos envolvidos na pesquisa podem consistir em uma aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração, um aumento da sudorese e uma sensação progressiva de cansaço. Dor muscular, durante ou após o teste, também pode ocorrer, principalmente quando não há o hábito de fazer exercício. Em raras situações, certas anormalidades podem surgir durante ou imediatamente após o esforço. Estas incluem: dor no peito, falta de ar, tonteira, elevação importante ou queda da pressão arterial, irregularidade do ritmo cardíaco, insuficiência de aporte de oxigênio no coração (isquemia miocárdica esforço- induzida). Todo esforço será feito para minimizar estes riscos através da avaliação das informações preliminares relacionadas ao seu estado de saúde e pela observação atenta de qualquer anormalidade durante o exercício físico.

Porém, alertamos que o exercício físico a ser realizado é de curta duração e após seu término a frequência cardíaca e respiratória, bem como a sensação de cansaço voltam aos valores de repouso.

A pesquisa contribuirá para os pacientes com doenças hepáticas, uma estratégia simples e possivelmente eficaz para minimizar alterações cardiovasculares.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Senhor (a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Senhor (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida ao Senhor (a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo: Reativação vagal cardíaca durante o exercício após a ingestão de água em

pacientes com cirrose hepática de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

_____	_____
Nome e assinatura do (a) participante (a)	Data

_____	_____
Nome e assinatura do (a) pesquisador (a)	Data

_____	_____
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF:

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa
Catarina CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5167

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B – Ficha de Anamnese**FICHA DE AVALIAÇÃO**

AVALIADOR(A): _____ DATA: ____/____/____

1-IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome: _____

Idade: _____ DN: ____/____/____ Sexo: ()F ()M Raça: _____

Fone(s): _____/_____

Medicamentos: _____

2- ANAMNESE

HPP: _____

Classificação da doença- Child Pugh: A (); B (); C ()

OBS:

Exames:

Horário da última refeição: _____**Alimentos consumidos nas últimas 2 horas:**

3-EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

FC repouso: _____

PA: _____

SpO2: _____

FR: _____

Fisioterapeuta Responsável

ANEXO: CARTA DE ACEITE DO ARTIGO - Effect of Aerobic and Resistance Training on Body Composition, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review with Meta-Analysis" NA REVISTA: CLINICS

Date: Jul 26, 2025
To: "Thiago Rocha" thiago.casali@outlook.com
From: "Jose Maria Soares-Jr" jsoares415@hotmail.com
Subject: Decision on submission to Clinics

Manuscript Number: CLINICS-D-25-00167R2
 Effect of Aerobic and Resistance Training on Body Composition, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review with Meta-Analysis

Dear Prof. Rocha,

Thank you for submitting your manuscript to Clinics.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication.

My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate and value your contribution to Clinics. We regularly invite authors of recently published manuscript to participate in the peer review process. If you were not already part of the journal's reviewer pool, you have now been added to it.

We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,
 Jose Maria Soares-Jr, MD, PhD
 Editor-in-Chief
 Clinics

Editor and Reviewer comments: