

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Rafael Ribeiro Germano

Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática

Juiz de Fora

2023

Rafael Ribeiro Germano

Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

Orientador: Dr. Daniel Godoy Martinez

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ribeiro Germano, Rafael.

Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática / Rafael Ribeiro Germano. -- 2023.

84 f.

Orientador: Daniel Godoy Martinez

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2023.

1. Cirrose hepática. 2. Endotélio. 3. Exercício isométrico. I. Godoy Martinez, Daniel, orient. II. Título.

Rafael Ribeiro Germano

Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática

Dissertação 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 07 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Natalia Portela Pereira

FAMINAS/MG

Prof. Dr. Fabio Heleno de Lima Pace

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 06/11/2023.



Documento assinado eletronicamente por Daniel Godoy Martinez, Professor(a), em 07/12/2023, às 11:27, 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 NATÁLIA PORTELA PEREIRA, Usuário Externo, em 07/12/2023, às 17:57, 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 Fabio Heleno de Lima Pace, Professor(a), em 08/12/2023, às 08:42, 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 1560954 e o código CRC 56FE9078.

Dedico este trabalho aos meus familiares que sempre estiveram ao meu lado para a concretização desta etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar o caminho dessa jornada que se chama viver e os caminhos que virão a partir do agora.

Agradeço aos meus pais por me incentivarem a fazer melhor a cada dia, mesmo com as dificuldades do dia a dia, e aos entes queridos que não estão mais presentes, mas que acompanharam o início.

Agradeço a minha amada esposa por todo companheirismo nesse caminho todo do mestrado. Desde o início estando comigo, inclusive no dia da apresentação do projeto de pesquisa que configurou a entrada no mestrado. Te amo!

Agradeço aos companheiros de Jiu-jitsu, parte dessa conquista é devido as horas de tatame que compartilhamos e foi extremamente importante cada rolamento e saída de quadril, principalmente ao professor Faixa preta da Equipe Rotatori BJJ, pode ter certeza que os 13 anos que estive dentro da equipe, sua dedicação em tudo que realiza foi também uma motivação para iniciar essa jornada científica.

Agradeço ao meu orientador Professor Daniel Godoy Martinez, por toda dedicação, paciência e humildade na orientação desse projeto de pesquisa. Mesmo com toda adversidade neste trabalho, saio do mestrado mais maduro para prosseguir em novas etapas, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço ao Professor Mateus Camaroti Laterza pela oportunidade de participar das reuniões do grupo de pesquisa InCFEx e aos colegas do InCFEx por contribuírem na execução desse projeto, especialmente a Tuany por ter me ajudado com análise de dados, Aline por ter me ajudado nas coletas e Professora Natalia Portella por ter compartilhado seus conhecimentos sobre a execução da avaliação do fluxo sanguíneo muscular e hiperemia reativa.

Agradeço a todos os funcionários do HU-UFJF por terem me recebido muito bem e especialmente ao Dr. Fábio Pace e Dra. Helena Maria Giordano por terem aberto as portas do ambulatório de hepatologia para realização da pesquisa, como também a todos os médicos da equipe.

É mais importante saber que tipo de pessoa tem uma doença do que saber que tipo de doença a pessoa tem (Hipócrates, 460 a.C. a 370 a.C).

RESUMO

Em pacientes com cirrose hepática é observado exacerbação da função endotelial periférica resultando em acentuada produção de NO e exagerada vasodilatação periférica. Existe evidência de que o exercício isométrico de preensão palmar provoca resposta vasodilatadora ou vasoconstritora. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de uma sessão de exercício isométrico de preensão palmar no fluxo sanguíneo muscular (FSM) em repouso e na resposta a hiperemia reativa em pacientes com cirrose hepática. Foram recrutados 14 pacientes com cirrose hepática, 12 homens e 2 mulheres Child A. O FSM foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. A pressão arterial foi mensurada no braço dominante pelo monitor multiparamétrico Dixtal 2022 em repouso e durante sessão de exercício isométrico. A condutância vascular do antebraço (CVA) foi calculada pelo FSM dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportado em unidades. O FSM foi avaliado em repouso e na resposta à hiperemia reativa provocada por 5 minutos de oclusão circulatória (200mmHg) antes e após sessão de exercício físico isométrico. Para o teste de contração voluntária máxima e protocolo de exercício isométrico foi utilizado o dinamômetro eletrônico de preensão manual, modelo EMG®. A sessão de exercício físico consistiu em 4 séries de contração isométrica de 2 minutos a 30% da contração voluntária máxima alternado por 2 minutos de descanso. O FSM e a CVA foram semelhantes em repouso pré e pós sessão de exercício isométrico ($3,46 \pm 1,43$ vs. $2,94 \pm 2,03$ ml/min/100ml, $p=0,148$ e $3,71 \pm 1,45$ vs. $3,11 \pm 2,04$ unidades $p=0,184$, respectivamente). O FSM aumentou de forma semelhante do repouso para a hiperemia reativa tanto pré como pós sessão de exercício físico isométrico (pré sessão: $3,46 \pm 1,43$ vs. $16,1 \pm 9,55$ vs. pós sessão: $2,94 \pm 2,03$ vs. $14,4 \pm 12,5$ ml/min/100ml, respectivamente, efeito tempo: $p < 0,001$; efeito sessão: $p=0,530$ e efeito interação: $p=0,694$). Conclui-se que a sessão de exercício físico isométrico não alterou o FSM em repouso, bem como não alterou a sua resposta à hiperemia reativa em pacientes com cirrose hepática.

Palavras chaves: Cirrose hepática, Endotélio, Exercício isométrico.

ABSTRACT

In patients with hepatic cirrhosis, there is an exacerbation of peripheral endothelial function, leading to a marked production of NO and exaggerated peripheral vasodilation. Evidence suggests that isometric palmar grip exercise can induce either vasodilatory or vasoconstrictor responses. The study aimed to assess the effect of a session of isometric palmar grip exercise on muscle blood flow (MBF) at rest and in the response to reactive hyperemia in patients with hepatic cirrhosis. Fourteen hepatic cirrhosis patients, comprising 12 men and 2 women in Child A category, were recruited. MBF was evaluated using venous occlusion plethysmography, and blood pressure was measured in the dominant arm with the Dixtal 2022 multiparametric monitor, both at rest and during isometric exercise. Forearm vascular conductance (FVC) was calculated by dividing MBF by mean arterial pressure, multiplied by 100, and reported in units. The results indicated that MBF and FVC were similar both at rest pre- and post-isometric exercise session (3.46 ± 1.43 vs. 2.94 ± 2.03 ml/min/100ml, $p=0.148$, and 3.71 ± 1.45 vs. 3.11 ± 2.04 units, $p=0.184$, respectively). Analyzing the response to reactive hyperemia, a similar increase in MBF from rest to reactive hyperemia was observed both pre- and post-isometric exercise session (pre-session: 3.46 ± 1.43 vs. 16.1 ± 9.55 vs. post-session: 2.94 ± 2.03 vs. 14.4 ± 12.5 ml/min/100ml, respectively; time effect: $p < 0.001$; session effect: $p=0.530$, and interaction effect: $p=0.694$). In conclusion, the isometric exercise session did not alter MBF at rest, and it had no impact on the response to reactive hyperemia in patients with hepatic cirrhosis.

Keywords: Hepatic cirrhosis, Endothelium, Isometric exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Balança e Estadiômetro Líder®	47
Figura 2 - Pletismógrafo e programa Non Invasive Vascular Program	48
Figura 3 - Manguito do Braço, Silástico e Manguito do punho	49
Figura 4 – Monitor Multiparamétrico (Dixtal2022)	50
Figura 5 - Dinamômetro Eletrônico	51
Figura 6 – Teste CVM do voluntário MA230920221236.....	51
Figura 7 - Sessão de exercício isométrico do voluntário MA230920221236...52	
Figura 8 - Protocolo experimental.....	53
Figura 9 - FSM e CVA.....	56
Figura 10 – Hiperemia Reativa.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela1 - Classificação funcional Child-Turcotte-Pugh.....	20
Tabela 2 - Subclassificação Histológica da Cirrose.....	21
Tabela 3 - Proposta de Classificação da Disfunção Endotelial.....	32
Tabela 4 - Elementos da Atividade Física e do Exercício Físico.....	38
Tabela 5 - Características da Amostra.....	54
Tabela 6 – Variáveis Hemodinâmicas em Repouso.....	55

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 CIRROSE HEPÁTICA: CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA E PROPOSTA DE AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA	17
1.2 FUNÇÃO METABÓLICA DO FÍGADO.....	21
1.3 ENDOTÉLIO VASCULAR E OXÍDO NITRICO.....	24
1.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL	29
1.5 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA CIRROSE HEPÁTICA.....	32
1.6 MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE INVESTIGAÇÃO DO ENDOTÉLIO VASCULAR NA CIRROSE HEPATICA EM SERES HUMANOS.....	35
1.7 ATIVIDADE FISICA E CIRROSE.....	38
2 OBJETIVOS	44
2.1 Objetivo Primário.....	44
2.2 Objetivo Secundário.....	44
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
3.1 TIPO DE ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	44
3.2 AMOSTRA	45
3.3 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS.....	45
3.3.1 Anamnese.....	45
3.3.2 Exames Bioquímicos.....	45
3.3.3 Dados Antropométricos e de Qualidade de Vida	46
3.3.4 Avaliação de Fluxo Sanguíneo Muscular e Hiperemia Reativa	47
3.3.5 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	49
3.3.6 Teste de Contração Voluntária Máxima	50
3.3.7 Sessão de Exercício Físico.....	51
3.4 PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	52
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
4 RESULTADOS.....	53
5 DISCUSSÃO	56
6 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS.....	63

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	72
ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP.....	75
ANEXO C – Ficha Clínica Individual.....	79
ANEXO D – Questionário de Qualidade de Vida – CLDQ-BR.....	82

1 INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano pesando em média 1,5kg em uma pessoa adulta, contribuindo em torno de 2% do peso corporal. Ele está localizado ao lado direito do corpo estendendo-se até o lado esquerdo. Seu limite superior está situado no 5º espaço intercostal direito. Apresenta quatro lóbulos envoltos pela cápsula de glisson. O fígado é mantido em sua posição por ligamentos falciformes, pedículos vasculares e pela pressão supradiafragmática negativa, sendo dividido em lóbulo direito e esquerdo, além disso, os lóbulos menores, caudado e quadrado, estão situados na parte posterior do fígado (SANTOS; LIMA, 2016; PORTO; PORTO,2019).

O lóbulo direito é envolvido pelo pulmão, pleura e diafragma até a 8ª costela e especificamente no recesso da face inferior está localizada a vesícula biliar. As áreas que detêm contato com o diafragma, veia cava inferior e vesícula biliar, constituem a chamada “área nua”. O lóbulo hepático, considerado como unidade anatômica do fígado, é construído em torno de uma veia central, no qual drena sangue para veias hepáticas e em seguida desagua na veia cava. Além disso, sua inervação tem por características de fibras simpáticas localizadas entre os segmentos T7 e T10. Vale ressaltar que a sua unidade funcional é denominada ácinos, que se estende desde a veia central até as seis tríades portais circunvizinhas constituídas por ramos da artéria hepática, ramos da veia porta e ramos de um ducto biliar(SANTOS; LIMA, 2016; PORTO; PORTO,2019).

O fígado é formado por diversos tipos de células com diferentes origens embrionárias que incluem hepatócitos, células epiteliais biliares (colangiócitos), células estreladas, células de Kupffer e células endoteliais sinusoidais hepáticas. Os hepatócitos são considerados a população primária de células de característica epitelial do fígado executando diversas funções atribuídas ao fígado (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

Por ser uma célula multifuncional, todas as organelas citoplasmáticas estão bem caracterizadas nos hepatócitos. O retículo endoplasmático rugoso se apresenta em abundância e está diretamente ligado com a síntese de proteínas plasmáticas e lipoproteínas. O retículo endoplasmático liso se relaciona com a

produção de ácidos biliares, de lipoproteínas e de colesterol e contém enzimas que são responsáveis com o processo de detoxificação. As mitocôndrias apresentam-se em grande número com particular importância nas variadas atividades metabólicas dos hepatócitos, como detoxificação das espécies reativas de oxigênio sob a ação de enzimas mitocondriais. Há um destaque para o complexo de Golgi pois ele participa na secreção de proteínas plasmáticas e lipoproteínas e no acúmulo de grânulos de glicogênio no citoplasma, no qual o armazenamento varia segundo o nível de açúcar no sangue; quando esse nível apresenta uma queda, o glicogênio é degradado em glicose e liberado para os sinusóides (SANTOS; LIMA, 2016).

Os Colangiócitos constituem a segunda população de células epiteliais mais abundante do fígado possuindo como função principal o revestimento do lúmen dos ductos biliares. As células estreladas representam uma população de células mais dinâmicas que pode existir em um estado quiescente ou ativado, sendo responsáveis pela deposição e organização de colágeno em um fígado lesado, processo no qual contribui para cicatrização do fígado progredindo para um estado de fígado com cirrose. As células de kuppfer constituem uma população de macrófagos que residem no fígado que têm por função reconhecer estímulos patogênicos introduzidos pela circulação portal e podem atingir papéis pró ou anti-inflamatórios na cicatrização de feridas hepáticas. Por fim, as células endoteliais sinusoidais hepáticas são células especializadas com características únicas. Essas células formam placas de peneira fenestradas no lúmen sinusoidal. Essa organização é fundamental para a troca de proteínas e partículas dentro desses limites de tamanho entre o plasma e os tipos de células do fígado, mantendo certas funções de barreira (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

Por ser um órgão com diferentes tipos de células, ele desempenha muitas funções que possuem relação mútua, tornando isso evidente em anomalias hepáticas no qual suas funções são perturbadas de forma simultânea (GUYTON; HALL, 2017).

O fígado é um órgão único pois é abastecido tanto por sangue arterial quanto por sangue venoso. Sua estrutura anatômica permite que ambos os suprimentos se misturem perfundindo as diversas estruturas e células do fígado.

Sua vascularização demonstra-se abundante. O sangue arterial entra através da artéria hepática; entretanto, esta apresenta ser uma fonte de menor fornecimento de sangue, contribuindo em torno de 30% do fornecimento de oxigênio. Por outro lado, a maior parte do suprimento de sangue acontece pela veia porta, contribuindo por volta de 70 % do fornecimento de oxigênio (KUBES; JENNE, 2018; PORTO; PORTO,2019).

O sangue rico em oxigênio da artéria hepática mistura-se com o sangue rico em nutrientes da circulação portal no sinusóide antes de fluir sobre as células do lóbulo e drenar para a veia central (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017). Por volta de 1050 mililitros de sangue fluem da veia porta para os sinusóides hepáticos por minuto, e 300 mililitros adicionais procede para as células sinusoidais da artéria hepática que em média varia em torno de 1350mL/min, correspondendo a 27% do débito cardíaco de repouso (GUYTON; HALL, 2017).

Este duplo suprimento sanguíneo é uma característica única da vasculatura hepática que determina a regulação e distribuição do fluxo de sangue. Há uma relação direta entre os dois sistemas vasculares, denominado “resposta tampão arterial hepática”, que representa a capacidade da artéria hepática produzir alterações compensatórias do fluxo em resposta as alterações do fluxo de sangue venoso portal. Este mecanismo de tampão faz com que o fígado seja constantemente perfundido para lidar com a ampla flutuação de fluxo esplâncnico (HWANG,2011).

Quando consideramos o aspecto microcirculatório do fígado, não podemos deixar de comentar sobre os ácinos, que representam a verdadeira unidade microcirculatória situada ao redor de uma veia hepática central, de uma arteríola hepática e de um ducto biliar. Deste modo, o sangue desses vasos irá perfundir os hepatócitos direcionando-se até a veia central (PORTO; PORTO,2019).

Os hepatócitos mais próximos dos ramos da artéria hepática e veia porta estão em contato com capilares dos sinusóides com sangue rico em oxigênio e maior quantidade de nutrientes, tal região é chamada de Zona 1. Resumidamente essa região é responsável por catalisar o metabolismo

oxidativo, o metabolismo energético de ácido graxo e aminoácido participando também da síntese de ureia com a gliconeogênese e formação de bile. Já os hepatócitos mais distantes do espaço porta, que estão situados próximos a veia central recebem menor concentração tanto de oxigênio quanto de nutrientes, tal região é denominada Zona 3. O sangue nessa região é possui maior concentração de lixo metabólico que são eliminados pelos hepatócitos nas zonas anteriores, tal como a Zona 2, que é uma região mais intermediária. Além disso, os hepatócitos localizados na zona 3 estão preferivelmente envolvidos com glicólise, a glicogênese, a liponeogênese, a formação de corpos cetônicos, a formação de glutamina, e o metabolismo de xenobióticos (SANTOS; LIMA, 2016).

Essas zonas metabólicas são tipicamente descritas como discretas, mas o zoneamento hepático realmente existe em um espectro flexível. Os hepatócitos localizados na Zona 2 podem assumir os atributos funcionais dos hepatócitos da Zona 1 frente a perda de função ou danos. Tal fato ocorre em resposta a diversas patologias hepáticas. A microcirculação do fígado é considerada a parte mais ativa da circulação sanguínea hepática pois regula a nutrição, a função do parênquima hepático como também seus tecidos de sustentação (HWANG,2011; TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017). Quando as células do parênquima hepático são destruídas, as mesmas são substituídas por tecido fibroso, colocando-se em torno dos vasos sanguíneos, impedindo desta forma o fluxo de sangue portal pelo fígado. Esse processo patológico é conhecido como cirrose hepática (GUYTON; HALL, 2017).

1.1 Cirrose hepática: Caracterização da doença e proposta de avaliação prognóstica

O nome do médico Rene Laennec (1721 – 1826) é o mais certo de ser o responsável pela nomeação da patologia. O epônimo "Laennec's cirrose" é especialmente popular nos Estados Unidos e em inglês e francês do Canadá. Na França, o país natal de Laennec, é o lugar mais provável para elogiar suas realizações, no entanto ele é pouco conhecido. Foi a primeira pessoa a usar o

termo cirrose (que significa amarelo acastanhado, mas não simplesmente amarelo) em uma breve nota de rodapé de seu tratado de 1819 sobre auscultação. A contribuição de Laennec para a medicina se dá principalmente nas condições do tórax, já que ele é o inventor do estetoscópio; o termo cirrose foi negligenciado até que William Osler o mencionou como cirrose de Laennec em *Principles and Practice of Medicine*, o livro de medicina mais importante do início dos anos 1900 (BRAILLON, 2019; DUFFIN, 1987).

A cirrose hepática é a patologia comum final de lesão hepática consequente de uma larga variedade de doenças hepáticas crônicas. Sua etiologia varia geograficamente possuindo o alcoolismo, infecção por vírus da hepatite C e doença alcoólica não gordurosa como causas mais comuns em países ocidentais, enquanto a hepatite B crônica é mais comum na região asiática (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

No Brasil estima-se que há uma prevalência de 0,35% de cirrose, sendo categorizada com uma baixa endemicidade (CARVALHO; PORTUGAL; FLOR; CAMPOS et al., 2014). Quando se fala em escala global, a cirrose é responsável por mais de 1,3 milhões de óbitos (SEPANLOU; SAFIRI; BISIGNANO; IKUTA et al., 2020). Além disso, constitui a quinta causa de morte entre adultos e ocupa o oitavo lugar em custos econômicos entre as principais doenças (GARCIA-TSAO; ABRALDES; BERZIGOTTI; BOSCH, 2017)

A cirrose hepática tem por característica o desenvolvimento de fibrose hepática que é uma resposta resultante de lesões hepáticas crônicas gerando uma inflamação crônica que consequentemente ocorrerá uma cicatrização anormal do fígado (AYDIN; AKCALI, 2018). Histologicamente tem por definição como nódulos regenerativos circundados por fibrose extensa. A distorção da arquitetura do fígado causada pelas alterações estruturais conduz a um aumento da resistência vascular intra-hepática, o que induz a hipertensão portal e suas complicações, como varizes e ascite (KIM et al., 2016).

Vale ressaltar que, o acúmulo de fibras colágenas e componentes não colagenosos na matriz extracelular determina uma distorção progressiva da estrutura hepática até o surgimento de um quadro claro de cirrose hepática (SORESÍ; et al., 2014). Distúrbios metabólicos (hematomacrose, doença de

Wilson e esteato hepatite não alcoólica), hepatopatias autoimune (hepatite autoimunes tipo 1 e tipo 2), hepatopatias colestáticas (obstrução biliar benigna e colangite esclerosante) e hepatopatia de causa desconhecida ou criptogênica fazem parte desse conjunto de doenças hepáticas (FRIEDMAN, 2008). Como diagnóstico padrão-ouro da cirrose hepática uma biópsia no fígado é realizada, esses achados histopatológicos também são utilizados como base para planejamento e prognóstico do tratamento. (ROCKEY; CALDWELL; GOODMAN; NELSON *et al.*, 2009). Contudo, há uma maneira não invasiva e com menor risco de acontecer complicações é a aferição dos marcadores séricos, como hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e o aumento de protrombina (SORESI; GIANNITRAPANI; CERVELLO; LICATA *et al.*, 2014).

Como proposta prognóstica para a severidade da doença, várias classificações foram elaboradas ao decorrer do tempo. Primeiramente o escore de Child-Pugh foi inicialmente proposto por Child e Turcotte (1964) para predizer o risco operatório em pacientes submetidos à cirurgia de derivação portossistêmica para sangramento de varizes. A versão primária da escala de Child-Pugh incluiu ascite, encefalopatia hepática, estado nutricional, bilirrubina total e albumina (PENG; QI; GUO, 2016). No entanto a escala foi modificada e foi acrescentado atividade de protrombina (AP) ou razão normalizada internacional (RNI) e retirou estado nutricional (PUGH; MURRAY-LYON; DAWSON; PIETRONI *et al.*, 1973). Essa escala é amplamente utilizada para avaliar a gravidade da disfunção hepática na prática clínica (PENG; QI; GUO, 2016).

Esse sistema atribui pontos de 1 a 3 para a anormalidade crescente de cada um dos cinco pontos mensurados resultando em um escore que varia de 5 a 15 pontos. Mediante isso, o comprometimento da doença pode ser subdividido em 3 níveis: Child A (5 a 6 pontos) indicando baixo risco operatório, Child B (7 a 9 pontos) indicando risco moderado e Child C (10 a 15 pontos) indicando alto risco operatório (PUGH *et al.*, 1973). (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação Funcional de *Child-Turcotte-Pugh*.

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve	Moderada/Severa
Encefalopatia Hepática	Ausente	Grau I e II	Grau III e IV
AP/RNI	>50% / até 1,7	40-50% / 1,7-2,3	<40% / >2,3
Bilirrubina Total(mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albumina(g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	<2,8

Fonte: Elaborado pelo autor- Adaptado (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH *et al.*, 1973).

O modelo para o escore de doença hepática terminal (MELD) foi criado inicialmente para prever a sobrevida de pacientes submetidos a derivações portossistêmicas intra-hepáticas transjugulares (TIPS). A versão primária do escore MELD incluía a etiologia da cirrose hepática, mas essa variável era desnecessária. A presente versão do escore MELD incorporou apenas 3 variáveis objetivas, incluindo bilirrubina total, creatinina e RNI. Atualmente, tem sido usado para classificar a prioridade dos candidatos ao transplante de fígado (PENG; QI; GUO, 2016).

Há também uma classificação histológica denominada Estágio de Laennec para subclassificação histológica da cirrose. Apesar de não muito utilizada, recentemente relatado como significativamente relacionado à hipertensão portal clinicamente significativa bem como eventos relacionados ao fígado (LREs) e mortalidade. Desta forma foi feito um estudo, no qual os autores examinaram sistemicamente a relação entre o estágio de Laennec e o quadro clínico estágios da cirrose, ocorrência de LREs, gradiente de pressão (HVPG), pontuação Child-Pugh, modelo para o escore de doença hepática terminal (MELD) e a presença redução do estadiamento da fibrose pelo tratamento. Assim, a revisão sistemática com metanálise apresentou como objetivo determinar a utilidade e o valor de subclassificações histológicas de cirrose usando o Estágio de Laennec com graus refinados de cirrose. Como resultado foi encontrado que a subclassificação histológica da cirrose usando o estágio de Laennec refletiu tanto o estágio relacionado à hipertensão portal e o desenvolvimento de eventos relacionados ao fígado (LREs). Além disso, a

subclassificação histológica de acordo com a espessura septal parece ser simples e altamente reprodutível (KIM *et al.*, 2016). (Tabela 2).

Tabela 2 - Subclassificação histológica da cirrose

Estágio	Nome	Critério
F0	Fibrose não definida	-----
F1	Fibrose Mínima	Sem septos ou septo fino raro; pode ter expansão portal ou fibrose sinusoidal leve
F2	Fibrose leve	Septos finos ocasionais; pode ter expansão portal ou fibrose sinusoidal leve
F3	Fibrose Moderada	Septos finos moderados; até cirrose incompleta
F4A	Cirrose leve definida ou provável	Septação marcada com contornos arredondados ou nódulos visíveis. A maioria dos septos são finos (um largo septo permitido).
F4B	Cirrose moderada	Pelo menos dois septos largos, mas nenhum septo muito largo e menos da metade do comprimento da biópsia composto de nódulos diminutos.
F4C	Cirrose Severa	Pelo menos um septo muito largo ou mais da metade do comprimento da biópsia composto de nódulos diminutos (cirrose micronodular).

Fonte: Elaborado pelo autor - Adaptado de (KIM *et al.*, 2016).

1.2. Função metabólica do fígado

Os hepatócitos contribuem para o metabolismo dos principais macronutrientes: carboidratos, lipídeos e proteínas. Desta forma, o fígado proporciona um importante papel no metabolismo da glicose pelo seu envolvimento com a gliconeogênese. A gliconeogênese hepática é importante na manutenção da glicemia devido a esse processo bioquímico ocorrer de maneira considerável quando a glicemia cai abaixo do normal. O armazenamento de glicogênio pelo fígado permite uma remoção do excesso de glicose do sangue, armazená-la e devolvê-la ao sangue quando a glicemia estiver baixa, processo conhecido como glicogênese (GUYTON; HALL, 2017, KOEPPEN; STANTON, 2018).

A gliconeogênese hepática envolve também piruvato e lactato, metabólitos do metabolismo anaeróbico da glicose gerados por hemácias e sistema musculoesquelético, seja por exercício físico intenso ou jejum prolongado. A homeostase glicêmica é de vital importância, pois o sistema nervoso central utiliza glicose como combustível. A enzima glicose 6-fosfatase (no fígado) converte glicose 6-fosfato em glicose tornando o fígado importante no fornecimento de glicose. Pacientes com cirrose hepática possuem maior taxa de metabolismo consumindo ácidos graxos como fonte preferencial de energia, desencadeando um estado hiperglicêmico devido a menor absorção de glicose pelo músculo e menor armazenamento de glicogênio muscular e hepático, conduzindo a um estado de resistência à insulina culminando no comprometimento do uso não oxidativo da glicose (SANTOS; LIMA, 2016).

Os hepatócitos também participam do metabolismo dos lipídios. Para que ocorra obtenção de energia por meio dos lipídios, a gordura é dividida em glicerol e ácido graxo, em seguida os ácidos graxos são por β -oxidação, em radicais acetil de dois carbonos que formarão acetil-coenzima A, podendo entrar no ciclo do ácido cítrico liberando grandes quantidades de energia. Vale ressaltar que a β oxidação acontece com mais rapidez nas células hepáticas (GUYTON; HALL, 2017).

Os hepatócitos convertem também produtos do metabolismo de carboidratos em gorduras, que podem ser armazenadas no tecido adiposo e produzir grandes quantidades de lipoproteínas, colesterol e fosfolípidos, os dois últimos responsáveis pela biogênese das membranas celulares. Além disso, as células do fígado transformam 80% do colesterol produzido em ácidos biliares, que são secretados na bile. O restante é transportado através de lipoproteínas, carregados pela corrente sanguínea para todos os tecidos do corpo, inclusive para os adipócitos, sendo armazenada em tecido adiposo (GUYTON; HALL, 2017, KOEPPEN; STANTON, 2018).

O fígado é fundamental para absorver, sintetizar, empacotar e secretar lipídios e lipoproteínas. O sistema de síntese e secreção biliar permite ao fígado absorver lipídios de forma eficiente oriundos da digestão. Os quilomicrons são agrupamento de lipoproteínas e de lipídios digeridos no intestino antes de progredirem para o sistema linfático para a circulação. Desta forma, os ácidos graxos são extraídos dos remanescentes dos quilomicrons pela lipoproteína

lipase no fígado. Esses ácidos graxos são transportados por meio de diversas proteínas transportadoras, por exemplo, CD36. O fígado é capaz de utilizar ácidos graxos como fonte interna de energia por meio de vias oxidativas, mas também pode fornecer energia para outros órgãos a partir de produtos cetogênicos (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017). Com relação a hepatopatias, o distúrbio lipídico é bem conhecido. Nas hepatopatias crônicas é comum ocorrer redução de ésteres de colesterol. A dislipoproteinemia crônica pode alterar os lipídeos da membrana celular, culminando em consequências fisiopatológicas, alterando as lipoproteínas séricas por menor síntese de lipoproteínas, proporcionando um menor clareamento hepático ou regurgitação de conteúdo biliar no sangue. (SANTOS; LIMA, 2016).

O fígado desempenha um papel importante no metabolismo das proteínas, onde as funções hepáticas mais importantes no metabolismo das proteínas são: desaminação de aminoácidos, formação de ureia para remover amônia dos líquidos corporais, formação de proteínas plasmáticas e interconversão entre diversos aminoácidos. Na cirrose hepática, as proteínas do plasma, tais como a albumina podem cair a níveis muito baixos resultando em edema generalizado e ascite. Vale ressaltar que a albumina é a proteína mais abundante e responsável por 80% da pressão oncótica plasmática. Finalmente, o fígado é o local crítico para a eliminação da amônia gerada pelo catabolismo proteico. Esse processo é realizado pela conversão de amônia em ureia, que é excretada pelos rins (SANTOS; LIMA, 2016, GUYTON; HALL, 2017, KOEPPEN; STANTON, 2018).

A produção de proteínas com a finalidade de coagulação sanguínea também ocorre no fígado, por exemplo, fator I (fibrinogênio) e fator II (protrombina), podendo alterar em hepatites agudas e na cirrose hepática. O tempo de atividade de protrombina (AP) e o INR (*internacional normalized ratio*) são parâmetros avaliativos utilizados para avaliar a reserva hepática. Quando INR persiste alterado (normal < 1,20) relaciona com pior prognóstico. A maioria da síntese dos anticoagulantes, antitrombina III, proteína C, proteína S ocorre no fígado (SANTOS; LIMA, 2016).

Pessoas que desenvolvem cirrose hepática apresentam uma particularidade metabólica denominada desnutrição proteico - calórica (DPE), no qual ocorre uma queda dos estoques de gordura e/ou massa muscular. Uma das

possíveis causas pode ser a baixa ingestão de macronutrientes e de deficiências de micronutrientes como magnésio e zinco provocando perda do sentido do paladar, ação hipotalâmica dos níveis elevados de serotonina e a elevação das citocinas, principalmente do fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1) devido a ação de ingestão de álcool (MAIO; DICI; BURINI, 2000).

Em um ser humano normal, as reservas totais de gordura corporal são de aproximadamente 140.000 kcal. Isso é cerca de seis vezes a quantidade de energia que é armazenada em proteínas (24.000 kcal.) Em comparação, a quantidade de carboidrato disponível como estoque de glicogênio do fígado, rim, músculo e outros tecidos, mais a glicose que circula no sangue, é equivalente a apenas 800 kcal (BRAY, 1989).

1.3 Endotélio Vascular e Oxido Nítrico

O endotélio vascular forma-se por uma monocamada de células achatadas e sobrepostas possuindo uma taxa metabólica elevada recobrando a luz de todos os vasos sanguíneos sendo importante na função circulatória, na manutenção da parede dos vasos, na manutenção de uma estrutura não trombogênica, sendo indispensáveis para uma homeostase corporal. Uma resposta não controlada das células endoteliais pode desencadear doenças ateroscleróticas, hipertensão arterial, hipertensão arterial pulmonar e síndromes inflamatórias. O endotélio possui uma capacidade limitada de auto reparação, desta forma, o reparo endotelial é realizado pelas células progenitoras endoteliais (CEPs) tanto em condições fisiológicas quanto em condições patológicas (AVOGARO et.al., 2011; GALLEY & WEBSTER,2004).

Sendo o endotélio vascular importante na função circulatória, é considerável destacar que o controle local do fluxo de sangue pode ser dividido em agudo e a longo prazo. No primeiro caso o controle é realizado através de variações rápidas de vasodilatação ou vasoconstrição das arteríolas, metarteríolas e esfíncteres pré-capilares, ocorrendo em segundos ou minutos afim de manter o fluxo sanguíneo local de forma apropriada. No segundo caso, as variações ocorrem de maneira lenta e controlada por um período de dias ou meses, resultando em melhor controle de fluxo proporcionalmente as

necessidades teciduais. Além disso, é importante citar que há um mecanismo de regulação metabólica local do fluxo sanguíneo denominada hiperemia reativa, no qual, na ausência de fluxo há uma resposta dos fatores que provocam a vasodilatação, realçando uma relação íntima entre regulação local do fluxo de sangue, oferta de oxigênio e de outros nutrientes ao tecido (GUYTON; HALL, 2017).

Uma grande fração da resistência vascular total através do músculo esquelético reside nas pequenas artérias musculares localizadas externamente ao tecido. Essas artérias de alimentação surgem de vasos condutores maiores, por exemplo, artérias femorais e braquiais, que transportam o sangue para os tecidos periféricos com perda mínima de energia. As artérias que controlam a quantidade total de sangue que entra no músculo podem apresentar até metade da resistência total ao fluxo sanguíneo para o músculo em repouso não estão diretamente expostas a estímulos vasoativos provenientes das fibras musculares esqueléticas. Ao entrar no músculo, as artérias nutridoras dão origem a redes arteriolares, que governam a distribuição e a magnitude do fluxo sanguíneo dentro do músculo esquelético. Na ausência de atividade nervosa simpática, o tônus vasomotor representa a interação da contração das células musculares lisas em resposta a pressão arterial e a influência moduladora do endotélio vascular por meio da liberação de óxido nítrico (NO) (THOMAS; SEGAL, 2004).

O endotélio vascular possui um protagonismo na modulação do tônus vascular produzindo um fator de relaxamento derivado do endotélio, NO (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980). O NO é uma pequena molécula de gás que regula uma série de funções fisiológicas fundamentais para manter integridade metabólica, neurológica e cardiovascular. Um dos primeiros efeitos conhecidos do NO foi observado na vasculatura, e várias décadas de pesquisas foram determinantes para afirmar que o NO desempenha um papel na vasodilatação e conseqüentemente no controle da pressão arterial e fluxo sanguíneo tecidual (JONES; VANHATALO; SEALS; ROSSMAN et al., 2021).

Existem três isoformas da enzima óxido nítrico sintase (NOS) que é responsável pela produção de NO. A isoforma neuronal (nNOS) encontrada nas células neuronais e ativada por cálcio, a isoforma induzida (iNOS), estimuladas por citocinas inflamatórias, produtos microbianos e perturbações mecânicas e por fim a isoforma endotelial (eNOS), localizada no cromossomo 7(7q35-36),

responsáveis pela produção de NO na circulação sanguínea com capacidade vasoprotetora e vasodilatadora (NEVES; OLIVEIRA, 2016).

O NO possui meia vida muito curta, 6 a 10 segundos, obtendo sua conversão em nitritos e nitratos através da reação com moléculas de oxigênio. Nas células endoteliais da vasculatura, o NO tem por origem no terminal nitrogênio- guanidino da L-arginina no qual é difundido rapidamente para o interior da célula muscular da parede vascular estimulando a enzima guanilato ciclase e produzindo 3',5'-monofosfato de guanosina (GMPcíclico), com conseqüente relaxamento da musculatura lisa vascular (CARMONA; AULER, 1994). O NO é produzido por diversos fatores circulantes (catecolaminas, serotonina, bradicinina e adiponectina) e fatores físicos como tensão por cisalhamento também chamado de *shear-stress* (NIEBAUER; COOKE, 1996).

Há muito se sabe que o fluxo sanguíneo muscular aumenta de maneira proporcional às demandas do metabolismo tecidual durante o exercício físico, possuindo uma relação direta no aumento de fluxo de sangue na musculatura com aumento do tempo de contração e conseqüentemente aumento de consumo de oxigênio pela musculatura, sendo possível supor que existem substâncias que promovem o relaxamento. O fluxo sanguíneo para os leitos vasculares é determinado pela pressão de perfusão e pelo tônus vascular. Sob algumas condições, o fluxo sanguíneo muscular pode ser alterado por meio de mudanças na pressão de perfusão sem gerar alterações no tônus do músculo liso. Durante o exercício físico, os aumentos na pressão de perfusão muscular podem ser conseqüência da pressão arterial elevada, onde o reflexo pressor do exercício ajuda a explicar, ou de reduções na pressão venosa, mediada pela bomba do músculo esquelético. Na ausência de alterações importantes na pressão de perfusão, o principal controlador do fluxo sanguíneo muscular é o tônus da musculatura lisa vascular (CLIFFORD; HELLSTEN, 2004).

A medida que a demanda metabólica aumenta devido ao estresse de cisalhamento mecânico, é necessária uma maior distribuição total de oxigênio para apoiar a produção aeróbica de ATP. Esse aumento do fluxo sanguíneo total é alcançado pela dilatação progressiva de ramos sucessivamente maiores e mais proximais dos vasos de resistência. Ao passo que o recrutamento de unidades motoras e a intensidade do trabalho aumentam, a vasodilatação aumenta progressivamente nas arteríolas distais, através dos ramos

intermediários, e nas arteríolas proximais e nas artérias de alimentação. O início da vasodilatação ascendente tem sido associado ao recrutamento de fibras musculares e é mediado pela condução célula a célula de um sinal vasodilatador ao longo da parede do vaso (THOMAS; SEGAL,2004).

Embora a vasoconstrição simpática restrinja o fluxo de sangue para o músculo ativo durante o exercício físico, o sistema nervoso autônomo parece não explicar a vasodilatação inicial, mesmo ocorrendo o transbordamento de acetilcolina do nervo motor. Desta forma, é possível considerar que a profunda vasodilatação no leito vascular seja iniciada por fatores locais incluindo células do endotélio vascular. Tal resposta pode ser ampliada por dilatação dos vasos mediada pelo fluxo sanguíneo. A dilatação mediada por fluxo representa o efeito responsivo do endotélio vascular ao estresse de cisalhamento, liberando NO, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (CLIFFORD; HELLSTEN,2004). Negrão et.al., (2019) salienta que a tensão de cisalhamento é um ativador chave da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Este estresse mecânico promovido na parede do vaso ativa proteínas quinases como a AKt que irá fosforilar a eNOS aumentando desta forma a sensibilidade ao complexo cálcio-calmodulina, resultando na produção de NO.

Tanto o endotélio quanto as células musculares esqueléticas são fontes potenciais de NO no tecido muscular esquelético durante a contração muscular. No músculo esquelético humano, a eNOS e a nNOS estão localizadas no endotélio vascular e nas células musculares esqueléticas, respectivamente. O NO foi descrito como envolvido na regulação de tônus vascular basal em um grande número de tecidos, incluindo músculo esquelético. O principal mecanismo subjacente à ação vasodilatadora do efeito do NO é via ativação da guanilato ciclase no células musculares lisas. Além disso, o NO pode indiretamente participar da vasodilatação, estimulando a liberação de vasodilatador prostaglandinas de células endoteliais. O papel do NO na hiperemia do músculo esquelético tem sido muito debatido devido a resultados contraditórios de diferentes estudos sobre tanto em animais quanto em humanos (CLIFFORD; HELLSTEN,2004).

Além disso, o NO apresenta efeitos fisiológicos que vão além dos efeitos circulatórios incluindo, por exemplo, processos diversos como neurotransmissão, defesa imunológica, respiração mitocondrial e na

contratilidade muscular esquelética. Levando em conta que é uma molécula com meia vida extremamente curta é importante que seja produzida de forma contínua em seus locais de ação. (JONES; VANHATALO; SEALS; ROSSMAN *et al.*, 2021).

Wilson & Kapoor (1993) publicaram o primeiro estudo que examinou o papel do NO na hiperemia em humanos. Para intervenção foram recrutados 10 indivíduos saudáveis, cinco homens e cinco mulheres, no qual o procedimento consistia em realizar exercício dinâmico de preensão de mãos em intensidade moderada com ou sem infusão de NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) um inibidor específico de fatores de relaxamento derivados do endotélio (EDRF). Como resultado foi observado que a liberação de EDRF do endotélio vascular contribui para a vasodilatação arteriolar do músculo esquelético em repouso, mas não contribui para a vasodilatação arteriolar produzida pelo exercício, ou seja, NO não contribuiu para a vasodilatação durante a realização do exercício. Vale ressaltar que a avaliação foi realizada por plestimografia de oclusão venosa.

No estudo publicado por Gordon *et al.*, (2002), salientam que estudos que postulam um papel vasorregulador do NO durante o exercício, as diminuições mediadas por L-NMMA no fluxo sanguíneo do antebraço em repouso corresponderam às diminuições no fluxo sanguíneo do antebraço observadas durante o exercício. Esta ocorrência confunde a interpretação do papel aparente do NO durante o exercício, uma vez que a redução da hiperemia ao exercício pode ser consequência apenas da diminuição do tônus vasodilatador basal associado à administração de L-NMMA, e não específico para o exercício. Com a finalidade de resolver essa preocupação, este estudo de exercício isotônico no antebraço humano controlou o fluxo sanguíneo em repouso pela co-infusão do vasodilatador independente do endotélio nitroprussiato de sódio com L-NMMA antes, durante e após o estímulo do exercício. Mantendo a tonificação do vasodilatador em repouso durante a administração de L-NMMA, seria possível determinar com mais precisão a contribuição do NO para a hiperemia induzida pelo exercício. Trinta sujeitos saudáveis foram recrutados, 15 homens e 15 mulheres, no qual o fluxo sanguíneo bilateral do antebraço foi determinado por Pletismografia de oclusão venosa. Como resultado este estudo indica que o NO não é um regulador importante do pico de sangue dos membros mensurados imediatamente após a cessação do exercício dinâmico. A contribuição do NO

para hiperemia ao exercício é limitada ao período de recuperação após o exercício.

Já no estudo de Wray et.al.,(2011), os pesquisadores procuraram avaliar o grau em que o NO contribui para a vasodilatação induzida pelo exercício na artéria braquial (AB) e determinar o potencial dessa abordagem para avaliar a biodisponibilidade do NO de forma não invasiva. Para tanto, foram recrutados 8 indivíduos saudáveis submetidos a uma avaliação de ultrassom Doppler para examinar a vasodilatação da artéria braquial em resposta ao exercício dinâmico de preensão manual de carga progressiva (4, 8, 12, 16, 20 e 24 kg) com e sem bloqueio da eNOS por L-NMMA. Como resultado foi observado que a inibição da eNOS com L-NMMA abole a relação entre estresse de cisalhamento e vasodilatação da artéria braquial durante o exercício de preensão manual, fornecendo evidências claras de vasodilatação dependente de NO neste modelo experimental. Esses resultados apoiam esse paradigma como uma abordagem nova e válida para uma avaliação não invasiva da vasodilatação dependente de NO em humanos.

Os futuros estudos que detém o objetivo de entender o aspecto vaso regulador do exercício na hiperemia reativa deverão encontrar caminhos para descobrir a natureza integrativa do controle vascular. Recentes abordagens no qual, múltiplos fatores vasodilatadores foram bloqueados em diferentes ordens tem sido aplicados, indicando que os mecanismos de vasodilatação podem ser dependentes de outros mecanismos e como o NO pode se encaixar nos mecanismos vasoregulatórios ainda precisam ser mais estudados (TSCHAKOVSKY; JOYNER, 2008).

1.4 Disfunção endotelial

O endotélio vascular possui um importante papel na manutenção da função vascular. Quando sua barreira se torna disfuncional isso acarreta em um aumento de sua permeabilidade e o extravasamento vascular é associado a várias condições patológicas, tais como obesidade, diabetes e hipertensão arterial. Contudo, o endotélio pode sofrer também lesões por respostas

imunológicas/inflamatórias inapropriadas a transformando também em uma barreira disfuncional no qual diversas doenças de características inflamatórias se desenvolvem, por exemplo, artrite e isquemia/reperfusão (DA LUZ *et.al.*,2016).

Embora com inúmeras funções, o endotélio vascular disfuncional está automaticamente associado com a perda da vasodilatação dependente do endotélio, sendo o NO a principal molécula atuante nesse processo (MELLO *et.al.*;2014). Dentre as possíveis causas da redução da disponibilidade biológica de NO estão a diminuição na expressão vascular da enzima eNOS e redução nos níveis de L-arginina, podendo gerar uma disfunção endotelial. (HARRISON,1997; PUDDU *et.al.*,2005). Além disso, a endotelina 1, peptídeo produzido pelas células endoteliais, responsável por vasoconstrição, está relacionada também a disfunção endotelial (ZANATA *et.al.*,2008).

Em síntese, qualquer comprometimento do endotélio, causado por estímulos físicos ou químicos, pode levar à disfunção endotelial, que normalmente envolve um desequilíbrio entre agentes vasoconstritores e vasodilatadores, fatores pró-coagulantes e anticoagulantes ou substâncias promotoras e inibidoras do crescimento. O NO é o agente vasoativo mais comumente ligado à função endotelial, uma vez que a biodisponibilidade reduzida do NO é a marca registrada da disfunção endotelial (PAPAGIOUVANNI *et al.*, 2022).

A grande maioria dos estudos sobre disfunção endotelial associam a sua manifestação a liberação de substâncias vasoativas endoteliais, não considerando as situações de vasoplegia causadas pelo aumento de substâncias vasorrelaxantes (EVORA, 2000). Vasoplegia tem por característica possuir uma resistência vascular sistêmica extremamente baixa que culmina em uma hipotensão arterial profunda apresentando um débito cardíaco aumentado, pressões de enchimentos baixas ou não responsivas ao aumento de volemia por infusão de líquidos. Tal condição também tem sido denominada de choque vasoplégico ou choque distributivo (GOMES *et.al.*, 1996; LAMB DEN *et.al.*,2018).

A resistência vascular sistêmica é determinada por alterações no diâmetro arteriolar, controladas pela atividade contrátil das células musculares

lisas vasculares (CMLV) na túnica média. O estado contrátil do CMLV é conhecido como “tônus” vascular e é regulado pela concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}). A contração das CMLV é impulsionada por um aumento na concentração de Ca^{2+} citosólico através da liberação de Ca^{2+} armazenado do retículo sarcoplasmático, bem como do influxo extracelular de Ca^{2+} através de canais sensíveis à tensão. Por outro lado o relaxamento é impulsionado por uma queda no Ca^{2+} citosólico, devido à absorção de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático e expulsão de potássio (K^+) ou Ca^{2+} (via canais K^+ e bombas Ca^{2+} -ATPase) para o espaço extracelular, resultando em hiperpolarização celular e vasodilatação. O tônus vascular é, portanto, depende da taxa de influxo de Ca^{2+} versus remoção, que por sua vez, é regulado por mecanismos intrínsecos e extrínsecos. Os reguladores intrínsecos são constituídos por secreções do endotélio (óxido nítrico, prostaciclina, endotelina), metabólitos vasoativos (acidose, hipóxia, peróxido de hidrogênio), autacóides (serotonina, prostaglandinas, tromboxano A2). Os reguladores extrínsecos são mediados por controle neural simpático e por hormônios vasoativos, que incluem adrenalina, angiotensina 2 e vasopressina (LAMB DEN et.al., 2018).

Modificações das funções regulatórias do endotélio vascular culminando em desequilíbrio na produção de fatores relaxantes e contráteis, mediadores pró-coagulantes, substâncias inibidoras e promotoras de crescimento, ajudam a caracterizar um estado de disfunção endotelial. Na presente literatura, há uma classificação da disfunção endotelial, contudo, propuseram uma classificação da disfunção endotelial com intuito para iniciar uma discussão para que se encontre uma definição consensual (EVORA,2000; EVORA et.al., 2009). (Tabela 3).

Na condição de vasoplegia o NO se difunde livremente do endotélio para as CMLV vizinhas e para a corrente sanguínea, causando vasodilatação, inibição da proliferação de CMLV, ativação plaquetária e adesão de leucócitos. Isto é gerado a partir da L-arginina pelo óxido nítrico sintase endotelial e, em menor grau, óxido nítrico sintase neuronal (eNOS e nNOS, respectivamente). Essas isoformas constitutivas dependentes de cálcio produzem NO em concentrações picomolares e isso induz vasodilatação mediada por cGMP-PKG. Autacóides inflamatórios incluindo bradicinina e trombina, aumentam a produção de NO e vasodilatação ativando eNOS. Além disso, citocinas inflamatórias e PAMPs

(padrões moleculares associados a danos) como o lipopolissacarídeo (LPS) induzem a síntese da terceira isoforma NOS induzível e independente de cálcio (iNOS). Isso resulta em um aumento no NO de dois a três ordens de grandeza acima da linha de base e é um principal fator de disfunção vascular aguda no choque. Administração de inibidores não seletivos de NOS demonstrou estar associada à melhoria hemodinâmica em pacientes com choque séptico, mas também, apesar disso, há aumento da mortalidade. Portanto, as terapias que visam regular a vasculatura e não anular totalmente o aumento na síntese de NO podem oferecer um perfil mais favorável (LAMB DEN et.al.,2018).

Tabela 3 – Proposta de Classificação da Disfunção Endotelial

<p>1. Classificação Etiológica</p> <p>1.1) Disfunção endotelial primária ou “Genotípica”: Demonstrada em crianças Homozigóticas portadoras de homocistinúria, e em pacientes normotensos com antecedentes familiares de hipertensão arterial essencial.</p> <p>1.2) Disfunção Endotelial secundária ou “Fenotípica”: Presente em todas as doenças cardiovasculares (aterosclerose, coronariopatas, hipertensão arterial, diabetes e outras).</p>
<p>2. Classificação Funcional</p> <p>2.1) Disfunção endotelial Vasotônica: Presente nas doenças cardiovasculares, implicando no risco de vasoespasmo e trombose.</p> <p>2.2) Disfunção endotelial Vasoplégica: Presente nos estados de choque distributivos (sepse, choque anafilático, reações anafilactóides e vasoplegia relacionadas com a circulação extracorpórea) pela ação de citocinas que estimulam o aumento patológico da liberação de fatores relaxantes endoteliais, em especial o NO.</p>
<p>3. Classificação Evolutiva ou prognóstica</p> <p>3.1) Disfunção endotelial “reversível”: Ocorrência mais provável nas fases iniciais das disfunções “vasoplégicas”. As disfunções “vasotônicas” associadas às doenças cardiovasculares dificilmente são completamente revertidas.</p> <p>3.2) Disfunção endotelial “irreversível”: Estados avançados das doenças cardiovasculares e sepse.</p>

Fonte: Elaborado pelo autor - Adaptado de Evora, (2000) e Evora *et al.*, (2009).

1.5 Disfunção Endotelial na Cirrose Hepática

A disfunção endotelial está presente em diferentes patologias cardiovasculares e metabólicas, tais como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca crônica, doença arterial periférica, aterosclerose, diabetes, obesidade, choque séptico e insuficiência renal crônica (DA LUZ et.al, 2016). No leito

vascular hepático do fígado cirrótico há disfunção endotelial, sendo considerado fundamental no início e avanço da cirrose hepática, além disso, a vasculatura intra-hepática apresenta um aumento na sensibilidade de vasoconstritores (VAIRAPPAN, 2015).

A disfunção endotelial é considerada um evento chave na evolução de distintas doenças vasculares humanas incluindo a cirrose hepática. Classicamente, a disfunção endotelial tem sido considerada o resultado de uma diminuição na biodisponibilidade de NO, entretanto, na cirrose hepática a produção de NO acontece de maneira exacerbada periféricamente. O NO, acionado pela do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), é um potente vasodilatador que desempenha um papel substancial na manutenção da homeostase vascular no estado normal de fígado intacto. Contudo, acredita-se que um mecanismo importante que influencia o tônus vascular esplâncnico seja a geração excessiva de NO em resposta aos efeitos do estresse de cisalhamento e a modulação de cofatores para a óxido nítrico sintase endotelial (MOOKERJEE; BALASUBRAMANIYAN; MEHTA, 2012; MOOKERJEE; VAIRAPPAN; JALAN, 2007).

Quando se fala na microcirculação hepática, o relaxamento dependente do endotélio encontra-se prejudicado devido à biodisponibilidade reduzida do vasodilatador NO no fígado cirrótico contribuindo para o aumento da resistência vascular intra-hepática. Células endoteliais hipoativas contribuem para um aumento da resistência intra-hepática principalmente diminuindo a produção de NO, que em por sua vez inicia a hipertensão portal. Por outro lado, nas artérias da circulação esplâncnica o aumento da produção de moléculas vasodilatadoras principalmente o NO contribui para o aumento do relaxamento endotélio-dependente, que antecede o desenvolvimento da síndrome circulatória hiperdinâmica observada na cirrose com hipertensão portal. Devido a essas alterações circulatórias, a doença hepática crônica induz a diversas alterações fisiológicas, principalmente nas funções cardiovasculares e neuromusculares. Acredita-se que o aumento dos agentes vasoconstritores como tromboxano A₂ (TX A₂), prostanóides derivados de COX-1 e endotelina-1, esteja associado à patogênese do componente dinâmico da resistência intra-hepática aumentada e desempenha um papel importante na disfunção endotelial intra-hepática

(IWAKIRI, 2012; BOLOGNESI; DI PASCOLI MARCO; VERARDO ALBERTO; ANGELO., 2014; KRÜGER; TEIXEIRA; DIAS; REISCHAK-OLIVEIRA, 2015; VAIRAPPAN, 2015).

Hipertensão portal, uma vez desenvolvida, afeta os leitos vasculares extra-hepáticos na circulação esplâncnica e sistêmica, levando à vasodilatação arterial e formação de vasos colaterais, resultando em maior fluxo sanguíneo para a veia porta. Esse aumento no fluxo sanguíneo portal exacerba ainda mais a hipertensão portal. Em contraste com as células endoteliais hipoativas na microcirculação intra-hepática, as células endoteliais na circulação esplâncnica e sistêmica são hiperativas e aumentam a produção de NO. Assim, células endoteliais com fenótipos opostos são encontradas na circulação intra vs. extra-hepática. Diante disso, é possível considerar que no sistema extra-hepático existe um desequilíbrio entre agentes vasodilatadores e vasoconstritores, proporcionando uma maior vasodilatação esplâncnica em pacientes com cirrose hepática. Além disso, a disfunção endotelial intra e extra-hepática é um fator chave que causa e agrava a hipertensão portal(IWAKIRI, 2012).

Devido a essas duas disfunções circulatórias desenvolvidas, hipertensão portal e circulação hiperdinâmica, o paciente com cirrose apresenta alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica. Está bem estabelecido na literatura científica, que a Ang 2 desempenha um papel na hipertensão portal, aumentando a resistência vascular intra-hepática e contribui para a formação de fibrose. Apesar da diminuição na resistência vascular sistêmica, o volume sanguíneo arterial efetivo permanece normal, assim como os componentes circulantes do sistema renina angiotensina (SRA) e o hormônio antidiurético. Porém, à medida que a doença avança e a vasodilatação arterial aumenta, a circulação hiperdinâmica é insuficiente para corrigir a hipovolemia arterial efetiva. Assim, desenvolve-se a hipotensão arterial, levando à ativação do SRA circulante, do sistema nervoso simpático e da secreção do hormônio antidiurético. A cirrose hepática vem sendo estudada por uma nova visão do SRA e seus dois braços principais: vasoconstritor (abrangendo o receptor da enzima conversora de angiotensina (ECA)-angiotensina (Ang) 2-Ang 2 tipo 1 (AT1)) e vasodilatador (abrangendo o receptor ACE2-Ang-(1-7). Mas especula-se que o braço vasodilatador contraregula o braço vasoconstritor promovendo um balanço fisiológico entre esses dois braços (VILAS BOAS et.al.,2009).

Segundo conhecimentos atuais trazidos na revisão sistemática de Papagiouvanni *et al.*, (2022), a redução da biodisponibilidade de NO e o estresse oxidativo no sistema vascular intra-hepático resultam em aumento da resistência intra-hepática e hipertensão portal. Por outro lado, as alterações hemodinâmicas da veia porta e macrovasculares, que foram bem descritas, a estrutura e a função da microcirculação periférica na cirrose são menos estudadas. Como a disfunção endotelial microcirculatória está associada com aumento da lesão de órgãos-alvo, eventos cardiovasculares e mortalidade na população em geral, há uma necessidade de uma melhor descrição do estado e do impacto da disfunção endotelial periférica na cirrose, sendo necessário avaliar a função endotelial.

1.6 Métodos não invasivos de investigação do endotélio vascular na cirrose hepática em seres humanos.

O endotélio vascular é dotado por um tecido metabolicamente ativo com habilidade de modular o lúmen vascular (o interior do vaso) pelo controle da dilatação e da constrição local dos vasos sanguíneos em resposta a alterações do fluxo sanguíneo ou a agentes vasoativos (MELLO *et.al*; 2014). As mensurações de função endotelial por métodos biofísicos são, sem dúvida, as mais fidedignas para identificar a disfunção endotelial. Enquanto marcadores bioquímicos e de estresse oxidativo somam evidências para compor um quadro de disfunção endotelial e permitem interferências mecanistas, eles não são claros em identificar perda de função celular e de consequências fisiopatológicas específicas (FERNANDES; LAURINDO, 2010).

Na avaliação de um paciente sedentário ou fisicamente ativo, a saúde do endotélio vascular ainda não é feita de maneira recorrente, nem apresenta situação com finalidade terapêutica. Tal fato, pode ser justificado pois o endotélio não apresenta a possibilidade de palpação, inspeção ou ausculta. Assim, a grande capacidade diagnóstica que o endotélio vascular possui, encontra-se em um território fértil a ser explorado. Vale ressaltar que a função vascular pode ser mensurada por métodos invasivos e não invasivos (DA LUZ *et.al.*, 2016).

Os métodos invasivos envolvem administração intra-arterial de substâncias que promovem o aumento da liberação de NO induzindo a dilatação dos leitos vasculares. Se for observado vasoconstrição nessa situação, há possibilidade de disfunção endotelial. Pelo fato de uma técnica invasiva dificultar a utilização na população em geral, a utilização de métodos não-invasivos torna-se mais apropriado e acessível para determinar a função vascular (STORCH *et al.*, 2017).

A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (DMF) é o método não invasivo mais utilizado para estudar a vasodilatação mediada pelo endotélio vascular. Essa metodologia tem por objetivo usar o shear stress (força de cisalhamento induzida pelo fluxo sanguíneo) como principal estímulo fisiológico para liberação de NO nas artérias de condutância (FERNANDES; LAURINDO, 2010). Nesse método, é utilizado um manguito pneumático ou torniquete, no qual, vasos distantes da mão ou do antebraço são ocluídos por um determinado tempo, seguido da liberação dos instrumentos utilizados durante a oclusão (STORCH *et al.*, 2017).

Quando o sangue é liberado, ocorre uma hiperemia reativa, induzida pelo aumento de fluxo local com esperada dilatação dependente do endotélio mediada por alguns fatores relaxantes do endotélio, como por exemplo o NO. Classicamente esse método, envolve o imageamento das artérias de condutância com auxílio de ultrassom em duas condições: durante as medidas basais (repouso) e durante a hiperemia reativa (após os cinco minutos de oclusão arterial). Durante a oclusão, os níveis de oxigênio caem, e metabólitos como adenosina, íons de hidrogênio (H⁺) e EDHF (fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio) se acumulam, resultando em vasorrelaxamento periférico. Quando o sangue retoma o fluxo nas artérias de condutância, os níveis aumentados de NO e de outros mediadores promovem vasodilatação imediata (STORCH *et al.*, 2017; FERNANDES; LAURINDO, 2010).

No estudo de Armentano *et al.* (2018), os pesquisadores se propuseram avaliar a função endotelial de pessoas com cirrose hepática, por meio da DMF, em diferentes estágios da doença. Para isso, foram recrutados um total de 12 pacientes, 7 homens e 5 mulheres, com cirrose hepática Child A, Child B e Child C. como resultado foi encontrado que o grupo Child C apresentou maior

complacência arterial, menor resistência periférica total. Particularmente o grupo Child C apresentou maior DMF comparado aos outros dois grupos como também comportamento semelhante observado no débito cardíaco.

A pletismografia de oclusão venosa (POV) é amplamente utilizada para mensurar o fluxo sanguíneo dos membros. Seu custo é relativamente barato, não invasivo e aparentemente simples de usar. A pletismografia de oclusão venosa repousa sobre a suposição de que, quando o fluxo venoso é ocluído, por inflar um manguito a uma pressão maior que a pressão venosa, o volume do membro aumenta a uma taxa que reflete o influxo arterial. Originalmente a técnica exigia que o membro fosse selado em uma câmara cheia de ar ou água. Posteriormente, o silástico (*strain gauge*) foi introduzido permitindo uma modificação na resistência elétrica com tubos cheios de mercúrio (JUNEJO; RAY; MARSHALL, 2019). A pletismografia de oclusão venosa, no contexto da cirrose hepática é um método não invasivo muito utilizado a fim de avaliar a função vascular periférica e fatores que contribuem para disfunção circulatória (PAPAGIOUVANNI et al., 2022).

No estudo de Helmy et al (2001), os autores observaram a responsividade vascular do antebraço a ET-1 exógena e avaliaram o papel da ET-1 endógena na manutenção do tônus vascular basal usando antagonistas seletivos dos receptores ETA e ETB, BQ-123 e BQ-788, em 11 pacientes com cirrose hepática compensada e 8 pessoas saudáveis, no qual foi a avaliação da função vascular foi realizada pela POV. Como resultado foi demonstrado que pessoas com cirrose compensada possuem hiporesponsividade periférica a ET-1 exógena antes de qualquer anormalidade hemodinâmica sistêmica, resposta aumentada ao antagonista do receptor ET-A e resposta normalizada do antagonista ao receptor ET-B. Esses achados são consistentes com um sistema de endotelina ativado na cirrose hepática na qual a ET-1 possui uma maior contribuição para o tônus vascular basal do antebraço agindo por meio do receptor ET-A e um possível papel contraregulador para ET-1 nos distúrbios circulatórios da cirrose hepática.

1.7 Atividade física e cirrose hepática

Atividade Física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética resultando em gasto energético. Por outro lado, exercício físico é utilizado como um termo interconectado com atividade física com vários elementos em comum, no entanto, exercício físico não é sinônimo de atividade física, mas sim uma subcategoria da atividade física (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON,1985). Na Tabela 4, serão descritos os elementos que compõe tanto o exercício físico quanto a atividade física.

Através dos milênios, a prática de exercícios físicos tem sido recomendada por estudiosos da área. Por décadas, a ciência demonstrou que os benefícios para a saúde de um corpo fisicamente ativo são extensos e robustos, principalmente no que tange as doenças crônicas não transmissíveis. A prática de atividades físicas foi considerada pela ONU um alicerce fundamental para o combate de doenças crônicas não transmissíveis. Além do mais, a inatividade física afeta diretamente vários fatores de risco para morbidade e mortalidade, incluindo níveis de adiposidade, glicose elevada no sangue, hipertensão arterial e perfil lipídico inadequado (HALLAL et.al.,2012).

Tabela 4 – Elementos da Atividade Física e do Exercício Físico

Atividade física	Exercício Físico
Movimento corporal produzidos pelos músculos esqueléticos	Movimento corporal produzidos pelos músculos esqueléticos
Resultando em gasto de energia	Resultando em gasto de energia
São medidos por quilocalorias variando continuamente de baixo a alto	São medidos por quilocalorias variando continuamente de baixo a alto
Estão positivamente correlacionados com a aptidão física	Estão positivamente correlacionados com a aptidão física
	Atividade física planejada, estruturada, repetitiva e intencional

Tem como objetivo melhoria ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física.

Fonte: Elaborado pelo autor-Adaptado de (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985).

Segundo Nahas et.al (2017), a inatividade física é a quarta maior causa de mortalidade por doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. No entanto, a prática de atividades físicas proporciona benefícios para pessoas de todas as idades, conduzindo o praticante a um crescimento saudável, reduzindo o risco de desenvolver doenças crônicas.

A prática de exercícios físicos demonstrou melhorar força muscular e capacidade funcional em idosos frágeis bem como aumentar a capacidade funcional em pessoas com doenças crônicas (WEST et al.,2021). Quando nos atentamos para as questões vasculares, a prática de exercícios físicos conduz a uma diminuição de fatores de risco cardiovasculares e um dos possíveis mecanismos que proporciona a melhoria da saúde arterial seria a melhoria da função e saúde endotelial (DAWSON et.al.,2013).

Considerando os seus efeitos, agudos e crônicos, o primeiro decorre da realização de uma única sessão incluindo os efeitos observados durante a execução ou em período de recuperação após a execução. Já o segundo, representa as adaptações resultantes de uma prática regular em um determinado período de tempo. No que tange ao tipo de exercício eles são caracterizados em aeróbico, resistido e resistido e resistido isométrico. O exercício aeróbico é aquele que utiliza as vias oxidativas de produção de energia sendo executado por grandes grupos musculares. Quando ocorre a contração da musculatura de um segmento corporal contra uma resistência que se opõe ao movimento realizado é chamado de exercício resistido dinâmico e quando não ocorre o movimento articular é denominado de isométrico (AZEVEDO et.al.,2019).

Pacientes com cirrose hepática exibem níveis baixos de atividade física, alterando seus níveis de capacidade aeróbica, tal variável é representativa para

predizer mortalidade, onde o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é muito utilizado (WEST et al.,2021). Faustini Pereira et al., (2016), em um estudo de coorte prospectivo demonstra que em pacientes com cirrose hepática o ponto de corte para mortalidade no TC6 é de 410m e os pacientes com cirrose hepática com valores abaixo de 17 ml/kg/min tiveram uma taxa de sobrevivência de 55% em comparação com uma taxa de 94% para aqueles com valores acima de 17 ml/kg/min. Os autores concluem que o teste é um preditor de mortalidade para pacientes com cirrose hepática. Henrique et.al (2021), em um estudo de coorte prospectivo, avaliaram capacidade do teste de caminhada 6 minutos em prever a descompensação clínica em 55 pacientes com cirrose hepática compensada após 1 ano de acompanhamento. Os resultados demonstram que pacientes que percorrem uma distância maior que 401,8 m durante o teste tiveram uma taxa de resultado livre de descompensação de 30% em comparação com a taxa de 75% daqueles que caminharam menos que 401,8 m. Desta forma, os autores concluem que o TC6 é preditor significativo de descompensação clínica em pacientes com cirrose compensada tendo o seu ponto de corte na distância de 401,8m.

Na cirrose hepática, estudos conduzidos com exercício físico reportaram melhorias na massa muscular, qualidade de vida, fadiga e reduções no gradiente portal venoso hepático, sem eventos adversos (TANDON et.al; 2018). No estudo randomizado, controlado e cruzado Mira et.al., (2020), os autores propuseram investigar os efeitos de uma sessão de exercício aeróbico sobre a reatividade vascular em pacientes com cirrose. Treze pacientes com cirrose foram submetidos a uma sessão controle e ao protocolo de exercício físico. O protocolo de exercício consistia em 5 min de aquecimento, 30 minutos de exercício em bicicleta estacionária com intensidade de 50 a 70% da frequência cardíaca de reserva, seguido de uma volta a calma de 5min, totalizando 40min de exercício. A sessão controle consistia em não realizar exercícios durante 40min. Como resultado foi encontrado que uma sessão de exercício aeróbico aumentou o fluxo sanguíneo observada na reatividade vascular em pacientes com cirrose hepática em comparação com a sessão controle, evidenciando desta forma um endotélio vascular responsivo ao exercício aeróbico. A avaliação de fluxo sanguíneo para

posterior análise da vasoreatividade foi realizada por pletismografia de oclusão venosa.

No estudo randomizado de Aamann et.al. (2020), os autores recrutaram 39 pacientes com cirrose hepática, classificação funcional Child A ou B. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para um grupo que realizou 36 sessões de exercício físico de 1 hora de duração (treinamento resistido progressivo supervisionado por 1 hora, 3 vezes por semana durante 12 semanas) ou um grupo controle sem alterações nas atividades diárias. Como resultado foi observado que 12 semanas de treinamento resistido progressivo supervisionado aumentaram a força em 13% e o tamanho muscular do quadríceps em 10% e tiveram efeitos benéficos nas medidas gerais de desempenho, em comparação com pacientes que não o fizeram.

No estudo de Nasser et.al. (2019), os autores tiveram como objetivo analisar e comparar os efeitos agudos das respostas da frequência cardíaca (FC), variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e pressão arterial (PA) durante e após sessões de treinamento resistido em circuito com 1 min. (CIR1) versus 2 min. (CIR2) intervalos de descanso entre exercícios em pacientes com cirrose hepática. Foram recrutados, 10 pacientes compensados child A. Os sujeitos completaram dois rotocolos de treinamento resistido circuitado em ordem aleatória. Cada sessão experimental consistiu de 6 exercícios realizados em 3 séries de 10 repetições com 70% da carga de 10 RM. Este estudo indicou que uma sessão de exercício circuitado de força muscular com Intervalos de descanso de 1 ou 2 minutos entre os exercícios eram seguros para os pacientes com cirrose hepática. Isto foi baseado no rápido ajuste da modulação autonômica após ambos os protocolos na VFC e na PA. Para pacientes com cirrose hepática, uma abordagem para a prescrição de exercício resistido pode ser prescrever intervalos de descanso de 2 minutos durante as fases iniciais e intervalos de descanso de 1 minuto à medida que níveis mais elevados de aptidão musculoesquelética são alcançados.

No estudo de Nasser et.al. (2020), o objetivo do estudo foi comparar os efeitos agudos de series tradicionais(ST) e series pareadas(SP) na FC, VFC, PA e classificação de esforço percebido em pacientes com cirrose hepática. Foram recrutados 10 pacientes com cirrose hepática Child A. Os participantes

realizaram aleatoriamente dois métodos diferentes de exercício resistido. Para a condição ST, foram realizadas três séries de cada exercício em uma maneira sequencial. Para a condição SP, foram realizadas séries alternadas entre dois exercícios. Em ambos os protocolos foram realizadas séries de 10 repetições com 70% da carga obtida no teste de 10 RM e com intervalos de descanso de 2 minutos entre as séries e exercícios. Ambos os protocolos foram equacionados em volume, considerando o volume total de treinamento (séries x carga x repetições). Os participantes avaliaram seu esforço percebido usando a escala OMNI-res após a terceira série de cada exercício. A nota 1 foi considerada um exercício extremamente fácil e a nota 10 extremamente difícil. Ambos os métodos de exercício resistido apresentaram comportamento semelhante para VFC e PSE. Porém, pequenas reduções na PA após a sessão foram observadas apenas para ST. Não foram observados efeitos adversos e ambos os métodos de exercício resistido, levando a crer que são seguros para pacientes com cirrose hepática. Outras variáveis, como intervalos de descanso entre séries de 2 minutos e três séries de 10 repetições com carga relativa de 70% de 10 RM, devem ser considerado. Quando essas condições são igualadas, executar conjuntos alternados ou sequenciais tem similar respostas em pacientes com cirrose hepática.

Desta forma, no estudo de Henrique et.al (2022), nos é fornecido uma proposta de prescrição de exercícios físicos para pessoas com cirrose hepática, no qual os autores consideram a prescrição de exercícios aeróbicos de 4 a 7 vezes por semana, de força muscular 2 a 3 vezes por semana e de flexibilidade e equilíbrio de 2 a 3 vezes por semana.

A literatura científica informa que a prática de exercício físico isométrico de prensão manual, ocorre o aumento da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) e, conseqüentemente aumento da Pressão Arterial Média (PAM). Esse comportamento possui uma relação direta com fatores que modificam o grau de oclusão vascular. Quando o exercício é executado entre 30 e 40% da Contração Voluntária Máxima (CVM), ocorre uma oclusão vascular parcial, e acima de 60% da CVM, produzem oclusão vascular total. Portanto, quanto maior a intensidade do exercício físico isométrico, maior será a oclusão e maior será o acúmulo de metabólitos; da vasoconstrição; da

resistência vascular periférica total; e conseqüentemente haverá uma elevação da PAS e PAD. A duração da contração promove aumento pressórico de maneira progressiva por meio da ativação do sistema nervoso central e do reflexo pressor do exercício (AZEVEDO et.al.,2019).

Na execução do exercício físico isométrico, no organismo acontecem adaptações hemodinâmicas para suprir as necessidades metabólicas dos músculos ativos (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Isso envolve um aumento na pressão arterial e no fluxo sanguíneo muscular, mediado pela ativação do sistema nervoso simpático e pela diminuição do sistema parassimpático (FADEL, 2015). O comando central envia para a região bulbar sinais para aumentar o tônus simpático antes e durante o exercício, desencadeando o mecanorreflexo (MURPHY et.al; 2011). Além disso, a intensidade do exercício pode conduzir ao acúmulo de metabólitos, estimulando o metaborreflexo através das fibras aferentes do grupo IV (MURPHY et.al., 2011; IELLAMO et al., 1999). Essas respostas proporcionam o aumento e redistribuição do débito cardíaco para suprir as necessidades da musculatura ativa, realiza a vasoconstrição dos músculos não envolvidos, otimiza o fluxo sanguíneo muscular, em um processo conhecido como simpatólise funcional (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015).

Existem evidências de que o exercício isométrico de preensão palmar provoca vasoconstrição nos rins e na circulação esplâncnica além disso, respostas vasodilatadoras ou vasoconstritoras também são observadas no braço contralateral ao exercício (COTZIAS; MARSHALL, 1993). Porém, pouco se conhece sobre o efeito agudo de uma sessão de exercício isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática. Qual seria a resposta do exercício físico isométrico de handgrip no Fluxo sanguíneo muscular e na vasoreatividade de pessoas com Cirrose hepática?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar o efeito de uma sessão de exercício isométrico de preensão palmar no fluxo sanguíneo muscular (FSM) e condutância vascular do antebraço (CVA) em repouso em pacientes com Cirrose Hepática.

2.2 Objetivos Secundário

Avaliar o efeito de uma sessão de exercício isométrico de preensão palmar na reatividade vascular em pacientes com cirrose hepática.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo e Aspectos éticos

Trata-se de um estudo experimental transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário (HU/CAS) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sob o número do parecer 5.889.157 e CAAE 56546122.0.0000.5133 (Anexo1), no qual o estudo foi realizado na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx) do Hospital Universitário. Todos os procedimentos seguiram a declaração de Helsinki.

Inicialmente, todos os voluntários foram esclarecidos e orientados sobre a participação no estudo, quanto aos procedimentos, o caráter não invasivo e possíveis riscos e desconfortos. Para isso, após concordarem em participar da pesquisa, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo2) que atende a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Após estes procedimentos, os voluntários foram familiarizados com o ambiente na qual ocorreu a coleta dos dados, bem como com os profissionais envolvidos no experimento.

3.2 Amostra

O cálculo amostral foi baseado em estudo previamente publicado de Mira et.al (2020) considerando poder de 90% e erro α de 5%. Por esse cálculo, deveriam ser recrutados, no mínimo, 10 voluntários e foi utilizado o software G* Power 3.1.9.7. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: os pacientes deveriam ser sedentários, com idade acima de 18 anos e com patologia compensada em tratamento no ambulatório de Hepatologia do serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de fora (HU-UFJF). Foram excluídos da amostra indivíduos com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio, cirrose hepática descompensada, presença de encefalopatia hepática, presença de qualquer problema osteomioarticular em membros superiores e ou com qualquer outra condição que impedisse de executar de forma padronizada os movimentos exigidos no protocolo experimental.

3.3 Medidas e Procedimentos

3.3.1 Anamnese

Todos os voluntários recrutados responderam a uma anamnese composta por dados pessoais, hábitos de vida (hábito de fumar, consumo de bebidas alcoólicas e prática de exercício físico), dados clínicos e informações sobre a patologia. (Anexo 3)

3.3.2 Exames bioquímicos

Os exames bioquímicos coletados de Albumina, TGO (transaminase oxalacética), TGP (transaminase pirúvica), GGT (GamaGlutamiltanspeptidase), Atividade de protrombina (AP), RNI (Relação Normalizada Internacional) e

Creatinina dos pacientes com Cirrose Hepática foram coletados por meio dos prontuários médicos no ambulatório de Hepatologia do serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de fora (HU-UFJF).

3.3.3 Dados antropométricos e de Qualidade de Vida

A massa corporal e a estatura foram mensuradas pela balança Líder® com precisão de 0,1kg e estadiômetro escalonado, acoplado à mesma, com precisão de 0,1cm, respectivamente (Figura1). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal pela estatura ao quadrado (kg/m^2). A qualidade de vida foi avaliada por meio do Chronic Liver Disease Questionnaire para população Brasileira (CLDQ-BR). O CLDQ-BR (Anexo 4) é um questionário específico que tem por finalidade avaliar a qualidade de vida em pacientes com doença hepática crônica.

O questionário possui 29 itens distribuídos em 6 domínios: fadiga (questões 2 ,4 ,8 ,11 e 13), atividade (questões 7 ,9 e 14), função emocional (questões 10 ,12 ,15, 16 ,19 ,20 ,24 e 26), sintomas abdominais (questões 1, 5 e 17), sintomas sistêmicos (questões 3, 6, 21, 23 e 27) e preocupação (questões 18, 22, 25, 28 e 29). O escore em cada domínio é obtido pelo somatório das respostas e dividido pelo número de questões correspondente em cada domínio. O escore total do questionário é obtido pela soma dos domínios dividido por 6. Os escores calculados para cada faixa de domínio variam de 1 a 7 (MUCCI et al., 2013). (Anexo 5).



Figura 1 – Balança e Estadiômetro Líder®. Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.3.4 Avaliação de Fluxo Sanguíneo Muscular e Hiperemia Reativa.

O fluxo sanguíneo muscular (FSM) foi avaliado no membro não dominante, em repouso, pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 2A e 2B) antes e depois da sessão de exercício físico isométrico. O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o antebraço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa. Um tubo silástico (Figura 3 B) preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo foi colocado ao redor do antebraço do voluntário, a cinco centímetros de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho (Figura 3C) e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi insuflado a nível pressórico supra sistólico (200 mmHg) um minuto antes do início das medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. O manguito posicionado no braço (Figura 3A), foi insuflado a nível pressórico supra venoso (60 mmHg) pelo período de sete a oito segundos, em seguida foi desinflado rapidamente e mantido pelo mesmo período. Esse procedimento resultou em quatro ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, de forma indireta, o aumento do fluxo

sanguíneo muscular do antebraço. Após a medida do fluxo sanguíneo muscular do antebraço no repouso durante 5 minutos, o manguito de oclusão posicionado no braço foi insuflado a 200 mmHg por cinco minutos. Um minuto antes da deflação do mesmo, o manguito posicionado no punho foi insuflado também a 200 mmHg permanecendo assim até a conclusão da mensuração. Finalizados os cinco minutos de oclusão, o manguito do braço foi rapidamente desinflado para induzir a hiperemia reativa e o fluxo sanguíneo muscular foi registrado durante os três minutos seguintes, mantendo o protocolo de ciclos, inflando-se a 60 mmHg durante 7-8 segundos seguido de 7-8 segundos de deflação. Foi considerado fluxo pico, o valor do fluxo sanguíneo muscular do antebraço da primeira onda após o início da hiperemia reativa reportada em ml/min/100ml (AMARAL; et al., 2017). A condutância vascular do antebraço foi calculada pelo fluxo sanguíneo muscular dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportado em unidades (GHETTI; et al., 2014). O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador por meio do programa *Non Invasive Vascular Program 3*. (Figura 2C)

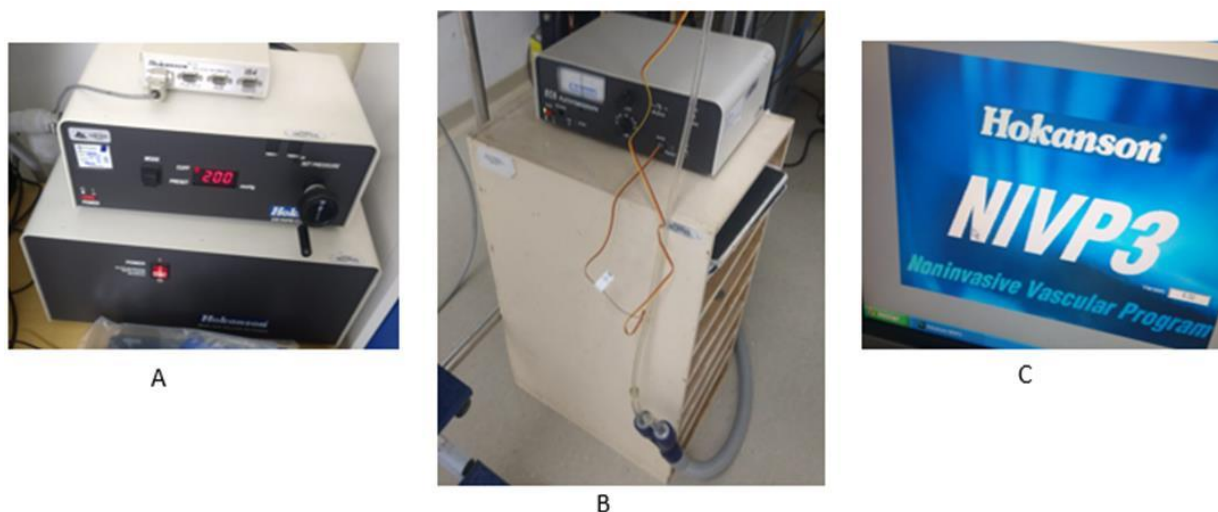


Figura 2 – Pletismógrafo (A e B) e programa Non Invasive Vascular Program 3 (C). Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



Figura 3 – A- Manguito do Braço, B – Silástico, C – Manguito do punho.
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.3.5 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

A pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) foram mensuradas automaticamente, de forma não invasiva no membro superior dominante por meio do monitor multiparamétrico (Dixtal 2022). A frequência cardíaca (FC) foi registrada continuamente por eletrocardiograma por meio de cinco eletrodos cutâneos posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo mesmo monitor multiparamétrico tanto no procedimento de fluxo sanguíneo muscular (FSM) quanto na sessão de exercício isométrico com finalidade de monitoramento das variáveis durante a sessão (GHETTI; et al., 2014). (Figura 4).

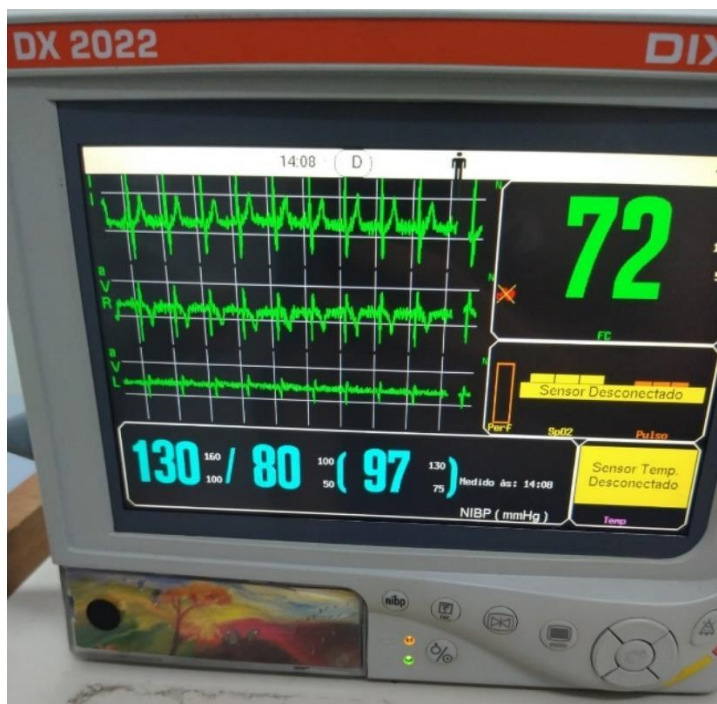


Figura 4 – Monitor Multiparamétrico (Dixtal 2022). Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.3.6 Teste de contração Voluntária Máxima

Para o teste de prensão manual foi utilizado o dinamômetro eletrônico de prensão manual, modelo EMG® (Figura 5). Os dados obtidos foram gravados por um sistema de aquisição de dados biológicos (Windaq Pro DATAQ Instruments) com 500Hz, para posterior análise offline. Foram realizadas três tentativas de Contração Voluntária Máxima (CVM) (Figura 6) com braço dominante (durante 3 segundos), com intervalo de 15 segundos entre as tentativas. A força de CVM foi considerada pela média aritmética das três tentativas (FERNANDES; MARINS, 2011). A posição utilizada no teste seguiu-se as recomendações da *American Society of Hand Therapists*. Os voluntários ficaram sentados posicionado com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90°, o antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho pode variar de 0° a 30° de extensão (CORREA et.al., 2021).

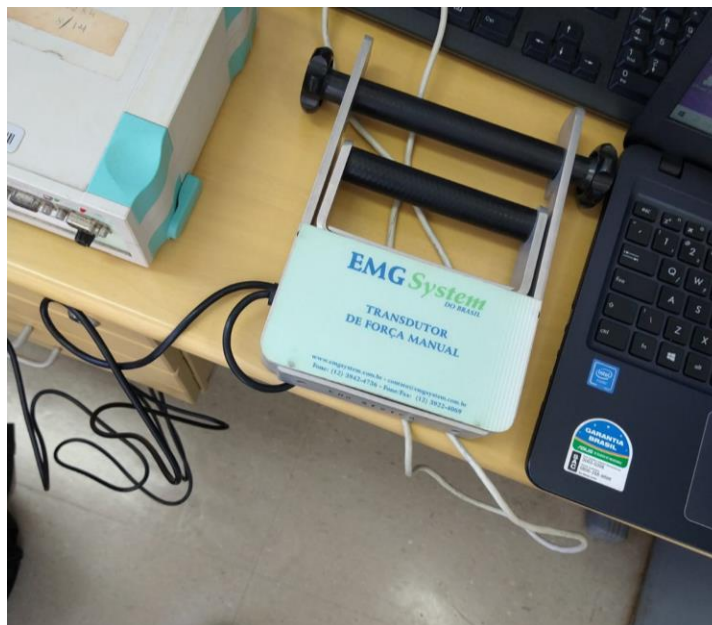


Figura 5 - Dinamômetro Eletrônico. Fonte: Elaborado pelo autor (2023).



Figura 6 – Teste de Contração Voluntária Máxima (CVM) do voluntário MA230920221236. Média: 34,58 kgf. Fonte: Elaborado Pelo Autor (2023).

3.3.7 Sessão de Exercício Físico Isométrico

A sessão de exercício físico isométrico consistiu em 4 séries de 2 minutos a 30% da CVM alternado por 2 minutos de intervalo de descanso. (Figura 7). Assim, a sessão de exercício físico isométrico totalizou 16 minutos. Os participantes foram instruídos a não realizar manobra de valsalva durante a

execução do exercício físico que foi realizada na posição sentada (AZEVEDO; et.al.,2019).

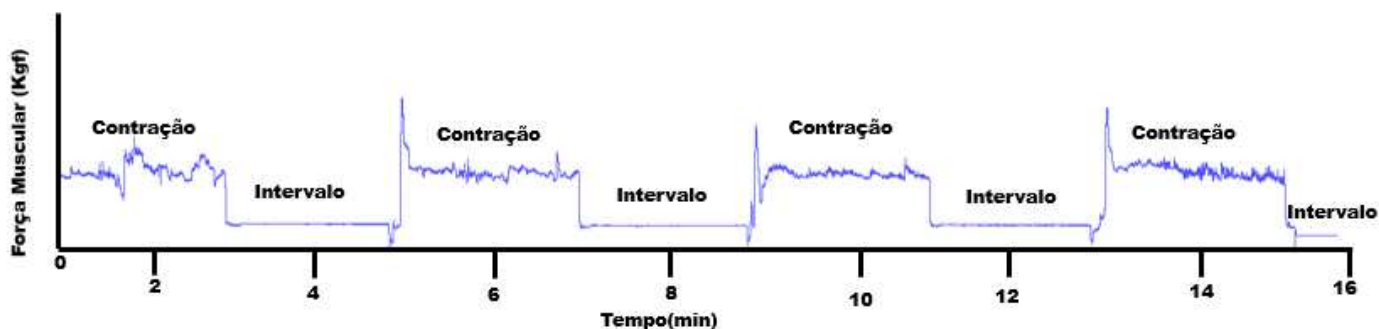


Figura 7 - Sessão de exercício isométrico do voluntário MA230920221236. Contração: 10,37 Kgf (30% da contração voluntária máxima). Fonte: Elaborado pelo Autor (2023).

3.4 Protocolo experimental

Todas as avaliações foram realizadas na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx) do HU-UFJF.

Inicialmente, o voluntário leu e, em caso de concordância, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Feito isso, foram mensuradas as variáveis de massa corporal e estatura dos voluntários, foi aplicada anamnese e questionário de qualidade de vida CLDQ-BR. Em seguida no momento pré sessão de exercício isométrico, durante 5 minutos em repouso, foram coletadas variáveis PAS, PAD, PAM, FC e Fluxo sanguíneo muscular (FSM). Logo após, foi realizada oclusão circulatória durante 5 min e após a oclusão a manobra de hiperemia reativa foi executada mensurando as variáveis FSM, PAS, PAD e PAM por 3 minutos. Na sequência foi realizado o teste de CVM e a sessão de exercício físico isométrico. Após o término da sessão de exercício físico isométrico, o tempo médio entre o fim da sessão de exercício e o início das medidas de PAS, PAD, PAM, FC, FSM e Hiperemia Reativa foi de 7min. Após sessão de exercício foram coletadas por 5 minutos as variáveis hemodinâmicas e Fluxo sanguíneo muscular (FSM). Logo após, foi realizada oclusão durante 5 min e após a oclusão circulatória a manobra de hiperemia reativa foi executada e o FSM, PAS, PAD e PAM foram monitorados por 3

minutos. Finalizado o procedimento, o voluntário foi liberado e conduzido até a saída do ambulatório pelo pesquisador. O protocolo experimental está descrito na (Figura 8).

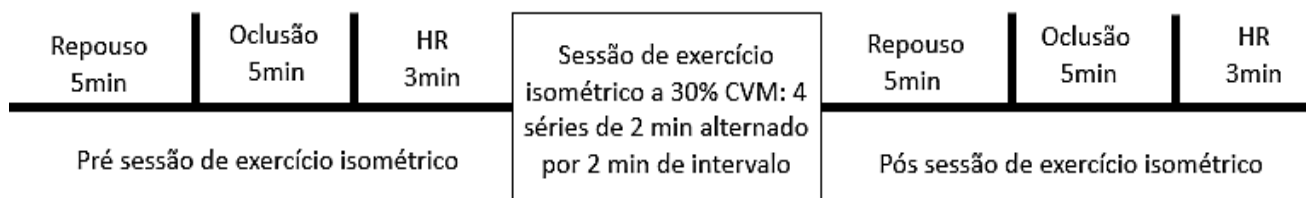


Figura 8 - Protocolo experimental – FSM repouso: Fluxo sanguíneo muscular repouso; HR: Hiperemia reativa; CVM: Contração voluntária máxima. Fonte: Elaborado pelo Autor (2023).

3.5. Análise estatística

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão da média. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação da distribuição de normalidade das variáveis estudadas. Para caso de esfericidade não assumida, a correção de Huynh-Feldt foi utilizada. O Teste-T de Student pareado de amostras dependentes foi utilizado para comparação em repouso do efeito da sessão de exercício físico nas variáveis hemodinâmicas. O teste ANOVA de 2 fatores (tempo e sessão) para medidas repetidas e post hoc de bonferroni foram utilizados para analisar as possíveis diferenças da reatividade vascular pré vs pós sessão de exercício isométrico. Foi considerado como diferença significativa $p \leq 0,05$. O software utilizado foi o SPSS Statistic para Windows versão 24.0 (IBM corp). Para construção dos gráficos foi utilizado o software Excel.

4 RESULTADOS

Foram recrutados 14 pacientes com cirrose hepática, sendo 12 homens e 2 mulheres. As características demográficas, antropométricas, clínicas, força muscular, qualidade de vida estão demonstradas na (Tabela 5).

Tabela 5 - Características da amostra: Demográficas, antropométricas, clínicas, força muscular e qualidade de vida.

Variáveis	Grupo cirrose (n=14)
Idade (anos)	59,1 ±11,2
Massa Corporal (Kg)	80,9 ± 20,7
Estatura (cm)	167 ± 9,6
IMC (Kg/m ²)	28,6 ±5,3
Diagnóstico hepático Primário	
Cirrose /MASLD (n)	1
Cirrose alcoólica/Mash (n)	2
Cirrose alcoólica (n)	6
Cirrose alcoólica/vírus hepatite C (n)	2
Cirrose Vírus Hepatite C (n)	1
Cirrose criptogênica (n)	2
Comorbidades	
Pré diabetes(n)	2
DM 2(n)	6
HAS(n)	6
Obesidade(n)	4
Hipotireoidismo(n)	2
Medicamentos	
Betabloqueador(n)	12
Hipoglicemiante oral(n)	6
Antagonista dos receptores de AngII(n)	4
Estatina(n)	3
Diurético(n)	2
Insulina(n)	1
Bloqueador de Canais de Cálcio(n)	1
Tempo de diagnóstico (meses)	98,5±76,7
Child-Pugh A(n)	14
Escala Meld	9,3 ± 2,09
Ingesta bebida alcoólica(n:Sim/Não)	2/12
Fumantes (n: Sim/Não)	3/11
Albumina(g/dl)	3,6 ± 1,5
TGO(U/L)	35 ±15
TGP(U/L)	29 ±10
GGT(U/L)	114,8 ±118,3
Creatinina(mg/dl)	0,88 ± 0,49
RNI(Uni)	1,04 ± 0,51
Atividade de protrombina (%)	66,1 ±38,3
Bilirrubina total(mg/dl)	1,05 ± 0,62
CVM média (kgf)	34,4 ±6
30% CVM (kgf)	10,3 ± 1,8
QLV -CLDQ	
Domínio da fadiga	5,8 ±1,5
Domínio atividade	6,1±1,12
Domínio Emoção	5,3±1,6
Domínio sintomas abdominais	5,8±1,17
Domínio sintomas sistêmicos	5,9±1,09

Domínio preocupação	5,54±1,76
Score total	5,72±1,12

IMC = Índice de Massa Corporal; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; MELD = Modelo para Doença Hepática Terminal; TGO = transaminase oxalacética; TGP= transaminase pirúvica; GGT = GamaGlutamiltranspeptidase; RNI = Relação Normalizada Internacional; CVM=Contração Voluntária Máxima; QLV= Qualidade de vida; CLDQ= *Chronic Liver Disease Questionnaire*. Fonte: Elaborado Pelo Autor (2023).

As variáveis PAS, PAD, PAM e FC em repouso estão demonstradas na (Tabela 6). Não houve diferença significativa entre as variáveis hemodinâmicas em repouso pré vs pós sessão de exercício isométrico.

Os valores de FSM e CVA em repouso foram semelhantes pré e pós a sessão de exercício físico isométrico (3,46±1,43 vs. 2,94±2,03 ml/min/100ml, p=0,148, Figura 9 A; 3,71±1,45 vs. 3,11±2,04 unidades p= 0,184, Figura 9 B; respectivamente).

O FSM aumentou de forma semelhante do repouso para a hiperemia reativa tanto pré como pós sessão de exercício físico isométrico (pré sessão: 3,46±1,43vs.16,1±9,55 vs. pós sessão: 2,94±2,03 vs. 14,4 ± 12,5ml/min/100ml, respectivamente, efeito tempo: p<0,001; efeito sessão: p=0,530 e efeito interação: p=0,694). (Figura 10).

Tabela 6. Variáveis Hemodinâmicas em repouso: pré e pós sessão de exercício físico isométrico.

Variáveis	Pré sessão	Pós sessão	p
PAS (mmHg)	135±24	136±21	0,719
PAD (mmHg)	74±11	76±11	0,316
PAM (mmHg)	95±14	96±13	0,585
FC (bpm)	66±12	66±11	0,905

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; PAM = Pressão arterial média; FC = Frequência Cardíaca. Fonte: Elaborado Pelo Autor (2023).



Figura 9- A – Comparação do Fluxo Sanguíneo Muscular (FSM) em repouso pré e pós sessão de exercício isométrico; B – Comparação da Condutância Vascular de Antebraço (CVA) em repouso pré e pós sessão de exercício isométrico. Fonte: Elaborado Pelo Autor (2023).

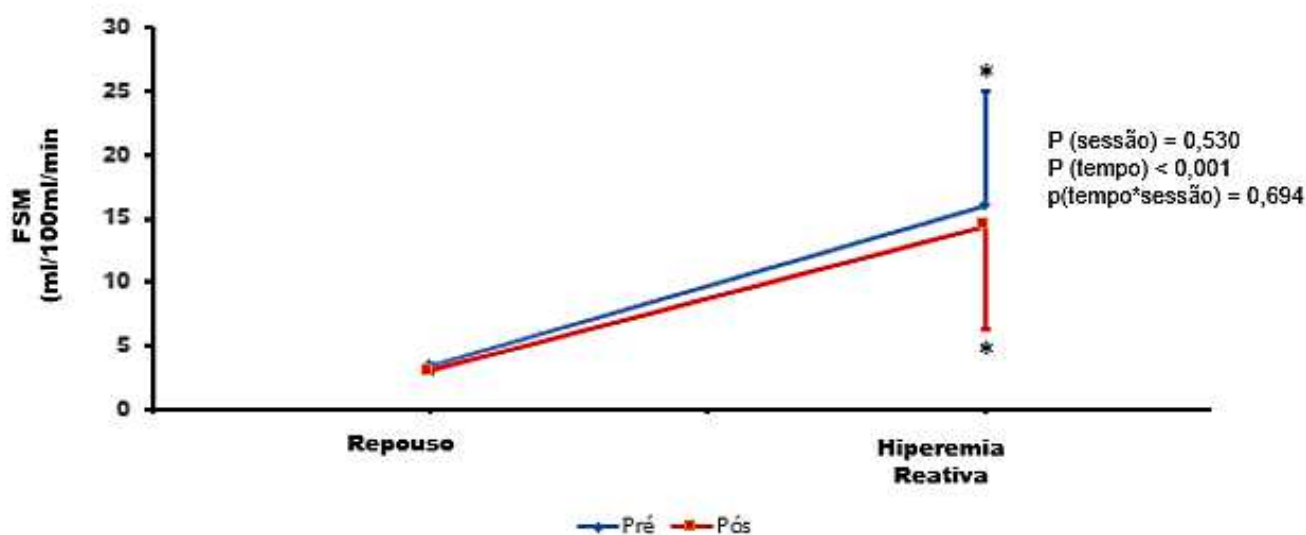


Figura 10 – Comparação da Resposta do Fluxo Sanguíneo Muscular (FSM) à Hiperemia Reativa Pré e Pós sessão de exercício isométrico. * = $p \leq 0,05$ vs. Repouso. Fonte: Elaborado Pelo Autor (2023).

5 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi a não alteração do FSM e CVA tanto em repouso quanto em resposta a hiperemia reativa após sessão de exercício físico isométrico em pacientes com cirrose hepática. Poucos são os estudos observando o efeito agudo do exercício físico no sistema cardiovascular em pacientes cirróticos. Especificamente no exercício resistido os estudos

parecem ser mais escassos e esse é o primeiro estudo que observou a resposta de FSM e reatividade vascular após uma sessão de exercício físico resistido isométrico.

Mira et al., (2020), em estudo realizado em nosso laboratório, demonstraram aumento da reatividade vascular após uma sessão de 40 minutos de exercício aeróbio de intensidade moderada realizada em ciclo ergômetro em pacientes com cirrose hepática. No presente estudo nós não observamos aumento do FSM e da CVA tanto em repouso quanto em resposta à hiperemia reativa pós sessão de exercício físico isométrico. Tal fato pode ser devido ao tempo e tipo de execução de exercício físico proposto. Talvez a sessão de exercício físico isométrico do presente estudo com 16 minutos de duração pode não ter sido suficiente para causar efeito vascular sistêmico, seja pelo menor tempo de execução, seja pelo tipo de contração muscular envolvida ou mesmo pela menor massa muscular envolvida quando comparado ao exercício aeróbio realizado em ciclo ergômetro.

De toda forma, a depender do estado clínico do paciente com cirrose hepática, a execução de exercício físico isométrico pode ser uma opção. Em pacientes com cirrose hepática a prática do exercício físico resistido aumenta a força muscular em 13%, o tamanho muscular do quadríceps em 10% e proporciona efeitos benéficos nas medidas gerais de desempenho (AAMANN et.al., 2020), porém, com pouca alteração aguda da função endotelial sistêmica. Como pacientes com cirrose apresentam baixos níveis de atividades físicas, vale salientar que força muscular é preditor de mortalidade (WEST et al.,2021), especialmente força de preensão manual. Hanai et.al (2019), em um estudo retrospectivo com 563 pacientes com cirrose hepática homens e mulheres, na qual 67% constituía-se de Child Pugh A, 24% de Child Pugh B e 9% de Child Pugh C, avaliaram a importância prognóstica da força de preensão manual em pacientes com cirrose hepática. Após ajustes para idade, etiologia da cirrose e escore de Child-Pugh foi demonstrado que a força de preensão manual se mostrou independentemente associada a mortalidade em pacientes de ambos os sexos e que força de preensão manual menor que 30kg é indicativo de maior risco de mortalidade para o sexo masculino e força de preensão manual menor que 15kg é indicativo de mortalidade para o sexo feminino. Além disso, é

importante destacar que a baixa força de preensão manual tem sido considerada como um marcador confiável de morbidade e mortalidade tanto em adultos quanto em idosos (LÓPEZ-BUENO et al., 2022).

Sabidamente, os pacientes com cirrose hepática, devido a sua fisiopatologia, apresentam vasodilatação periférica exacerbada. Nesse sentido, Albillos et.al. (1995) avaliaram o fluxo sanguíneo no antebraço pela técnica de pela pletismografia de oclusão venosa em 12 pacientes com cirrose hepática (7 Child B e 5 Child C) e 10 controles saudáveis em resposta a infusão de metacolina, nitroprussiato de sódio e fenilefrina. Os autores observaram que pacientes com cirrose hepática apresentam resposta aumentada a cloreto de metacolina, um vasodilatador dependente do endotélio, mas não ao nitroprussiato de sódio, um vasodilatador independente do endotélio, sugerindo assim um aumento formação de NO. Além disso, resposta vasodilatadora aumentada e a resposta vasopressora reduzida à fenilefrina poderia indicar uma resposta reduzida endógena á vasoconstritores, tal fato pode ser explicado pelo aumento de síntese de NO. Por tanto os autores concluem que pacientes com cirrose hepática apresentam uma vasodilatação exacerbada por aumento de síntese de NO e uma hiporeatividade vasopressora. Adicionalmente, Papagiouvanni et al. (2022), em estudo de revisão, concluem que pacientes cirróticos apresentam vasodilatação periférica exacerbada em comparação a indivíduos saudáveis e que, essa exacerbação vasodilatadora tende a aumentar com a progressão do estágio da doença.

No estudo de Wray et.al (2011), os pesquisadores avaliaram o grau em que o NO contribui para a vasodilatação induzida pelo exercício físico na artéria braquial e determinar o potencial dessa abordagem para avaliar a biodisponibilidade do NO de forma não invasiva. Para tanto, foram recrutados 8 indivíduos saudáveis submetidos a uma avaliação por ultrassom Doppler para examinar a vasodilatação da artéria braquial em resposta ao exercício dinâmico de preensão manual de carga progressiva (4, 8, 12, 16, 20 e 24 kg) com e sem bloqueio da NO sintase endotelial (eNOS) por monometil-L-arginina arterial (L-NMMA). Como resultado foi observado que a inibição da eNOS com L-NMMA abole a relação entre estresse de cisalhamento e vasodilatação da artéria

braquial durante o exercício de preensão manual, fornecendo evidências claras de vasodilatação dependente de NO neste modelo experimental.

Porém, apesar dessa possível vasodilatação durante o exercício físico não foi observado aumento do FSM e da reatividade vascular após sessão de exercício resistido isométrico. Tal fato pode ser parcialmente explicado pois nossa população de estudo ser com pacientes cirróticos diferente da população saudável do estudo de Wray et al. Em pacientes com cirrose hepática, além da vasodilatação periférica exagerada, observa-se hiporesponsividade significativa dos vasos periféricos aos agentes vasoconstritores, como infusão de norepinefrina, angiotensina II (RYAN et al., 1993) e/ou endotelina 1 (VAUGHAN; ANGUS; CHIN-DUSTING, 2003). Essa condição é denominada de vasoplegia, ou seja, redução da dinâmica de responsividade vasodilatadora e vasoconstritora devido a fisiopatologia da cirrose hepática. Entretanto, após transplante hepático foi restaurada a resposta vasoconstritora a endotelina 1 (VAUGHAN; ANGUS; CHIN-DUSTING, 2003).

O exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo para o músculo ativo reduzindo para os órgãos esplâncnicos, incluindo os rins e o fígado. Durante a aplicação de uma sessão de exercício aeróbico o fluxo sanguíneo esplâncnico reduz, mas no exercício resistido o efeito agudo aumenta a pressão portal em pessoas saudáveis. Pessoas com cirrose hepática possuem menor fluxo sanguíneo hepático, maior gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) acompanhado do aumento da FC em resposta a teste de exercício físico. O aumento da HVPG e a redução do fluxo sanguíneo hepático na cirrose hepática são descritos em 30% da carga máxima de trabalho e são mais pronunciados em 50% da carga de trabalho máxima. Na administração do medicamento propranolol antes do exercício aeróbico foi observado que houve redução da HVPG em pessoas com cirrose hepática em comparação com grupo controle também com cirrose. Desta forma, o exercício físico sustentado sem propranolol causa uma resposta adversa esplâncnica aumentando o HVPG e diminuição fluxo sanguíneo hepático, sendo necessário supervisão durante a prática de exercício físico, principalmente em pacientes com hipertensão portal (BELLAR; WELCH; DASARATHY, 2020).

Na pesquisa de Nielsen et.al (2005), os autores investigaram a hipótese que durante o exercício máximo em pacientes com cirrose hepática, a capacidade de reduzir o fluxo sanguíneo hepatoesplâncnico é afetada e limita o aumento do débito cardíaco e, portanto, a oxigenação muscular e cerebral. A oxigenação dos tecidos musculares e cerebrais foram avaliados por espectrofotometria de infravermelho próximo (NIRS). O exercício foi realizado em um ciclo ergômetro semi-recumbente com frequência cardíaca de leve a moderada intensidade no mínimo 90 a 120 bpm chegando no máximo até 140 bpm de intensidade máxima. Como resultados foram encontrados que o exercício físico exaustivo está associado a um aumento moderado da frequência cardíaca e do débito cardíaco, enquanto o fluxo sanguíneo hepatoesplâncnico é reduzido acentuadamente. Por sua vez, a oxigenação do cérebro foi mantida mesmo durante o exercício físico máximo e, em contraste com as observações no homem saudável, a oxigenação dos músculos esqueléticos em atividade também aumentou. Os resultados sugerem que, em pacientes com cirrose hepática, a capacidade de exercício físico é limitada pela incapacidade de extrair O_2 , e não por uma adaptação hemodinâmica insuficiente.

O consumo máximo de oxigênio ($V_{O_{2max}}$) e limiar anaeróbio (LA) em pessoas com cirrose se apresenta diminuído em comparação aos pares saudáveis. A redução do LA proporciona uma elevação sustentada de lactato e redução no escoamento do lactato hepático com um atraso aos valores basais em pessoas com cirrose hepática durante o exercício físico. Esta combinação de elevação do lactato, possivelmente por uma disfunção mitocondrial oxidativa, juntamente com a diminuição do escoamento do lactato hepático por disfunção dos hepatócitos, reduz o pH plasmático durante o exercício físico e conseqüentemente proporcionam conseqüências metabólicas e funcionais que reduzem a capacidade de exercício físico em pacientes com cirrose hepática (BELLAR; WELCH; DASARATHY,2020).

Por outro lado, a acidose metabólica pode ajudar a explicar tal redução na capacidade de exercício físico. A acidose metabólica durante a prática de exercícios físicos é compreendida por um desequilíbrio entre taxa de liberação de prótons (H^+) e taxa de tamponamento e remoção dos H^+ , no qual essa liberação ocorre pela glicólise e hidrólise da molécula de ATP. No entanto, não

acontece uma redução imediata do pH celular devido a capacidade e aos múltiplos componentes de tamponamento e remoção de H^+ . Portanto, quando a taxa de produção de H^+ excede a taxa ou a capacidade de tamponar ou remover prótons do músculo esquelético, ocorre acidose metabólica, gerando fadiga no sistema musculo esquelético, reduzindo assim a capacidade de realizar exercício físico (ROBERGS;GHIASVAND; PARKER, 2004).

No estudo de revisão de West et al (2021) os autores observaram na literatura científica os potenciais benefícios da prática de exercícios físicos em pacientes cirrose hepática e no que se refere a benefícios vasculares os autores encontraram 2 estudos que demonstram efeitos benéficos da prática de exercícios físicos de característica aeróbica na redução do HVPG.

Tanto o exercício físico aeróbico quanto o resistido (em menor grau) resultam em aumento da capacidade máxima de oxigênio e diminuição da massa gorda em indivíduos saudáveis. Da mesma forma, além de um aumento no VO_{2max} , mudanças nas medidas de composição corporal como aumento de massa muscular e circunferência da coxa e redução na massa gorda foram relatadas em pacientes com cirrose hepática após 8 a 12 semanas de treinamento resistido. Além disso, a combinação de ambas as modalidades promove uma redução na pressão portal hepática de pessoas com cirrose hepática (BELLAR; WELCH; DASARATHY,2020).

Mais estudos controlados e randomizados, com infusão de agentes vasodilatadores ou vasoconstritores são necessários para entender melhor a resposta aguda ao exercício físico resistido na reatividade vascular de pacientes com cirrose hepática.

Como limitações do presente estudo destaca-se as poucas informações na literatura científica sobre o efeito agudo e crônico do exercício resistido na função endotelial, especificamente o exercício resistido isométrico o que dificulta a comparação dos resultados. Além disso, nossos achados se restringem a pacientes Child-Pugh A bem compensados clinicamente, o que dificulta a extrapolação dos nossos resultados.

Como aplicação prática, o estudo se destaca por ter demonstrado que ao realizar uma sessão de exercício resistido isométrico em pacientes com cirrose

hepática compensada não foi observado efeito exacerbado do fluxo sanguíneo muscular à hiperemia reativa, conferindo desta forma uma possibilidade de exercício físico.

6 CONCLUSÃO

Uma sessão de exercício físico isométrico não alterou o FSM em repouso, bem como não alterou a sua resposta à hiperemia reativa em pacientes com cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

ALBILLOS A, ROSSI I, CACHO G, MARTÍNEZ MV, MILLÁN I, ABREU L, BARRIOS C, ESCARTÍN P. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. **Am J Physiol**. 1995.

AAMANN, L.; DAM, G.; BORRE, M.; DRLJEVIC-NIELSEN, A. et al. Resistance Training Increases Muscle Strength and Muscle Size in Patients With Liver Cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 18, n. 5, p. 1179-1187.e1176, May 2020.

AMARAL, J. F.; BORSATO, D. D. M. A.; FREITAS, I. M. G.; TOSCHI-DIAS, E. et al. Autonomic and Vascular Control in Prehypertensive Subjects with a Family History of Arterial Hypertension. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2017-01-01 2017.

AYDIN, M. M.; AKCALI, K. C. Liver fibrosis. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, 29, n. 1, p. 14-21, 2018-01-31 2018.

ARMENTANO, R. L.; ARBEITMAN, C. R.; CYMBERKNOP, L. J.; FARRO, I. et al. Flow Mediated Dilation in Cirrhosis: A Pilot Study in Different Stages of the Disease. **Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc**, 2018, p. 4564-4566, Jul 2018.

AVOGARO A, ALBIERO M, MENEGAZZO L, de KREUTZENBERG S, FADINI GP. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. **Diabetes Care**. 2011 May;34 Suppl 2(Suppl 2):S285-90.

AZEVEDO, L; SILVA, L; SOUSA, J; FECCHIO, R; BRITO, L; FORJAZ, C. et.al. Exercício Físico e pressão arterial: Efeitos, mecanismos, influências e implicações na hipertensão arterial. **Revista Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo - Supl.** - 2019;29(4):415-22.

BELLAR, A; WELCH N, DASASATHY S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils. **J Appl Physiol** (1985). 2020 Jun 1;128(6):1547-1567.

BRAILLON, A. Laennec's cirrhosis. **The Lancet**, 393, n. 10167, p. 131-132, 2019-01-01 2019.

BRAY, G. A. Nutrient balance and obesity: an approach to control of food intake in humans. In: **Med Clin North Am**. United States, 1989. v. 73, p. 29-45.

BOLOGNESI, M.; DI PASCOLI MARCO, V. A., GATTA ANGELO. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, 20, n. 10, p. 2555, 2014-01-01 2014.

CARMONA MJC; AULER JR JOC. Óxido Nítrico: Emprego na Pratica Medica. **Braz J Anesthesiol**, vol.44, n5, p.321-330, 1994.

CARVALHO, J. R. D.; PORTUGAL, F. B.; FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. et al. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 23, n. 4, p. 691-700, 2014-12-01 2014.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Rep**, 100, n. 2, p. 126-131, Mar-Apr 1985.

CHILD, C.G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. **Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders**, p. 50-64, 1964.

CLIFFORD, P. S.; HELLSTEN, Y. Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. **J Appl Physiol** (1985), 97, n. 1, p. 393-403, Jul 2004.

CORRÊA, F. C. C. R.; MIRA, P. A. D. C.; PACE, F. H. D. L.; LATERZA, M. C. et al. Reduced Peripheral and inspiratory Muscle endurance in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional study. **Arquivos de Gastroenterologia**, 58, n. 3, p. 308-315, 2021-09-01 2021.

COTZIAS, C.; MARSHALL, J. M. Vascular and electromyographic responses evoked in forearm muscle by isometric contraction of the contralateral forearm. **Clin Auton Res**, 3, n. 1, p. 21-30, Feb 1993.

DAWSON, E. A.; GREEN, D. J.; CABLE, N. T.; THIJSSSEN, D. H. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. **J Appl Physiol** (1985), 115, n. 11, p. 1589-1598, Dec 2013.

DUFFIN, J. M. Why does cirrhosis belong to Laennec? **CMAJ**, 137, n. 5, p. 393-396, Sep 1 1987.

EVORA, P. R. An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification? In: **Int J Cardiol**. Netherlands, 2000. v. 73, p. 289-292.

EVORA, P. R. et al. Endothelium dysfunction classification: why is it still an open discussion? In: (Ed.). **Int J Cardiol**. Netherlands, v.137, 2009. p.175-6.

FADEL, PJ. Reflex control of the circulation during exercise. **Scand J Med Sci Sports**. 2015;25(1):74-82.

FAUSTINI PEREIRA, J. L.; GALANT, L. H.; ROSSI, D.; TELLES DA ROSA, L. H. et al. Functional Capacity, Respiratory Muscle Strength, and Oxygen Consumption Predict Mortality in Patients with Cirrhosis. **Can J Gastroenterol Hepatol**, 2016, p. 6940374, 2016.

FERNANDES, A. D. A.; MARINS, J. C. B. Teste de força de preensão manual: análise metodológica e dados normativos em atletas. **Fisioterapia em Movimento**, 24, n. 3, p. 567-578, 2011-09-01 2011.

FERNANDES, DC; LAURINDO, FRM. Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo. **Revista da Sociedade de Cardiologia Estado de São Paulo**. v 20, n2, p. 182-94, 2010.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Compr Physiol**, 5, n. 2, p. 475-512, Apr 2015.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, 288, n. 5789, p. 373-376, Nov 27 1980.

FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. **Gastroenterology**, 134, n. 6, p. 1655-1669, 2008-05-01 2008.

GOMES, WJ; SILAS, MG; LOPES, MG; PALMA, JH; TELES, CA; BRANCO, JNR; et al. Vasoplegic syndrome: a new form of postperfusion Syndrome. **Braz J Cardiovasc Surg**. 1996;11(1):39-43.

GALLEY, H.F; WEBSTER, N.R. "Physiology of the endothelium". **Br J Anaesth** 93(1):105- 13, 2004.

GARCIA-TSAO, G.; ABRALDES, J. G.; BERZIGOTTI, A.; BOSCH, J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. **Hepatology**, 65, n. 1, p. 310-335, 2017-01-01 2017.

GORDON, M. B.; JAIN, R.; BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A. The contribution of nitric oxide to exercise hyperemia in the human forearm. **Vascular Medicine**, 7, n. 3, p. 163-168, 2002-08-01 2002.

HANAI, T.; SHIRAKI, M.; IMAI, K.; SUETSUGU, A. et al. Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. **Hepatol Res**, 49, n. 12, p. 1414-1426, Dec 2019.

HALLAL, P. C.; BAUMAN, A. E.; HEATH, G. W.; KOHL, H. W., 3RD et al. Physical activity: more of the same is not enough. **Lancet**, 380, n. 9838, p. 190-191, Jul 21 2012.

HALL, JOHN E. Guyton & Hall: **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HARRISON, DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. **J Clin Invest**. 1997 Nov 1;100(9):2153-7.

HELMY, A.; JALAN, R.; NEWBY, D. E.; JOHNSTON, N. R. et al. Altered peripheral vascular responses to exogenous and endogenous endothelin-1 in patients with well-compensated cirrhosis. **Hepatology**, 33, n. 4, p. 826-831, Apr 2001.

HENRIQUE, DMN; MALAGUITI, C; MOURAO-JUNIOR, CA; MARTINEZ, D; DE LIMA PACE, FH; DA ROCHA, GPNB; LATERZA, MC; DA ROCHA RIBEIRO, TC; LIMONGI, TM; DE SOUZA Bechara, C; CHEBLI, JMF. Hepatic Cirrhosis and Physical Activity: A Guide for the Clinical Practice. **Journal of Gastroenterology and Hepatology Research** 2022; 11(1): 3652-3657.

HENRIQUE, D. M. N.; MALAGUTI, C.; LIMONGE, T. M.; SIQUEIRA, M. R. et al. Six-Minute Walking Test as a Predictor of Clinical Decompensation in Patients with Cirrhosis. **J Gastrointest Liver Dis**, 30, n. 1, p. 103-109, Mar 11 2021.

HWANG, S. (2011). **Microcirculation of the Liver**. In: MADOFF, D., MAKUUCHI, M; NAGINO, M; VAUTHEY, JN. (eds) Venous Embolization of the Liver. Springer, London.

IELLAMO, F.; PIZZINELLI, P.; MASSARO, M.; RAIMONDI, G. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, 100, n. 1, p. 27-32, Jul 6 1999.

IWAKIRI, Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. **Liver International**, 32, n. 2, p. 199-213, 2012-02-01 2012.

JONES, A. M.; VANHATALO, A.; SEALS, D. R.; ROSSMAN, M. J. et al. Dietary Nitrate and Nitric Oxide Metabolism: Mouth, Circulation, Skeletal Muscle, and Exercise Performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 53, n. 2, p. 280-294, 2021-02-01 2021.

JUNEJO, R. T.; RAY, C. J.; MARSHALL, J. M. Cuff inflation time significantly affects blood flow recorded with venous occlusion plethysmography. **Eur J Appl Physiol**, 119, n. 3, p. 665-674, Mar 2019.

KOEPPEN BRUCE M; STANTON BRUCE A. **Berny e Levy: Fisiologia**. 2018. 7. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

KUBES, P.; JENNE, C. Immune Responses in the Liver. **Annual Review of Immunology**, 36, n. 1, p. 247-277, 2018-04-26 2018.

KIM, G.; LEE, S. S.; BAIK, S. K.; CHO, Y. Z. et al. The need for histological subclassification of cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. **Liver International**, 36, n. 6, p. 847-855, 2016-06-01 2016.

KRÜGER, R. L.; TEIXEIRA, B. C.; DIAS, A. S.; REISCHAK-OLIVEIRA, Á. The influence that hepatic cirrhosis provides in exercise capacity and muscle strength: a review. **Fisioterapia em Movimento**, 28, n. 3, p. 617-625, 2015-09-01 2015.

LAMB DEN, S.; CREAGH-BROWN, B. C.; HUNT, J.; SUMMERS, C. et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. **Crit Care**, 22, n. 1, p. 174, Jul 6 2018.

LÓPEZ-BUENO, R.; ANDERSEN, L. L.; KOYANAGI, A.; NÚÑEZ-CORTÉS, R. et al. Thresholds of handgrip strength for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A systematic review with dose-response meta-analysis. **Ageing Res Rev**, 82, p. 101778, Dec 2022.

MAIO, R.; DICHI, J. B.; BURINI, R. C. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. **Arquivos de Gastroenterologia**, 37, n. 1, p. 52-57, 2000-01-01 2000.

MELO, Jorgileia Braga de et al. Estudo da função endotelial no Brasil: prevenção de doenças cardiovasculares. **Rev. bras. cardiol.** (Impr.), p. 120-127, 2014.

MIRA, P. A. C.; HENRIQUE, D. M. N.; LOSCHI, R. Q.; FALCI, M. F. A. et al. Cardiac baroreflex function and vascular reactivity recovery after aerobic exercise in patients with early cirrhosis. In: **Blood Press Monit.** England, 2020. v. 25, p. 324-331.

MOOKERJEE, R. P.; BALASUBRAMANIYAN, V.; MEHTA, G. ADMA and hepatic endothelial dysfunction in cirrhosis--the DDAH isoform is the key. **Liver Int**, 32, n. 7, p. 1186; author reply 1187, Aug 2012.

MOOKERJEE, R. P.; VAIRAPPAN, B.; JALAN, R. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: The missing piece? **Hepatology**, 46, n. 3, p. 943-946, 2007-09-01 2007.

MUCCI, S.; DE ALBUQUERQUE CITERO, V.; GONZALEZ, A. M.; GEOCZE, L. et al. Validation of the Brazilian version of Chronic Liver Disease Questionnaire. **Quality of Life Research**, 22, n. 1, p. 167-172, 2013-02-01 2013.

MURPHY, M. N.; MIZUNO, M.; MITCHELL, J. H.; SMITH, S. A. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 301, n. 4, p. H1191-1204, Oct 2011.

NAHAS, MV. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo.** 7. ed. – Florianópolis, Ed. do Autor, 2017.

NASSER, I.; PEREZ, R. M.; REIS, M. S.; DIAS, I. et al. Cardiovascular Acute Effects of Traditional vs. Paired Set Resistance Training in Patients With Liver Cirrhosis. **Res Q Exerc Sport**, 91, n. 4, p. 630-639, Dec 2020.

NASSER, I.; WILLARDSON, J.; DE MELLO PEREZ, R.; REIS, M. S. et al. Effect of Different Circuit Training on Cardiovascular Responses in Cirrhotic Patients. **Int J Sports Med**, 40, n. 2, p. 139-146, Feb 2019.

NEGRÃO, Carlos Eduardo; BARRETO, Antonio Carlos Pereira; RONDON, Maria Urbana Pinto Brandão; Colaboração Adriana Cristina Levada Pires[et.al] – **Cardiologia do Exercício**, 4ed., revê ampl – Barueri, SP: Manole,2019.

NEVES, J. A.; OLIVEIRA, R. C. M. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **J Vasc Bras**, 15, n. 3, p. 224-233, Jul-Sep 2016.

NIEBAUER, J.; COOKE, J. P. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. In: **J Am Coll Cardiol**. United States, 1996. v. 28, p. 1652-1660.

NIELSEN, H. B.; SECHER, N. H.; CLEMMESSEN, O.; OTT, P. Maintained cerebral and skeletal muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver cirrhosis. **Journal of Hepatology**, 43, n. 2, p. 266-271, 2005.

PAPAGIOUVANNI, I.; SARAFIDIS, P.; THEODORAKOPOULOU, M. P.; SINAKOSA, E. et al. Endothelial and microvascular function in liver cirrhosis: an old concept that needs re-evaluation? **Annals of Gastroenterology**, 2022-01-01 2022.

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)**, 95, n. 8, p. e2877, Feb 2016.

PORTO, CELMO CELENO; PORTO, ARNALDO LEMOS. **Semiologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

PUDDU, GM, CRAVERO E, Arnone G, Muscari A, Puddu P. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. **J Biomed Sci**. 2005 Dec;12(6):839-53.

PUGH, R. N.; MURRAY-LYON, I. M.; DAWSON, J. L.; PIETRONI, M. C. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg**, 60, n. 8, p. 646-649, Aug 1973.

RYAN, J.; SUDHIR, K.; JENNINGS, G.; ESLER, M. et al. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology**, 105, n. 4, p. 1167-1172, Oct 1993.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 287, n. 3, p. R502-516, Sep 2004.

ROCKEY, D. C.; CALDWELL, S. H.; GOODMAN, Z. D.; NELSON, R. C. et al. Liver biopsy. **Hepatology**, 49, n. 3, p. 1017-1044, 2009-03-01 2009.

SANTOS, A. A.; LIMA, J. M. D. C. Fisiologia Hepática", p. 575 -602. In: **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Editora Edgard Blucher Ltda, 2016.

SORESI, M.; GIANNITRAPANI, L.; CERVELLO, M.; LICATA, A. et al. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, 20, n. 48, p. 18131, 2014-01-01 2014.

SEPANLOU, S. G.; SAFIRI, S.; BISIGNANO, C.; IKUTA, K. S. et al. 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. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, 5, n. 3, p. 245-266, 2020-03-01 2020.

STORCH, A. S.; MATTOS, J. D. D.; ALVES, R.; GALDINO, I. D. S. et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2017-01-01 2017.

TANDON, P.; ISMOND, K. P.; RIESS, K.; DUARTE-ROJO, A. et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. **Journal of Hepatology**, 69, n. 5, p. 1164-1177, 2018-11-01 2018.

THOMAS, G. D.; SEGAL, S. S. Neural control of muscle blood flow during exercise. **J Appl Physiol** (1985), 97, n. 2, p. 731-738, Aug 2004.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. **Current Biology**, 27, n. 21, p. R1147-R1151, 2017-11-01 2017

TSCHAKOVSKY, M. E.; JOYNER, M. J. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise. In: **Appl Physiol Nutr Metab**. Canada, 2008. v. 33, p. 151-161.

VAUGHAN, R. B.; ANGUS, P. W.; CHIN-DUSTING, J. P. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. **Gut**, 52, n. 10, p. 1505-1510, Oct 2003.

VAIRAPPAN, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. **World Journal of Hepatology**, 7, n. 3, p. 443, 2015-01-01 2015.

VILAS-BOAS, W. W.; RIBEIRO-OLIVEIRA, A., JR.; PEREIRA, R. M.; RIBEIRO RDA, C. et al. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, 15, n. 20, p. 2512-2519, May 28 2009.

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 Oct;36(10):2687-270



WILSON, J. R.; KAPOOR, S. Contribution of endothelium-derived relaxing factor to exercise-induced vasodilation in humans. **J Appl Physiol** (1985), 75, n. 6, p. 2740-2744, Dec 1993.

WRAY, D. W.; WITMAN, M. A.; IVES, S. J.; MCDANIEL, J. et al. Progressive handgrip exercise: evidence of nitric oxide-dependent vasodilation and blood flow regulation in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 300, n. 3, p. H1101-1107, Mar 2011.

ZANATTA, Claudete Maria et al. Papel do sistema endotelina na nefropatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** [online]. 2008, v. 52, n. 4.

ZHOU, W.-C.; ZHANG, Q.-B.; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, 20, n. 23, p. 7312, 2014-01-01 2014.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

	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: ALVARO JOSE RODRIGUES SANTOS DUMONT

CEP: 36038030

Juiz de Fora – MG Telefone: 32999349333

E-mail: danielgmartinez@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **"Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática"**. Neste estudo pretendemos testar a hipótese de que uma sessão de exercício resistido isométrico (exercício de força que realiza força muscular sem movimento dos braços) aumente o fluxo de sangue muscular em pessoas com cirrose hepática. O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é que é importante estudar as respostas agudas do exercício isométrico nas células que existem no interior do corpo que envolvem os vasos sanguíneos pois ele é um local fundamental para o entendimento da inatividade física. Caso o(a) senhor(a) concorde em participar, vamos realizar os seguintes procedimentos: primeiramente ocorrerá uma avaliação do fluxo sanguíneo por um aparelho que permite avaliar quantidade sangue que percorre o braço, esse aparelho irá apertar o seu braço e possivelmente durante a avaliação o(a) senhor(a) sentirá um formigamento, contudo essa sensação passará após terminar a avaliação. Em um segundo momento será avaliada a resposta de vasodilatação arterial, ou seja, aumento do vaso sanguíneo. Em um terceiro momento o(a) senhor(a) ficará sentado e apertará com uma mão um aparelho chamado dinamômetro com toda sua força, essa medida será realizada em um aparelho eletrônico. Assim conseguiremos avaliar a sua força máxima de preensão manual (o aperto de mão com a maior força possível). Em um quarto momento, o protocolo de exercício será realizado, no qual serão feitas 4 apertos de 2 minutos por 2 minutos de descanso a 30% de sua força máxima totalizando 16 minutos de exercício, ou seja, o(a) senhor(a) utilizará menos que 50% de sua força máxima de preensão manual (menos que a metade do aperto de mão máximo). Após a realização do protocolo de exercício, terá um descanso e logo após o descanso a o aparelho que realizou a medida da quantidade sangue que percorre o braço será colocado novamente, podendo o(a) senhor(a) sentir o formigamento durante a avaliação,

Versão Maio 2021

contudo essa sensação passará após terminar a avaliação. Vale ressaltar que em todos os momentos serão colocados no(a) senhor(a) uma fita na altura do peito e eletrodos também no peito que irão monitorar o seu coração, além de aparelho de pressão arterial no braço para medida de pressão arterial. Todos os procedimentos poderão ser interrompidos pelo(a) senhor(a). Assim que terminarmos o último teste o(a) senhor(a) permanecerá na posição sentado e confortável para que o(a) senhor(a) possa se recuperar, e após dez minutos o(a) senhor(a) estará liberado(a) para ir embora. Todos os procedimentos acontecerão em apenas 1 dia. Esta pesquisa tem alguns riscos, que são: Como a pesquisa envolve a realização de testes de força de preensão manual e de exercício de resistência isométrica o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço físico localizado no membro superior exercitado. A medida do fluxo sanguíneo muscular antes e após a hiperemia vascular pode causar desconforto e formigamento no membro superior. Cabe ressaltar que esses sintomas cessarão em poucos minutos após o término do protocolo. Assim, os pacientes terão um risco mínimo de prejuízo a saúde física. Os benefícios da pesquisa destacam-se pelo fato de que o exercício físico é de fundamental importância para a melhoria da saúde e qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática e pelo fato de que o exercício físico de força muscular torna-se essencial para uma melhor saúde neuromuscular e cardiovascular, dando-lhes autonomia nas atividades motoras da vida diária.

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(a) senhor(a) tem assegurado o direito a indenização. O(A) senhor(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(a) senhor (a) é atendido (a) 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, Setor Avaliação Física HU/CAS e a outra será fornecida ao(a) senhor(a).

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas 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 a 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

Anexo B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito de uma sessão de exercício resistido isométrico na reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática

Pesquisador: Daniel Godoy Martinez

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 56546122.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

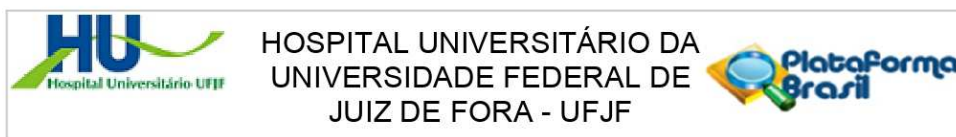
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.889.157

Apresentação do Projeto:

O projeto tem por objetivo testar a hipótese de que uma sessão de exercício resistido isométrico aumentará o fluxo sanguíneo muscular de pessoas com cirrose hepática. Serão incluídos na amostra homens e mulheres com cirrose hepática, sedentários maiores de 18 anos, com classificação Child A ou Child B. Serão excluídos indivíduos com encefalopatia hepática, diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, com qualquer problema osteomioarticular em membros superiores e com qualquer outra condição que os contra-indique ou impeça de executar de forma padronizada o movimento exigido no teste e a sessão de exercício físico. Os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes serão coletados por meio de prontuários. Questionário de qualidade de vida será aplicado. Dados antropométricos serão coletados. O fluxo sanguíneo muscular será avaliado pela técnica de plestimografia de oclusão venosa em repouso antes e após a hiperemia reativa. Será realizado o teste de contração voluntária máxima. Para avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca, o avaliado será posicionado em decúbito dorsal e será utilizado um monitor multiparamétrico para realização das medidas. A sessão de exercício físico isométrico consistirá em 4 contrações de 2 minutos a 30% da contração voluntária máxima alternado por 2 minutos de intervalo de descanso. Os benefícios da pesquisa destacam-se pois o exercício físico é de fundamental importância para a melhoria da saúde e qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática.

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA **CEP:** 36.036-110
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@uff.br



Continuação do Parecer: 5.889.157

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Testar a hipótese de que uma sessão de exercício resistido isométrico aumentará o fluxo sanguíneo muscular em pessoas com cirrose hepática.

Objetivo Secundário:

Analisar a reatividade vascular de pessoas com cirrose hepática após exercício resistido isométrico de handgrip.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como a pesquisa envolve a realização de testes de força de preensão manual e de exercício de resistência isométrica os participantes poderão sentir cansaço físico localizado no membro superior exercitado. A medida do fluxo sanguíneo muscular antes e após a hiperemia vascular pode causar desconforto e formigamento no membro superior. Cabe ressaltar que esses sintomas cessarão em poucos minutos após o término do protocolo. Assim, os pacientes terão um risco mínimo de prejuízo a saúde física.

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa destacam-se pelo fato de que o exercício físico é de fundamental importância para a melhoria da saúde e qualidade de vida dos pacientes com cirrose hepática e pelo fato de que o exercício físico de força muscular torna-se essencial para uma melhor saúde neuromuscular e cardiovascular, dando-lhes autonomia nas atividades motoras da vida diária.

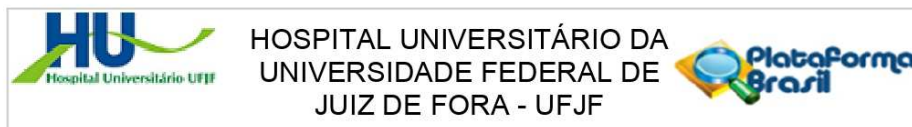
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n	CEP: 36.036-110
Bairro: Santa Catarina	
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167	E-mail: cep.hu@ufjf.br



Continuação do Parecer: 5.889.157

linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPes. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

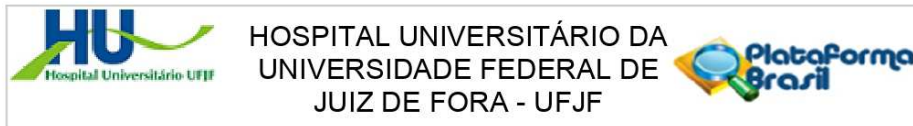
Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2048068_E1.pdf	03/01/2023 19:07:11		Aceito
Outros	ModificacoesTCLEeprojetodepesquisa.pdf	03/01/2023 19:05:13	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Cronograma	CronogramanovoPB.pdf	03/01/2023 19:03:11	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisamestrado_CEP_HU_UFJFPB.pdf	03/01/2023 19:02:47	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEPB.pdf	03/01/2023 19:02:02	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@uff.br



Continuação do Parecer: 5.889.157

Ausência	TCLEPB.pdf	03/01/2023 19:02:02	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	Cartadejustificativadeemenda.pdf	09/11/2022 09:58:57	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	ComprovantedeCadastrodePesquisador.pdf	09/03/2022 09:14:30	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	comprovantedeCadastrodeProjeto.pdf	09/03/2022 09:12:43	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	DeclaracaoProcedimentodeSubmissaoCOVID19.pdf	08/03/2022 22:36:41	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostocorreta1.pdf	08/03/2022 00:35:54	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	CartadeEncaminhamento2022PB.pdf	08/03/2022 00:20:39	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	TermodeConfidencialidadeeSigiloPB1.pdf	08/03/2022 00:19:47	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Orçamento	planoorcamentario2022PB1.pdf	08/03/2022 00:07:01	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	LattesDanielGodoyMartinez.pdf	08/03/2022 00:05:18	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeinfraestruturaconcordancia.pdf	04/03/2022 14:27:07	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito
Outros	lattesatualizado2022PB.pdf	01/03/2022 17:13:52	RAFAEL RIBEIRO GERMANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 12 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
Valquiria Pereira de Medeiros
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@uff.br

ANEXO C - FICHA CLÍNICA INDIVIDUAL

FICHA CLÍNICA INDIVIDUAL

Identificação _____

Data da avaliação ___ / ___ / ___ Horário: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone _____

Responsável _____ Telefone _____

Dados sociodemográficos do paciente:	
1. Sexo	(1) Masculino (2) Feminino
2. Idade	_____ anos Data de Nascimento / / _____
3. Estado civil	(1) solteiro (2) casado (3) separado/viúvo
4. Escolaridade	_____
5. Atuação profissional/Atividade laboral	_____
6. Renda Familiar	Número de salários mínimos _____ Não quer declarar _____
7. Fuma	() sim Tempo _____ () não
8. Bebida alcoólica	() sim Tempo _____ () não
9. Atividade Física	() sim Qual/Tempo _____ () não
Dados Clínicos do Paciente:	
10. Diagnóstico hepático primário	1. HCV 2. HBV 3. Cirrose alcoólica 4. Hepatite Autoimune 5. HCV+álcool 6. Outros _____
11. Tempo de Doença (meses)	_____
12. Tratamento Medicamentoso	() sim Qual _____ () não
13. Sintomas que apresenta	() ascite (1) ausente (2) leve (3) moderada () icterícia (1) sim (2) não () HDA (1) sim (2) não () Fadiga (1) sim (2) não () Eritema Palmar (1) sim (2) não () Varizes esofagiana
14. Quantidade de paracentese de alívio	_____
15. Data da última paracentese de alívio	_____
16. Descompensação portal	() sim () Não Data _____

17. Tipo Sanguíneo	
18. Albumina(g/dl)	
19. TGO	
20. TGP	
21. Gama GT	
22. Creatinina	
23. RNI	
24. AP(%)	
25. Bilirrubina Total (mg/dl)	
26. Encefalopatia	
27. Child-Pugh	
28. MELD	
Exame Físico:	
29. Peso (kg)	
30. Altura (cm)	
31. Cintura (cm)	
32. Quadril (cm)	
33 circunferência de antebraço (cm)	Nº silástico :
Teste de Força de Preensão Manual	
34. PAS repouso	
35. PAD repouso	
36. PAM repouso	
37 FC Repouso	
38. Teste de Contração Voluntária Máxima Dinamômetro Eletrônico	Mão D Valor 1 _____ 2 _____ 3 _____ Média _____
39 Sessão de exercício isométrico	S1 _____ S2 _____ S3 _____ S4 _____ Tempo total _____
40. PA durante Sessão de exercício isométrico	Serie 1 Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 1' Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 2' intervalo 2min Serie 2 Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 1' Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 2' intervalo 2min Serie 3 Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 1' Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 2' intervalo 2min Serie 4 Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 1' Valor PAS _____ /PAD _____ / PAM _____ 2' intervalo 2min

41. FC durante Sessão de exercício isométrico	Serie 1 Valor _____ BPM1' Valor _____ BPM2' intervalo 2min Serie 2 Valor _____ BPM1' Valor _____ BPM2' intervalo 2min Serie 3 Valor _____ BPM1' Valor _____ BPM2' intervalo 2min Serie 4 Valor _____ BPM1' Valor _____ BPM2' intervalo 2min
Avaliação da Qualidade de Vida	
42. Questionário de Qualidade de Vida – CLDQ-BR	_____ seg
43. Domínio Fadiga	_____ pts
44. Domínio Atividade	_____ pts
45. Domínio Emoção	_____ pts
46. Domínio Sintomas Abdominais	_____ pts
47. Domínio Sintomas Sistêmicos	_____ pts
48. Domínio Preocupação	_____ pts
49 Total de pts realizado no CLDQ-BR	_____ pts

ANEXO D - Questionário de qualidade de Vida CLDQ – BR

Questionário de qualidade de Vida CLDQ – BR

DATA : _____

Nome _____ Idade _____ Sexo M () F ()

Identificação do Participante _____

Este questionário avalia como você vem se sentindo nas últimas duas semanas. Você será questionado sobre os sintomas relacionados à sua doença hepática, como vem sendo afetado em suas atividades e como está o seu humor. Por favor, responda a todas as questões , selecionando apenas uma alternativa para cada questão:	(1) Todo Tempo	(2) A maior parte do tempo	(3) Uma parte do tempo	(4) Alguma parte do tempo	(5) Uma pequena parte do tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca
1. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi afetado por uma sensação de empachamento abdominal (estufamento abdominal)?							
2. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu cansado ou com fadiga?							
3. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores no corpo?							
4. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu sonolência durante o dia?							
5. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu dores abdominais?							
6. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou ofegante?							
7. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você não conseguiu comer o quanto gostaria de ter comido?							
8. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado nas suas atividades por ter a força diminuída?							
9. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve dificuldades para levantar ou carregar objetos pesados?							
10. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu ansioso?							
11. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você sentiu uma diminuição de sua energia?							
12. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu infeliz?							
13. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu sonolento?							
14. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado pelas limitações de sua dieta?							
15. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?							
16. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve dificuldades para dormir à noite?							

17. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por um desconforto abdominal?							
18. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou preocupado com o impacto que a sua doença hepática tem sobre sua família?							
19. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve mudanças de humor?							
20. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incapaz de adormecer à noite?							
21. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve câibras musculares?							
22. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com o fato de que seus sintomas possam se tornar problemas mais graves?							
23. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve boca seca?							
24. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido?							
25. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de sua doença se agravar?							
26. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de concentração?							
27. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas com coceiras?							
28. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de nunca vir a melhorar?							
29. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a disponibilidade de um fígado para transplante, caso venha a precisar de um?							
	(1) Todo Tempo	(2) A maior parte do tempo	(3) Uma parte do tempo	(4) Alguma parte do tempo	(5) Uma pequena parte do tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca