



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MULTIVARIADO PARA
PREDIÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE EXERCÍCIO APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

RIO DE JANEIRO

2021

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

617.15 Willuweit, Maria Goreti Angelino
W742d Desenvolvimento de um modelo multivariado para predição da
capacidade funcional de exercícios após transplante hepático / Maria
Gorete Angelino Willuweit . – Rio de Janeiro, 2021.
88p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro
Universitário Augusto Motta, 2021.

1. Reabilitação. 2. Transplante de fígado. 3. Teste de Esforço.
4. Estado Funcional. I. Título.

CDD 22.ed.

MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MULTIVARIADO PARA
PREDIÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE EXERCÍCIO APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação

Orientador: Arthur de Sá Ferreira

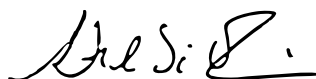
RIO DE JANEIRO

2021

MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT

**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO MULTIVARIADO PARA
PREDIÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Examinada em: 25 / 08 / 2021



Arthur de Sá Ferreira

Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



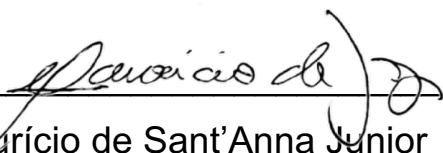
Agnaldo José Lopes

Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Patrícia dos Santos Vigário

Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Maurício de Sant'Anna Junior

Instituto Federal do Rio de Janeiro - IFRJ

RIO DE JANEIRO

2021

Dedicatória

Aos meus pais queridos: Iracilda e Doracy Angelino que me ensinaram o caminho do conhecimento e ao meu filho amado pelo apoio e paciência dedicada. Doracy De Jesus Angelino (*in memoriam*).

Agradecimentos

Ao meu mestre e orientador estimado Dr. Arthur de Sá Ferreira, pessoa que permitiu realizar está tão sonhada etapa, por sempre se fazer presente, acessível, simples, paciente e por sua inquestionável sabedoria os meus sinceros agradecimentos, o meu carinho, minha admiração, meu respeito e o meu eterno obrigado.

Aos meus queridos, amados colegas de “Patota do fundo” (Chiara, Consuelo, Matheus, Mônica, Martha, Paula e Régis) que fizeram com que essa jornada de minha vida fosse muito feliz e animada, se tornando inesquecível. Minha eterna admiração e respeito.

À minha amiga querida Natalia Cunha Varella, dona de um grande caráter e coração, que esteve presente em todos os meus momentos difíceis me apoiando e incentivando. O meu eterno carinho, agradecimento e admiração nunca serão suficientes para retribuir a amizade e paciência dedicada.

“Há duas formas para viver a sua vida. Uma é acreditar que não existe milagre. A outra é acreditar que todas as coisas são um milagre”.

Albert Einstein

Resumo

Introdução: A avaliação da capacidade funcional de exercício de indivíduos receptores de transplante de fígado pode permitir a identificação de déficits funcionais e de modo que os programas de reabilitação atendam as demandas específicas dessa população. Este estudo objetivou desenvolver um modelo de predição multivariável da capacidade funcional de exercício em indivíduos receptores de transplante de fígado. **Métodos:** Este estudo transversal envolveu 70 participantes (homens/mulheres: 47/23; idade 53 ± 12 anos; 32 ± 32 meses após o transplante hepático). A capacidade funcional de exercício foi avaliada por meio do teste de caminhada de seis minutos, sendo a distância percorrida em seis minutos (DTC6) considerada a variável dependente. As características demográficas – (sexo, idade), antropométricas (índice de massa corporal (IMC),) e clínicas (nível de atividade física atual (versão abreviada do Questionário Internacional de Atividade Física [IPAQ]) - entraram no modelo como variáveis independentes. Os marcadores específicos da doença - doença hepática em estágio terminal do modelo pré-transplante (MELD), fadiga (Escala de Gravidade da Fadiga [FSS]) - também entraram no modelo completo como variáveis independentes. **Resultados:** Os pacientes caminharam 421 ± 102 m, enquanto os valores previstos produziram uma média do grupo de 421 ± 64 m. O modelo multivariável completo foi $DTC6_p = 514,998 - 2,319 \times idade_{anos} + 48,151 \times Sexo_{homem=1,mulher=0} - 0,751 \times IMC_{kg/m^2} + 28,396 \times IPAQ_{codigo} - 2,443 \times FSS + 0,406 \times Tempo_{meses} - 0,785 \times MELD$ (R^2 ajustado = 0,329, SE do viés = 79 m), sugerindo que as informações demográficas e específicas da doença determinam parcialmente a capacidade funcional de exercício. **Conclusões:** Melhor capacidade funcional avaliada por uma maior DTC6 está associada a menor idade, sexo (homens), menor IMC, maior atividade física, menor fadiga e menor MELD em receptores de transplante de fígado. O desempenho geral do modelo mostra excelente precisão e acurácia moderada.

Palavras-chave: regras de decisão clínica; teste de esforço; estado funcional; transplante de fígado; reabilitação.

Abstract

Introduction: The assessment of the functional exercise capacity by liver transplant recipients might allow identifying functional disabilities and proposing a personalized exercise model for this population. This study aimed to develop a population-specific, multivariable prediction model of the six-minute walk distance (6MWD) in liver transplant recipients. **Methods:** This cross-sectional study enrolled 70 participants (men/women: 47/23; age 53 ± 12 years; 32 ± 32 months after liver transplantation). Functional exercise capacity was assessed using the six-minute walk test, considering the total distance (6MWD) as the dependent variable. Demographic characteristics—sex, age, body mass index (BMI), current physical activity level (short-form International Physical Activity Questionnaire [IPAQ])—entered the model as demographic independent variables. Disease-specific markers—pre-transplant model end-stage liver disease (MELD), fatigue (Fatigue Severity Scale [FSS])—also entered the full model as independent variables. **Results:** Patients walked 421 ± 102 m and predicted values yielded a group-average of 421 ± 64 m. The full multivariable model was $6MWD_p = 514.998 - 2.319 \times Age_{years} + 48.151 \times Sex_{men=1, women=0} - 0.751 \times BMI_{kg/m^2} + 28.396 \times IPAQ_{code} - 2.443 \times FSS + 0.406 \times Time_{months} - 0.785 \times MELD$ (adjusted $R^2 = 0.329$, SE of bias = 79 m), suggesting that both demographic and disease-specific information partially determines functional exercise capacity. **Conclusions:** Better functional capacity as assessed by a higher 6MWD is associated with lower age, sex (men), lower BMI, higher physical activity, lower fatigue, and lower MELD in liver transplant recipients. The overall performance of the model shows excellent accuracy and moderate precision.

Keywords: clinical decision rules; exercise test; functional status; liver transplantation; rehabilitation.

Sumário

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
<u>CAPÍTULO 1</u> <u>REVISÃO DE LITERATURA</u>	<u>12</u>
1.1 DOENÇAS HEPÁTICAS E SUA MORBIMORTALIDADE	12
1.1.1 DOENÇAS HEPÁTICAS AGUDAS	12
1.1.2 DOENÇAS HEPÁTICAS CRÔNICAS	15
1.1.2.1 CIRROSE HEPÁTICA	16
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
1.1.4 CAPACIDADE FUNCIONAL PRÉ TRANSPLANTE HEPÁTICO	19
1.1.5 TRANSPLANTE HEPÁTICO	20
1.1.6 DISFUNÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO	23
1.2 CAPACIDADE FUNCIONAL	26
1.2.1 CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	28
1.3 JUSTIFICATIVAS	29
1.3.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	29
1.3.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	30
1.3.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	30
1.4 OBJETIVOS	31
1.4.1 GERAL	31
1.4.2 ESPECÍFICOS	31
1.5 HIPÓTESES	31
<u>CAPÍTULO 2</u> <u>PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>33</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	33
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	33
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	33
2.3 AMOSTRA	33
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	33
2.3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
2.3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
2.4 PROCEDIMENTOS	34
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	34

2.5	DESFECHOS	34
2.5.1	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS	34
2.5.2	PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO	35
2.5.3	QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)	35
2.5.4	ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA (FSS)	36
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	36
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL	36
2.6.2	VARIÁVEIS DEPENDENTES	36
2.6.3	VARIÁVEIS INDEPENDENTES	37
2.6.4	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
2.6.5	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	38
<u>CAPÍTULO 3</u>	<u>PRODUÇÃO INTELECTUAL</u>	<u>39</u>
3.1	MANUSCRITO	39
3.1.1	METADADOS DO MANUSCRITO	39
3.1.2	CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO MANUSCRITO DE ACORDO COM A PROPOSTA	
	<i>CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT)</i>	39
<u>CAPÍTULO 4</u>	<u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	<u>67</u>
4.1	SÍNTESE	67
4.2	PERSPECTIVAS PARA PESQUISA	67
<u>REFERÊNCIAS</u>		<u>68</u>
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</u>		<u>77</u>
<u>APÊNDICE 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO</u>		<u>80</u>
<u>ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</u>		<u>81</u>
<u>ANEXO 2 – CRITÉRIOS DE WEST-HAVEN PARA VALORIZAÇÃO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA</u>		<u>84</u>
<u>ANEXO 3 – CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ</u>		<u>85</u>
<u>ANEXO 4 – ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA (FSS)</u>		<u>87</u>
<u>ANEXO 5 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>		<u>88</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Doenças hepáticas e sua morbimortalidade

1.1.1 Doenças hepáticas agudas

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome complexa e que reflete uma rápida progressão, risco de vida potencialmente reversível e deterioração da função hepática em pacientes sem doença prévia no fígado (FONSECA-NETO, 2010). Em 1970, foi proposto por Trey & Davidson uma definição mais amplamente aceita, pela qual a falência hepática aguda se manifesta com o desenvolvimento de encefalopatia no período de oito semanas desde o início da doença. A recuperação funcional hepática na IHA é mais rápida, pois geralmente não há fibrose ou hipertensão portal e por, via de regra, o paciente é mais bem nutrido. IHA é produzida por insultos agudos (virais, medicamentos e toxinas, isquemia hepática, gravidez) (PORTELLES; TRUEBA, 2012; STRAUSS, 2012). As causas da IHA variam grandemente entre os países. Nos EUA, em 1960, as mais frequentes eram a hepatite A e B. No momento atual, a hepatite B constitui apenas 7% enquanto o acetaminofeno atinge próximo de 50% de todos os casos (LEE, 2008). No Brasil, em recente inquérito promovido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), não se detectou a causa relevante de IHA, entre pacientes que chegam aos grupos de transplante hepático. Várias causas pouco frequentes, como doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari ou infiltração maligna do fígado precisam também ser investigadas, antes de se rotular a IHA como de causa indeterminada (STRAUSS, 2012).

A determinação etiológica permanece muito importante, pois orienta como tratar e qual é o prognóstico esperado. A etiologia definirá seu prognóstico, mais que o tempo da doença. Devemos ressaltar que a falência hepática aguda é uma síndrome na qual, além do fígado, outros órgãos podem ser acometidos, como o cérebro, rins, pulmões, medula, sistema circulatório e sistema imunológico. São numerosas as causas de IHA, tais como hepatites por vírus, uso de medicamentos, doenças metabólicas, exposição a tóxicos isquemia e uma miscelânea de drogas

listadas no Quadro 1. A investigação criteriosa de todos os possíveis agentes etiológicos de IHA, entretanto, nem sempre é bem sucedida, e cerca de 40% a 50% dos casos ficam sem etiologia determinada (STRAUSS, 2012).

Infecciosas	
Hepatites virais: A, B e associações	Paramixovírus
Citomegalovírus	Adenovírus
Herpes simples	Dengue
Epstein-Barr	Febre Amarela
Metabólicas	
Doença de Wilson	Galactosemia
Deficiência de α -1-antitripsina	Tirosinemia
Exposição a drogas e toxinas	
<i>a) Relacionada à dose</i>	
Acetaminofeno	<i>Amanita phalloides</i>
CCl ₄	Fósforo amarelo
<i>b) Idiossincrásica</i>	
Halotano	Anti-inflamatórios não hormonais
Isoniazida	Antitireoidianos, hidantoínas, alfa-metildopa
Rifampicina	Isquêmicas/ hipóxia
Tetraciclina	Doença venoclusiva
Dissulfiram	Disfunção primária hepáticas pós transplante
Síndrome de Reye (ácido acetilsalicílico)	Choque hepático isquêmico
Cetoconazol	Insuficiência cardíaca
Miscelâneas	
Hepatite auto-imune	Esteatose aguda na gravidez
Doença do Still no adulto	Hipertermia
Linfoma	Hepatectomia parcial
Metástases hepáticas (melanoma, pulmão)	Criptogênica

Quadro 1- Causas de Insuficiência Hepática Aguda

Sociedade Brasileira de Hepatologia (Disponível em:

http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_27_FINAL.pdf - acesso em

04/06/2019)

Tanto a hepatite A como a hepatite aguda B podem evoluir para IHA em percentuais variáveis geralmente <1% dos casos. Um fator que pode precipitar a IHA em pacientes com hepatite B é a superinfecção com o vírus Delta, mais frequente na Amazônia ocidental e outras regiões do mundo. A hepatite E, rara em nosso país, provoca IHA em gestantes. Na hepatite C, a ocorrência de IHA é controversa, sendo mais aceito que a superinfecção com outros vírus ou por outras causas seriam desencadeantes possíveis. O uso de drogas com reação imprevisíveis pode ser causa da IHA, mas uma droga de efeito hepatotóxico previsível, o acetaminofeno, tem sido relatada em todo o mundo como uma das causas mais frequentes de IHA, tanto em adultos como em crianças acima de três anos. No Brasil, em recente inquérito promovido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), não se conseguiu detectar o acetaminofeno como causa relevante de IHA, entre pacientes que chegam ao grupo de transplante hepático. Causas pouco frequentes, como doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari ou infiltração maligna do fígado precisam também ser investigadas, antes de se rotular a IHA como causa indeterminada (STRAUSS, 2012).

Os resultados dos testes de função hepática e coagulação indicam a gravidade da agressão no fígado. Praticamente todos os sistemas fisiológicos são acometidos direta ou indiretamente pela insuficiência hepática aguda. Indivíduos com IHA podem apresentar encefalopatia, coagulopatia, alteração cardiovascular e nefrometabólica. A encefalopatia pode variar desde a apresentação subclínica (estágio I) ao coma profundo (estágio IV). O aparecimento da encefalopatia e a evolução para o estágio mais grave (grau IV) estão inversamente relacionados com um bom prognóstico. O fígado exerce papel fundamental na síntese da maioria dos fatores de coagulação e de alguns inibidores da coagulação e fibrinólise. Disfunção plaquetária, redução nos níveis séricos de fibrinogênio, fator II, V, VII, IX e X e déficit dos inibidores da coagulação podem produzir grande hemorragia. O tempo de protombina (INR) é usado como indicador de gravidade de lesão hepática. Vasodilatação sistêmica, resistência vascular sistêmica diminuída, hipotensão e aumento do débito cardíaco caracterizam o estado hemodinâmico na IHA e são suas principais alterações cardiovasculares. Hipóxia e acidose láctica podem aparecer com a progressão das disfunções orgânicas (PORTELLES; TRUEBA, 2012). As alterações nefrometabólicas principais consistem em falência renal aguda (hepatorrenal ou por hipovolemia), anormalidade eletrolíticas, hipoglicemia e pancreatite (Quadro 2) (PORTELLES; TRUEBA, 2012).

Hematológicas: hemograma completo	Metabólicos: ácido úrico, cobre sérico e urinário
Cultivos: uroculturas, hemoculturas	Toxicologia: acetaminofen, opiáceos, barbitúricos, cocaína, álcool, etc.
Coagulação: coagulograma e INR. Fatores de coagulação V e VII Marcadores autoimunes: ANA, ASMA.	Marcadores de hipercoagulação: anticoagulantes lúpicos e fator V de Leiden
	Gasometria, ionograma e lactato arterial
	teste de gravidez
	Radiológicos: Radiografia de tórax, ecografia abdominal com Doppler hepático, ecocardiograma
Função renal: creatinina e NUS urina: sedimento urinário, eletrólitos, osmolaridade	Provas virológicas: VIH, Hepatite A (IgM), B (HBcAb-IgM, HBsAg, HBsAb, HBcAb total, ADN viral), C (AB e ARN viral), E (virus Ab, RCP), Citomegalovirus (CMV-RCP e Ab), herpes simples (RCP e Ab), Vírus de Epstein Barr (Ab)
Função renal: creatinina e NUS urina: sedimento urinário, eletrólitos, osmolaridade	Testes virológicos: VIH, Hepatite A (IgM), B (HBcAb-IgM, HBsAg, HBsAb, HBcAb total, ADN viral), C (AB e ARN viral), E (virus Ab, RCP), Citomegalovírus (CMV-RCP e Ab), herpes simples (RCP e Ab), Vírus de Epstein Bar (Ab)
Painel hepático: TGP, TGO, fosfatase alcalina, Bilirrubina total e direta, albumina, GGT, amoníaco sérico	

Quadro 2- Determinações laboratoriais que devem ser indicadas a todos os pacientes com IHA (PORTELLES; TRUEBA, 2012).

1.1.2 Doenças hepáticas crônicas

A doença hepática crônica ocorre em todo o mundo, independente de idade, sexo, região ou raça, sendo marcada pela destruição gradual do tecido hepático normal dando lugar a um tecido cicatricial e diminuindo progressivamente o fluxo

sanguíneo. A cirrose é o resultado final de uma variedade de doenças hepáticas caracterizada por fibrose e distorção arquitetural do fígado com a formação de nódulos regenerativos que podem ter manifestações clínicas e complicações variadas. A insuficiência hepática crônica (IHC) se torna agudizada por fatores tais como infecção bacteriana (principalmente), desidratação, cirurgias, stress, álcool, entre outros e por essa razão o tratamento e o prognóstico podem ser diferentes em muitos aspectos, quando comparados com a IHA (PORTELLES; TRUEBA, 2012). Cerca de 46% das doenças globais e 59% da mortalidade são por doenças crônicas e quase 35 milhões de pessoas no mundo/ano morrem de doenças crônicas (MURRAY, CHRISTOPHER J. L, LOPEZ, 1996). Segundo as estatísticas nacionais do Reino Unido, as doenças do fígado foram classificadas como a quinta causa mais comum de morte. As doenças do fígado são reconhecidas como a segunda principal causa de mortalidade entre todas as doenças digestivas nos EUA (SARIN, 2019). A mortalidade em pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda é 10% maior do que aqueles transplantados por IHC (PORTELLES; TRUEBA, 2012).

1.1.2.1 Cirrose hepática

A cirrose hepática (CH) é o resultado mais grave de lesão hepática crônica. Frequentemente é assintomática e a suspeita da doença começa a surgir juntamente com as complicações (KRÜGER et al., 2015). Em 2001, a mortalidade mundial estimada por cirrose foi de 771.000 pessoas, ocupando as 14^a e 10^a posições como a principal causa de morte no mundo e nos países desenvolvidos, respectivamente. Estima-se que as mortes por cirrose aumentem e a tornarão a 12^a principal causa de morte em 2020 (RAKHI MAIWALL; S.K. SARIN, 2012).

A arquitetura histológica normal do fígado é substituída por nódulos regenerativos separados por faixa de tecido fibroso que podem provocar hipertensão portal e insuficiência hepática crônica. A CH é causada por diversos fatores etiológicos, incluindo as hepatites virais B, C e D, consumo excessivo de álcool; doenças metabólicas e autoimunes do fígado. (BITTENCOURT; ZOLLINGER; LOPES, 2017). A prevalência global de cirrose em estudo de autópsia varia de 4,5% a 9,5% da população geral. Assim, estimamos que mais de cinquenta milhões de

peessoas no mundo, levando em conta a população adulta, seriam afetadas com doença hepática crônica (MERLI et al., 2019).

O consumo excessivo de álcool é um problema global de saúde. Segundo a *Global Burden Disease* (GBD), o câncer hepático devido ao consumo de álcool teve um aumento de 27,9% na última década, e redução média de 4 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs, *Disability Adjusted Life Years*). A doença hepática representa 4,8 dos DALY relacionados ao álcool em todo o mundo (KYU et al., 2018). O álcool é a principal causa de morte relacionada ao fígado na Europa (RAKHI MAIWALL; S.K. SARIN, 2012). O fígado apresenta o maior grau de lesão tecidual por ingestão pesada, porque é o principal local do metabolismo do etanol. O consumo crônico e excessivo de álcool produz um amplo espectro de lesões hepáticas, sendo as mais comuns esteatose, hepatite e cirrose. A esteatose é a resposta mais precoce ao consumo pesado e é caracterizada pela deposição de gordura nos hepatócitos. A esteatose pode progredir para esteatohepatite, que é um tipo mais grave e inflamatório de lesão hepática. Este estágio da doença hepática pode levar ao desenvolvimento de fibrose, durante o qual há deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular. A resposta fibrótica começa com fibrose pericelular ativa, que pode progredir para cirrose, caracterizada por cicatrização excessiva do fígado, alterações vasculares e eventual insuficiência hepática (PAUL STARR; RAINES, 2011).

A doença hepática gordurosa não alcoólica é definida pela presença de esteato-hepatite e é dividida histologicamente em dois tipos: fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). A NAFL é um subtipo não progressivo da NASH, enquanto a NASH é definida como esteatohepatite com evidência de lesão hepatocelular e inflamação, o que acarreta um risco para fibrose hepática e cirrose. A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica é frequentemente observada em pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (SM). A etiologia mais comum da doença hepática crônica é a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, com uma prevalência mundial estimada em 25% enquanto que a NASH é a segunda etiologia mais comum do transplante de fígado (KAYA; YILMAZ, 2019). Outra forma de cirrose hepática com prevalência em obesidade e diabete mellitus subjacente é a cirrose criptogênica e representa NASH em estado terminal (FARIA et al., 2012).

1.1.3 Manifestações clínicas

A cirrose é um distúrbio patológico responsável por alterações sistêmicas metabólicas nos indivíduos. Estudos clínicos demonstram diversas complicações relacionadas ao processo patológico, tais como o comprometimento pulmonar, ascite, encefalopatia hepática, icterícia, perda de massa e da função muscular, alterações da pressão na veia porta e alterações cardíacas com consequente redução na qualidade de vida (GALANT et al., 2012).

Os pacientes com CH de diferentes etiologias apresentam-se desnutridos e suscetíveis a infecções (SARMENTO, 2010). Um estudo associou a sarcopenia com risco de infecção grave em adultos submetidos a transplante de fígado (KRELL et al., 2013).

Devido à presença de ascite (50% a 60% dos casos) volumosa e tensa, ocorre também uma desvantagem mecânica no músculo diafragma, interferindo na relação comprimento tensão do músculo e consequentemente, na força muscular respiratória, prejudicando ainda mais a função pulmonar (PEREIRA et al., 2011). A ascite tensa provoca aumento do volume e das pressões abdominais, que limita os movimentos do diafragma, podendo indiretamente afetar a pressão pleural e secundariamente diminuir a capacidade pulmonar e a complacência pulmonar. A pressão intra-abdominal é transmitida ao tórax, causando aumento da pressão pleural, elevação do diafragma e maior rigidez da parede torácica. Como consequência diminuição de volumes pulmonares e aumento no trabalho respiratório, prejudicando as trocas gasosas e favorecendo o surgimento da dispneia e uma alta sobrecarga para a musculatura inspiratória (SARMENTO, 2010).

A insuficiência respiratória, hipoxemia e o comprometimento pulmonar na doença hepática pode ser secundária às outras comorbidades ou por causas específicas de comprometimento pulmonar na doença hepática avançada; como hidrotórax hepático, hipertensão porto-pulmonar e síndrome hepatopulmonar (SH) (GRACE; ANGUS, 2013; VACHIÉRY et al., 1997). A síndrome hepatopulmonar está presente em 20% dos pacientes que aguardam o transplante hepático, com intensa dilatação vascular pulmonar a síndrome hepatopulmonar, causa um distúrbio de ventilação perfusão, e um aumento do volume de sangue misto que passa pelos capilares pulmonares sem que ocorra aumento proporcional da ventilação alveolar,

ocasionando *shunt* direita-esquerda, que em estágio avançado contribui para a hipoxemia arterial (GARCIA et al., 1997). Um estudo de ultrassonografia pulmonar detectou presença de edema intersticial pulmonar mesmo em pacientes que não apresentavam ascite ou derrame pleural e, na comparação com teste de função pulmonar, demonstrou redução na capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF₁), sugerindo então um padrão pulmonar restritivo (PERIN, 2017).

A hipertensão portal pode gerar hipertensão pulmonar por vários mecanismos, incluindo dano endotelial levando ao remodelamento vascular, proliferação da musculatura lisa vascular, trombose microvascular e desbalanço entre substâncias vasodilatadoras e constritoras (PERIN, 2017). O hidrotórax hepático é definido pela presença de líquido ascítico, na ausência de doença primária cardíaca, pulmonar ou pleural, os mecanismos não estão totalmente esclarecidos, porém envolve passagem do líquido ascítico por pequenos defeitos na porção tendínea do diafragma, facilitado pela pressão negativa exercida pelo tórax (GONÇALVES, 2009; PERIN, 2017).

1.1.4 Capacidade funcional pré transplante hepático

A capacidade aeróbica é um preditivo de maior ou menor tempo de hospitalização e de uso de oxigenioterapia em pacientes candidatos para transplante hepático em listas de espera (DHARANCY et al., 2008). O padrão ouro para avaliação da aptidão cardiorrespiratória é o consumo máximo de VO₂ durante o teste cardiopulmonar (DHARANCY et al., 2008). Segundo WONG et al. (2001), os pacientes com cirrose têm diminuição da resposta cardíaca ao exercício e reduzida capacidade aeróbica (KRÜGER, 2012).

A diminuição do desempenho cardíaco está relacionada, entre outros fatores à hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica e frequência cardíaca submáxima aumentada, cardiomiopatia pode ocorrer independente da gravidade da disfunção hepática. A medida que a CH progride é bem conhecida e aparente as disfunções cardíacas concomitantes com as alterações hemodinâmicas: como o aumento do débito cardíaco e a diminuição da resistência vascular sistêmica (KWON; HWANG, 2018). A disfunção adrenérgica em cirróticos é caracterizada pelo tônus simpático e pelo aumento dos níveis de catecolaminas circulantes desencadeada por

uma baixa pressão arterial e reduzido volume central arterial. Provavelmente, a longa e sustentada exposição de noraepinefrina causa uma dessensibilização do receptor adrenérgico causando a *downregulation*. O aumento no gradiente de pressão portal, que dá origem à circulação hiperdinâmica (KRÜGER, 2012). Essas alterações induzem à deficiência motora global e à inatividade física que pode ser causada pela fadiga, normalmente sentida por esses pacientes também no pós-transplante, acompanhado de uma redução significativa da capacidade vital (LEITÃO et al., 2003; VAN GINNEKEN et al., 2007).

CH em estado tardio está relacionada com inflamação sistêmica que promove diretamente o desgaste muscular. Repetidamente estudos identificam sarcopenia como um poderoso e independente preditor de alta mortalidade e morbidade em pacientes cirróticos..

1.1.5 Transplante hepático

Na doença hepática terminal, o transplante hepático é o tratamento de escolha definitivo. Desde 1988, a sobrevida do paciente e função hepática pós-transplante hepático melhorou significativamente devido aos avanços técnico-científicos para seleção de pacientes, gerenciamento de complicações clínicas no pós-operatório e da terapia imunossupressora (VAN GINNEKEN et al., 2007). No Brasil dados oferecidos pelo Registro Brasileiro De Transplante (BRASIL, 2019) nos mostra o crescimento desta população entre o ano de 2009 a 2019, sendo a referência até março de 2019 e 1063 pacientes ativos na lista de espera até março de 2019.

Com o surgimento de novos agentes antivirais houve uma redução importante do número de pacientes com infecção crônica por VHB que requerem transplante enquanto que a indicação de transplante hepático (TH) nas VHC é frequente em muitos países (AGUIRRE-VALADEZ et al., 2014). Outras hepatopatias crônicas com indicação de TH, são as hepatopatias autoimunes, cirrose biliar primaria, colangite esclerosante primaria, hematocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina e doença de Wilson (AGUIRRE-VALADEZ et al., 2014; CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002).

A IHA representa 8% dos transplantes realizados na Europa e nos Estados Unidos. O transplante hepático é o tratamento definitivo capaz de efetivamente salvar a vida desses pacientes, com riscos eminentes de morte. Entretanto, é muito difícil

julgar o momento adequado para a indicação do transplante (PORTELLES; TRUEBA, 2012). O critério para indicação de transplante hepático na IHA mais utilizado como critério prognóstico em todo mundo é o *King's College* (STRAUSS, 2012) (Quadro 3).

Critérios para a insuficiência hepática aguda induzida por acetaminofeno	Para o resto das causas de insuficiência hepática fulminante
pH arterial < 7.3	TP > 100 segundos. (INR > 6.5)
3 critérios seguintes:	3 dos seguintes critérios
Grau III e IV de encefalopatia hepática	Reação imprevisível ao medicamento (hepatite viral não-A a E)
Tempo de protrombina (TP) > 100 segundos. (INR > 6.5)	Tempo entre icterícia e encefalopatia de 7 dias
Creatinina sérica > 259 mol/L	TP > 50 segundos (INR > 3.5)
	Idade menor de < 10 e maior de > 40 anos
	Bilirrubina > 297.6 mol/L

Quadro 3 - Critérios de *King's College* (PORTELLES; TRUEBA, 2012).

Um dos problemas mais controversos e significativos na área do transplante de fígado é a elevada taxa de mortalidade de pacientes em lista de espera. A United Network for Organ Sharing (UNOS) implantou uma nova política para alocação de órgãos que utiliza o Modelo de Doença Terminal do Fígado, Model End Stage Liver Disease (MELD). Ele se baseia na creatinina sérica, nos níveis de bilirrubina, protrombina e no índice internacional normalizado (INR). Foi projetado para priorizar o transplante hepático, diminuindo o tempo na lista de espera e predizer a sobrevida em pacientes com doenças hepáticas (CHAIB et al., 2013).

Na interpretação da escala MELD em pacientes hospitalizados, a mortalidade em três meses é:

MELD = 40 ou mais – risco de 100% de mortalidade em três meses

MELD = 30 a 39 – risco de 83% de mortalidade em três meses

MELD = 20 a 29 – risco de 76% de mortalidade em três meses

MELD = 10 a 19 – risco de 27% de mortalidade em três meses

MELD ≤ 10 – risco de 4% de mortalidade em três meses

Estudos subsequentes mostraram que MELD foi muito eficaz para diminuir a taxa de mortalidade na lista de espera. O escore MELD aumentou significativamente a taxa de sobrevivência de curto prazo dos pacientes mais graves da lista de espera do transplante de fígado, mas não teve impacto significativo na taxa de sobrevivência dos pacientes de menor gravidade. É justo dizer que o impacto do MELD pré-transplante é máximo durante o primeiro ano após o transplante (CHAIB et al., 2013).

Outro critério de inclusão na lista de transplante é o escore *Child Turcotte Pugh* (CTP; Quadros 4 e 5) (PUGH et al., 1973). CTP é um escore que avalia o prognóstico da doença hepática crônica principalmente a da cirrose, assim como a necessidade de transplante hepático. É composto por três variáveis laboratoriais (bilirrubina total, albumina e tempo de protrombina (TP/RNI) e duas variáveis clínicas (ascite e encefalopatia hepática). A pontuação varia entre 1-3, sendo 3 a condição mais grave.

Na colangite esclerosante primária e na cirrose biliar primária, os valores de referência de bilirrubina são alterados para refletir o fato de que estas doenças apresentam níveis altos de bilirrubina conjugada. Nestas doenças o limite superior para 4mg/dl e o limite superior para 2 pontos é de 10mg/dl (CHAIB et al., 2013).

Medidas clínicas e bioquímicas	Pontuação conforme aumento de anormalidade		
	1	2	3
Bilirrubina total (mg/dl)	1 - 2	2 -3	> 3
Bilirrubina para cirrose hepática primária (g/dl)	1 - 4	4 - 6	> 6
Albumina sérica (g/dl)	3,5	2,8 – 3, 5	< 2,8
TP(s)	1 - 4	4 - 6	> 6
Ascite	Ausente	Leve	Moderado
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II	Grau III-IV

Quadro 4 – Pontuação *Child Turcotte Pugh* (CTP) (PUGH et al., 1973).

Pontos	Classe	Sobrevida	Sobrevida
		em 1 ano	em 2 anos
5 - 6	A	100%	85%
7 - 9	B	81%	57%
10 - 15	C	45%	35%

Quadro 5 – A doença hepática crônica é classificada em *Child Pugh* de A a C, empregando a pontuação somada acima.

1.1.6 Disfunção Cardiorrespiratórias e Metabólicas no Pós-operatório do Transplante Hepático

A internação pós-transplante se divide em internamento na Unidade de Terapia Intensiva e enfermarias. O objetivo da equipe de terapia intensiva é garantir a sobrevivência dos pacientes através de tratamento das disfunções circulatórias, respiratórias e renais. Sendo assim a maioria dos pacientes necessitam de ventilação mecânica, sedativos e analgésicos para reduzir o estresse e o consumo de oxigênio, contudo essas condutas podem levar a longos períodos de repouso no leito, inconsciência e imobilismo (KAWAGUCHY, 2017). Portanto, avaliar desfechos funcionais para que os pacientes pós TH retornem as suas funções físicas e sociais pode ser um fator relevante para a reabilitação personalizada desses pacientes.

Supõe-se que o metabolismo e o tratamento com corticosteroides sejam responsáveis pelos fatores que desenvolvem um desempenho físico prejudicado. A capacidade reduzida de exercício está relacionada com a gravidade da doença em pacientes com estágio final da doença hepática e é principalmente o resultado de redução de massa muscular chamada “miopatia cirrótica” (SENDURAN; YURDAL, 2012).

O transplante hepático, considerado por muitos um dos procedimentos mais complexo da atualidade, acarreta riscos e complicações pós-operatórias, estando documentadas como principais a disfunção primária do enxerto, a trombose da artéria hepática, trombose da veia cava inferior, obstrução biliar, insuficiência renal (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002; COELHO, JÚLIO CÉZAR UILI; PAROLIN, MÔNICA B.; MATIAS, 2003; DE LUCA; WESTBROOK; TSOCHATZIS, 2015).

Além de todas as complicações citadas acrescem as complicações respiratórias (SOUSA et al., 2002). Aparecendo como a mais comum o derrame pleural direito que parece estar associada à agressão sofrida pelo diafragma direito. Durante a dissecação do quadrante abdominal superior; à infusão de hemoderivados durante a cirurgia; à hipoalbuminemia; as atelectasias secundárias; e sobretudo à secção de linfáticos hepáticos durante a intervenção e em particular do ligamento pulmonar que se comunica com os linfáticos da pleura visceral (KWON; HWANG, 2018; LIMONGI, 2014; PERIN, 2017; SIAFAKAS et al., 1999; SOUSA et al., 2002). Em pacientes com doença hepática avançada nota-se a diminuição da Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e da Pressão expiratória máxima (PE_{máx}) em 56% e 86% dos casos, respectivamente, sendo um preditor de mortalidade na lista de espera do TH (GALANT; FORGIARINI JR.; DIAS, 2017; MRM; PCB, 2008; PEREIRA et al., 2011).

Os linfáticos seccionados podem gotejar linfa e ocasionar ascite de forma imediata e derrame pleural pelos defeitos congênitos do diafragma (fistulas) ou das fistulas adquiridas na cirurgia. Portanto, o derrame pleural e áreas de atelectasias são frequentes tendo relação direta com o acúmulo de ascite e a extensa manipulação cirúrgica do diafragma direito. O comprometimento da excursão diafragmática à direita que pode estar relacionado a esses fatos, principalmente pelo risco de lesão do nervo frênico no transoperatório (SARMENTO, 2010; SOUSA et al., 2002).

A anestesia geral, o tempo prolongado da cirurgia, a administração de analgésico, a presença de vários drenos abdominais, o tipo de incisão cirúrgica do transplante hepático (incisão abdominal do tipo subcondral mediana prolongada) e a dor pós-operatória são fatores que irão comprometer a relação ventilação-perfusão no pós-operatório do transplante, estes fatores associados ao derrame pleural direito reduzem de forma marcante a complacência da parede torácica. Ocorrendo diminuição de 27% do volume corrente no primeiro dia de pós-operatório com retorno apenas de 20% até ao decimo dia de pós-operatório, também a capacidade vital diminuída em 44% e retorna apenas 27% até ao decimo dia de pós-operatório. Todos esses fatores podem conduzir a uma situação de hipoventilação (a capacidade vital é diminuída em 55% nas primeiras (24 a 48h após a cirurgia) com tosse ineficaz, colocando assim o doente em risco de desenvolver pneumonia ou atelectasia, levando o paciente à um maior tempo de hospitalização (SOUSA et al., 2002). Segundo BARCELOS et al. (2008), as alterações fisiopatológicas registradas

no pós-operatório são decorrentes das cicatrizes operatórias e da disfunção diafragmática, ocorrendo o ápice da disfunção no período entre 2 e 8 horas após a cirurgia, retornando aos valores pré-cirúrgicos em 7 a 10 dias aproximadamente. Comparando com o estudo de Sousa et al. (2002) , percebe-se que com o grau de acometimento que desenvolve derrame pleural evidencia maior dificuldade para o retorno a valores normais do pré-operatório em relação o estudo de BARCELOS et al.(2008), a população estudada era heterogênea em relação a doença de base apresentada além de que a amostra era menor e de conveniência. Em outro estudo houve uma significativa diferença nos volumes pulmonares entre o pré-transplante e três meses após o transplante hepático principalmente uma diminuição da acidose. Portanto os pacientes não hiperventilaram tanto quanto antes do transplante hepático (ISCAR et al., 2009).

Sarcopenia foi também associada a um maior tempo de internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), maior permanência hospitalar, maior tempo de ventilação mecânica, após o transplante hepático (KALAFATELI et al., 2017; NACHIT; LECLERCQ, 2019). Os pacientes com cirrose hepática de diferentes etiologias apresentam-se desnutridos e suscetíveis a infecções (SARMENTO, 2010). Um estudo associou a sarcopenia com risco de infecção grave em adultos submetidos a transplante de fígado, reforçando complicações geradas pela sarcopenia. Este fato está associado com demais pesquisas que sugerem que a fragilidade – e especificamente a sarcopenia – está relacionada com desfechos desfavoráveis como acidente vascular encefálico, fratura de quadril e cirurgias eletivas (MAKARY et al., 2010; PENG et al., 2011). A diminuição da massa magra está independentemente relacionada com o aumento da morbimortalidade pós TH, sendo as infecções pós cirúrgicas as mais significantes; entretanto, sua associação direta com a sarcopenia ainda demanda de mais estudos (KRELL et al., 2013)

A diminuição do desempenho cardíaco está relacionada, entre outros fatores a hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica e frequência cardíaca submáxima aumentada, cardiomiopatia pode ocorrer independente da gravidade da disfunção hepática. À medida que a CH progride é bem conhecida e aparente as disfunções cardíacas concomitantes com as alterações hemodinâmicas: como o aumento do débito cardíaco e a diminuição da resistência vascular sistêmica. O estresse do TH no sistema cardiovascular de pacientes com CH e cardiomiopatia

cirrótica pode apresentar sangramento, transfusão maciça, pinçamento da veia cava inferior, hipotensão grave e síndrome pós transfusão (KWON; HWANG, 2018).

A capacidade aeróbica reduzida nesses pacientes foi associada a um aumento da mortalidade durante os primeiros 100 dias após o TH. Detectada durante o teste de exercício cardiopulmonar pode sinalizar uma reserva cardiopulmonar limitada e uma capacidade reduzida de responder ao estresse cardiopulmonar associado ao TH e também estar associada à o aumento de mortalidade a curto prazo nos pós transplante hepático. A capacidade aeróbica, também pode ter um potencial de melhorar a alocação de órgão, visto a redução significativa da captação máxima de oxigênio nesses pacientes (EPSTEIN et al., 2004).

As alterações na composição corporal nos pós-TH tardio incluem redução da massa magra muscular e aumento da massa gorda que estão fortemente relacionadas com as doses de glicocorticoides em comparação com níveis de pré-transplante (PAINTER et al., 1997). Frequentemente desenvolvem diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia como consequência da terapia com imunossupressores e uma síndrome metabólica resultante (DE LUCA; WESTBROOK; TSOCHATZIS, 2015).

1.2 Capacidade funcional

Ao pensar em capacidade funcional, lembramos do conjunto dos princípios que regem o Sistema Único de Saúde – SUS, constantes da Lei Orgânica da Saúde. Entre eles, destacam-se os que relacionam “a preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral”, bem como aqueles que garantem a universalidade de acesso e a integralidade de assistência (Lei 8080/ 90; art. 7º incisos I,II, III e IV). Para que as pessoas tenham garantida sua autonomia, é necessário que tenham independência para a realização de tarefas da vida cotidiana.

O conjunto de fatores clínicos patológicos levam à diminuição da força muscular da capacidade funcional e o aumento da fadiga, podendo causar uma diminuição da capacidade física e uma consequente diminuição na qualidade de vida (BARCELOS et al., 2008; DASARATHY; MERLI, 2016; KRÜGER et al., 2015).

A diminuição da condição física no paciente cirrótico antes do transplante parece estar associada ao estágio da sua doença. Os pacientes com CH sofrem com

um desequilíbrio da sua homeostase proteica resultando em problema na resposta aeróbica e muscular relacionada à redução da quantidade muscular de trifosfato de adenosina, fosfocreatinina e magnésio total nos músculos esqueléticos, causando uma diminuição da força muscular nas extremidades e na capacidade respiratória, diminuindo a sua tolerância ao exercício (MOYA-NÁJERA et al., 2016).

Os níveis preditores de tolerância ao exercício nos permite avaliar a condição da capacidade cardiorrespiratória. Geralmente se encontram alterados nos pacientes em seleção para o transplante hepático como também no pós-operatório e raramente recuperam os índices preditos, e continuam a exibir redução na capacidade cardiopulmonar por volta de 40-60%, quando comparados aos indivíduos saudáveis (BEYER et al., 1999; LIMONGI, 2014; PAINTER et al., 1997).

O parâmetro mais frequente associado à qualidade de vida é a condição cardiorrespiratória ou capacidade aeróbica representada pela captação máxima de oxigênio (VO_{2max}). Em pacientes no pré-transplante o VO_{2max} é reduzido entre 60% e 78% em comparação com o referencial de valores, o que o faz um bom preditor de doença e morte pós transplante hepático (DHARANCY et al., 2008; MOYA-NÁJERA et al., 2016).

Outro teste preditivo de lista de espera e mortalidade nos pós transplante é o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), que é capaz de calcular a capacidade aeróbica do paciente quando não é possível fazê-lo em condições laboratoriais. Cada 100 metros de ganho ao paciente está associado a uma diminuição no pós TH de mortalidade em 52% (CAREY et al., 2010). O TC6M é um instrumento válido e confiável amplamente descrito na literatura (DEMERS et al., 2001; IWAMA et al., 2009; MONTES DE OCA et al., 2001; NOONAN; DEAN; NOONAN, 2000; RODRIGUES BRITTO; APARECIDA; DE SOUSA, 2006).

Hamilton e Haennel (*apud* RODRIGUES BRITTO; APARECIDA; DE SOUSA, 2006), avaliaram 94 voluntários acompanhados em um centro de reabilitação cardíaca (fase II e III), por meio de um estudo de correlação. O estudo teve como objetivo verificar a confiabilidade e validade do TC6M. Foram correlacionados dados do TC6M, da qualidade de vida (SF-36) e de equivalente metabólicos (MET) máximo alcançado em teste de esforço. Os resultados mostraram correlação significativa com o TC6M com o teste de esforço máximo ($r=0,687$), $p<0,001$), atestando dessa forma sua validade. Além disso mostrou-se um instrumento confiável apresentando ICC=0,97. Também a qualidade de vida avaliada pelo SF-36 apresentou correlação

significativa (domínio função física somente) com o Teste de Caminhada De Seis Minutos ($r=0,624$, $p<0,001$).

1.2.1 Capacidade funcional em pacientes pós-transplante hepático

A fraqueza muscular respiratória pode resultar em dificuldade na captação de oxigênio do ar atmosférico em razão da mecânica respiratória. Esse fato se agrava em situações de esforço físico, gerando redução na tolerância ao exercício que pode ser observado através da distância percorrida no TC6M (MAGALHÃES et al., 2018).

A fadiga é definida como uma sensação excessiva de cansaço, falta de energia e sensação de exaustão que dificulta a vida normal (SENDURAN; YURDAL, 2012). A natureza da fadiga mensurada com o Inventário Multidimensional de Fadiga (MFI) e o nível de fadiga com a Escala de Severidade de Fadiga (FSS) já sugere que o estado ocupacional e o tempo de sobrevivência após o transplante estão associados com a função física e a fadiga (AADAHL et al., 2002; SENDURAN; YURDAL, 2012; VAN GINNEKEN et al., 2007). BERG-EMONS et al. (2006) avaliaram a gravidade da fadiga em receptores de TH, 76% de todos os pacientes estavam fadigados e 44% de todos os pacientes estavam gravemente fadigados, os pacientes experimentaram fadiga física e tiveram atividade reduzida em vez de fadiga mental e motivação reduzida e não foi encontrada indicação de que as queixa de fadiga melhorarem com o tempo.

A medida da CF é um elemento essencial para avaliar os pacientes após a cirurgia. Um estudo com o objetivo de examinar se o TC6M em combinação com uma classificação subjetiva de esforço percebido (exemplo: Escala de Borg) poderia ser usado para avaliar a capacidade de exercício em pacientes após o TH. Indicou que o TC6M e o teste de banco podem representar métodos para avaliação barato e seguro para a capacidade de exercício após TH. Essa avaliação pode ser útil para planejar e otimizar a reabilitação pós TH (FORONCEWICZ et al., 2011).

VAN GINNEKEN et al. (2007) avaliaram a gravidade da fadiga, frequentemente sentida após o transplante hepático, e a capacidade física através da aptidão cardiorrespiratória, função neuromuscular e composição corporal em receptores de TH. Este estudo explorou-se a aptidão física está relacionada com a gravidade da fadiga. Para isso, foram avaliados o pico de consumo de oxigênio durante a

cicloergometria, TC6M, força isocinética dos extensores do joelho, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, plicometria, severidade da fadiga, e qualidade de vida autorelatada. A capacidade cardiorrespiratória nos pacientes pós-transplante foi significativamente menor (16 a 34%, $p < 0,05$) que valores normativos; e foi o único componente avaliado que foi correlacionado com a fadiga ($p < 0,05$). Concluiu que a aptidão cardiorrespiratória nos receptores de transplante hepático é claramente prejudicada e a prevalência de obesidade foi maior do que na população em geral, sem achar nenhuma indicação de que a aptidão neuromuscular é prejudicada após o transplante hepático. Com base na relação encontrada entre a aptidão cardiorrespiratória e a gravidade da fadiga, sugeriu que um programa de reabilitação cardiopulmonar pode ajudar reduzir as queixas de fadiga no pós-operatório de transplante hepático (VAN GINNEKEN et al., 2007).

1.3 Justificativas

1.3.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Propor valores de referência baseados no TC6M para a investigação da capacidade funcional de pós-transplantados hepáticos pode contribuir para a compreensão das limitações decorrentes do TH, bem como para a determinação dos efeitos das intervenções.

O limiar da capacidade funcional, a gravidade da fadiga e o nível de atividade física no paciente pós TH pode identificar desabilidades funcionais nessa população e propor um modelo de exercício personalizado. Embora estudos relatem que a qualidade de vida melhora após o TH, as limitações nas atividades de vida diária ainda permanecem. Entre as limitações a fadiga é relatada como o mais angustiante dos sintomas, um ano após o TH. As queixas graves de fadiga estão associadas a baixos níveis de atividade física, sugerindo um programa de reabilitação (VAN GINNEKEN et al., 2007).

Pacientes submetidos ao transplante hepático persistem com queixas de fadiga, sarcopenia e redução da capacidade cardiopulmonar. Esses dados sugerem que o estado ocupacional e o tempo de sobrevivência após o transplante estão associados a função física e fadiga, e que isso é sobretudo físico e não psicológico

(SENDURAN; YURDAL, 2012). Com base nas informações disponíveis o TC6M é conhecido por variar de acordo com as características pessoais (ISSUES et al., 2002). Portanto pensamos em correlacionar, além dos índices sociodemográficos, antropométricos também identificar o grau de gravidade da fadiga e correlacioná-la com a capacidade cardiopulmonar através do DTC6M.

1.3.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

Este projeto encaixa-se no eixo 5 da agenda de prioridades do Ministério da Saúde – doenças crônicas – item 5.1 (Avaliação de custos e do impacto econômico no Sistema Único de Saúde (SUS) das doenças crônicas não transmissíveis). Mediante ao aumento da população de pacientes transplantados hepáticos, aumenta a necessidade de conhecer o perfil dos pacientes em pós-operatório. Uma equipe de fisioterapia pode personalizar e conduzir a abordagem ao paciente (BEYER et al., 1999). Faz-se relevante, estudo visando a determinação de valores de referência para esta população do teste de caminhada de seis minutos para o uso em condicionamento físico e descoberta de fatores associados a distância caminhada durante o TC6M (DC6M).

1.3.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Este projeto se enquadra na agenda de desenvolvimento sustentável da ONU na seção de Bem-estar e Saúde, item 3.d por auxiliar a detecção da capacidade funcional após TH e através disso conseguir elaborar um programa de exercício para assim reduzir os danos gerais à saúde.

Trabalhos mostram que os valores preditivos do MELD para a mortalidade pós-transplante não é tão preciso quanto é para pré-transplante (WASHBURN et al., 2006). Os custos dos cuidados de reabilitação são substancialmente menores que os dos cuidados de internamento hospitalar. Portanto esses pacientes podem receber cuidados de reabilitação a longo prazo, mas os custos não serão tão substanciais quanto a internação (WASHBURN et al., 2006).

Os benefícios do TC6M incluem simplicidade de sua administração e desempenho. Sua segurança e a consecução de objetivos. O TC6M fornece uma medida objetiva da função física global, com baixo custo (FORONCEWICZ et al., 2011) Usar o TC6M como preditor de valores de referência para a função física dessa população e seguir com um programa de reabilitação, melhorando sua capacidade funcional, tendendo esses pacientes a uma melhor qualidade de vida e buscando melhorar os níveis de fadiga, que pode reduzir as complicações provindas da inatividade física.

1.4 Objetivos

1.4.1 Geral

Analisar os fatores determinantes da capacidade funcional de exercício de indivíduos pós-transplante hepático.

1.4.2 Específicos

- Testar a associação entre capacidade funcional de exercício e variáveis - demográficas (sexo, idade), antropométricas (peso, altura, perímetro abdominal, índice de massa corporal), pico de fluxo expiratório (*peak flow*), hemodinâmicas (frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM)), e clínicas (Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), Escore da severidade da Fadiga (FSS), Escala Modelo para Doença Hepática Crônica para Estágio Final (MELD).

- Propor um modelo explanatório da capacidade funcional de exercício de indivíduos pós-transplante hepático baseado em variáveis demográficas, clínicas

1.5 Hipóteses

Hipotetiza-se uma correlação positiva entre o tempo de TH e a capacidade funcional (BERG-EMONS et al., 2006) e uma correlação negativa entre a DCT6M e a

idade, o sexo feminino e o IMC assim como observado em pessoas saudáveis (IWAMA et al., 2009), bem como o MELD pré TH e a DTC6M (EPSTEIN et al., 2004). Ademais, supõe-se uma correlação positiva entre DCT6M e o sexo masculino (IWAMA et al., 2009), o nível de atividade física e a pressão arterial.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Este protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa antes da execução do estudo (No. 32023920.3.0000.5235) (Anexo 1), em consonância com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE; Apêndice 1) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo que seria realizado.

2.2 Delineamento do estudo

Estudo observacional transversal. Este estudo foi reportado de acordo com o *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis* (TRIPOD) (COLLINS et al., 2015a).

2.2.1 Local de realização do estudo

Este estudo foi realizado no Ambulatório público de hepatologia do Hospital São Vicente – FUNEF, localizado na Rua Vicente Machado, número 401, bairro Centro em Curitiba – Paraná (Brasil).

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

Os pacientes foram recrutados em uma das visitas durante o acompanhamento médico mensal no ambulatório do Hospital São Vicente, Curitiba – Paraná – Brasil, entre setembro e novembro de 2020.

2.3.2 Critérios de inclusão

1. Idade superior a 18 anos;
2. Pacientes com alta hospitalar (após 30 dias) de transplante hepático;
3. Deambulação independente
4. Classificação de encefalopatia hepática de *West-Haven* igual a 0 (zero) (BITTENCOURT et al., 2011) (Anexo 2).

2.3.3 Critérios de exclusão

1. Deambulação com dispositivo de marcha
2. Dor limitante
3. Incapacidade de acesso ao prontuário
4. Incapacidade de responder aos questionários IPAQ e FSS

2.4 Procedimentos

2.4.1 Avaliação clínica

Foram coletados na ficha de avaliação (Apêndice 2) e tabulados os dados relativos às variáveis demográficas (sexo, idade), antropométricos (perímetro abdominal), pico de fluxo expiratório, hemodinâmica (FC, PAS, PAD, PAM) e clínicos (tempo de hospitalização, tempo pós-transplante, MELD, nível de atividade física).

2.5 Desfechos

2.5.1 Teste de caminhada de seis minutos

Segundo LEMOS et al. (2019) o TC6M foi realizado em um corredor plano com distância de 10 metros. O indivíduo foi estimulado verbalmente de 2 em 2 minutos durante toda execução. Antes do início do teste, os procedimentos para sua

realização foram explicados ao paciente, e foram aferidas as variáveis em repouso através de oxímetro de pulso (G-Tech, Beijing, China) e esfigmomanômetro (Omron Healthcare Inc., China) (FC, PA e BORG). O indivíduo foi instruído a caminhar o mais rápido possível, sendo permitido que parasse e descansasse quando quisesse. O avaliador não caminhou junto com o paciente, e quando necessário caminhava sempre atrás do indivíduo (LEMOS et al., 2019; RAMOS et al., 2019; RODRIGUES BRITTO; APARECIDA; DE SOUSA, 2006).

2.5.2 Pico de fluxo expiratório

Para se obter o pico de fluxo expiratório o paciente foi posicionado sentado, com a cabeça mantida em posição neutra e fixa e orientado a realizar uma inspiração máxima seguida de uma expiração rápida. O posicionamento foi padronizado em sedestação à 90°, e foi realizada uma demonstração de como realizar o procedimento. Foram realizados estímulos verbais constantes “puxa o ar bem forte e comprido e soltar o ar ... forte ... forte... relaxa”.

Seguindo as Diretrizes para o Teste de Função Pulmonar, descrita pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, o exame foi realizado em três manobras aceitáveis com intervalo de 30 segundos entre as avaliações, sendo considerado o maior valor (PEREIRA CAC, 2002; VELOSO-GUEDES, 2011). Foi realizado o teste com o medidor de fluxo expiratório Medicate (Fyne Dynamics LTd, Essex, UK).

2.5.3 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

A atividade física nos últimos 7 dias dos participantes foi avaliada pelo questionário IPAQ em sua forma curta (MATSUDO et al., 2001) (Anexo 1) na forma de autorrelato. No próprio questionário já constava as explicações de preenchimento, porém também foi dada uma explicação oral para os pacientes a ser entregue o questionário e as dúvidas foram tiradas em qualquer momento. A forma curta do questionário consta de 8 perguntas, na qual foi solicitado para quantificar e dizer a frequência de atividades realizadas por ao menos 10 minutos ao longo da semana. A pontuação foi categorizada em “sedentário” = 1, “irregularmente ativo B” = 2,

“irregularmente ativo A” = 3, “ativo” = 4 e “muito ativo” = 5. Os indivíduos irregularmente ativos foram divididos em A e B, sendo o tipo A quando fosse marcado ao menos um critério da frequência recomendada (5 dias/semana) ou duração de atividade física (150min/semana), enquanto o tipo B quando os participantes que não preenchessem nenhum destes critérios.

2.5.4 Escala de Severidade de Fadiga (FSS)

Por ser de fácil aplicabilidade e já adaptada transculturalmente para o português brasileiro (α de Cronbach igual a 0,93), optou-se pela Escala de Severidade de Fadiga (FSS) (Anexo 3) para a avaliação da severidade da fadiga (TOLEDO et al., 2011). Foi aplicada no dia da consulta do paciente. A FSS é um questionário de nove itens autoavaliado. A pontuação média das nove perguntas varia de 1 (forte discordância) com o item e 7 (forte concordância) com o item. O resultado final é dado pela somatória dos itens.?

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral seguiu a análise de regressão linear múltipla com uma razão conservativa de 10 observações para cada variável de exposição apontada, ou seja, como foram identificadas 7 variáveis o número total de participantes incluídos no estudo foi de 70 indivíduos.

2.6.2 Variáveis dependentes

Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DCT6M).

2.6.3 Variáveis independentes

(1) Idade, (2) sexo, (3) IMC, (4) nível de atividade física, (5) tempo pós-transplante, (6) FSS, (7) MELD.

2.6.4 Plano de análise estatística

Uma análise de casos completos foi conduzida usando o software JASP versão 0.14 (<https://jasp-stats.org>). Evidência estatística de significância foi considerada em $p < 0,05$ (bicaudal).

Os resultados descritivos foram apresentados como média $\pm$ DP [mínimo; máximo] e frequência (%). *Outliers* foram investigados usando as estatísticas D de Cook (*outlier* se $D > 1$). As comparações entre os sinais vitais e dispneia pré e pós-TC6 foram avaliadas por meio do teste t pareado.

Um modelo nulo foi estabelecido inserindo idade, sexo, IMC e IPAQ como variáveis comumente usadas para prever a DTC6; o escore FSS, o tempo desde o transplante de fígado e o escore MELD foram inseridos em outro modelo e comparados ao nulo por análise de variância. As medidas gerais de desempenho da regressão consistiram no valor de R^2 ajustado e no viés distância medida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWDM) e distância predita no teste de caminhada de 6 minutos (6MWDP). O diagnóstico de regressão foi realizado por meio do coeficiente de correlação de Pearson entre as variáveis dependentes e independentes, bem como entre as independentes; a multicolinearidade foi avaliada usando o fator de inflação da variância (multicolinearidade se $VIF > 4$). Para explorar ainda mais os pressupostos da regressão linear, uma análise de resíduos foi realizada usando histogramas. A precisão da previsão do modelo foi verificada usando o gráfico de calibração (6MWDM vs. 6MWDP) juntamente com as linhas de regressão mostrando a inclinação e interceptação e o gráfico de limites de concordância (LOA). O gráfico LOA foi usado para determinar o viés e a concordância entre 6MWDM e 6MWDP; o erro foi determinado como o DP do viés. LOA foram definidos como IC95% superior e inferior e foram determinados pela diferença média $\pm 1,96$ DP. O viés foi testado contra zero com o teste t para uma amostra.

2.6.5 Disponibilidade e acesso aos dados

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após a desidentificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1 Manuscrito

3.1.1 Metadados do manuscrito

Journal:	A definir
Two-year Impact Factor (YEAR)¹:	A definir
Classificação Qualis (ANO)²:	A definir
Submetido/Revisado/Aceito em:	A definir

3.1.2 Contribuição dos autores do manuscrito de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*³

Iniciais dos autores, em ordem:	MGAW	AJL	ASF
Concepção	X		X
Métodos	X	X	X
Programação			X
Validação			X
Análise formal		X	X
Investigação	X		
Recursos		X	X
Manejo dos dados	X		X
Redação do rascunho	X	X	X
Revisão e edição	X	X	X
Visualização			X
Supervisão			X
Administração do projeto			X
Obtenção de financiamento		X	X

¹ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

² Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

Development of a multivariable prediction model of functional exercise capacity in liver transplant recipients

Authors: Maria Goreti Angelino Willuweit, M.Sc.^a Agnaldo José Lopes, Ph.D^a Arthur Sá Ferreira, Ph.D.,^a

Affiliations: ^aPostgraduate Program of Rehabilitation Sciences, Centro Universitário Augusto Motta/UNISUAM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Corresponding author: Arthur de Sá Ferreira, PhD

Correspondence address: Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, ZIP 21032-060, phone +5521 38829797 (extension 2012), e-mail: arthur_sf@icloud.com

Abstract

Introduction: The assessment of the functional exercise capacity in liver transplant recipients might allow identifying functional disabilities and proposing a personalized exercise model for this population. This study aimed to develop a population-specific, multivariable prediction model of the six-minute walk distance (6MWD) in liver transplant recipients. **Methods:** This cross-sectional study enrolled 70 participants (men/women: 47/23; age 53 ± 12 years; 32 ± 32 months after liver transplantation). Functional exercise capacity was assessed using the six-minute walk test, considering the 6MWD as the dependent variable. Demographic (sex; age), anthropometric (body mass index [BMI]) and clinical characteristics (current physical activity level (abbreviated version of the International Physical Activity Questionnaire [IPAQ]) - entered the model as independent variables. Disease-specific markers—pre-transplant model end-stage liver disease (MELD) and fatigue (Fatigue Severity Scale [FSS])—also entered the full model as independent variables. **Results:** Patients walked 421 ± 102 m and predicted values yielded a group average of 421 ± 64 m. The full multivariable model was $6MWD_p = 514.998 - 2.319 \times Age_{years} + 48.151 \times Sex_{men=1, women=0} - 0.751 \times BMI_{kg/m^2} + 28.396 \times IPAQ_{code} - 2.443 \times FSS + 0.406 \times Time_{months} - 0.785 \times MELD$ (adjusted $R^2 = 0.329$, SE of bias = 79 m), suggesting that both demographic and disease-specific information partially determines the functional exercise capacity. **Conclusions:** Better functional capacity as assessed by a higher 6MWD is associated with lower age, sex (men), lower BMI, higher physical activity, lower fatigue, and lower MELD in liver transplant recipients. The overall performance of the model shows excellent accuracy and moderate precision. Establishing the predictive performance of our model and discrimination analysis of the model in external samples is encouraged.

Keywords

clinical decision rules; exercise test; functional status; liver transplantation; rehabilitation.

1 Introduction

Liver diseases pose a major burden worldwide (MAJUMDAR; TSOCHATZIS, 2020), accounting for circa 2 million deaths annually, of which 1.16 million are due to liver cirrhosis (MOKDAD et al., 2014). Liver cirrhosis and other chronic liver diseases account for nearly 41 million disability-adjusted life years in 2017 with an increasing trend of 9.8% since 2007 (KYU et al., 2018). The most common specific liver disease comprises alcohol-associated liver disease, non-alcoholic fatty liver diseases—varying from steatosis (NAFL) to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis—and viral hepatitis (types A-E) (ASRANI et al., 2019). Several modifiable (*e.g.*, alcohol consumption, sedentary lifestyle) and nonmodifiable (*e.g.*, male sex, genetic polymorphisms) risk factors, as well as comorbidities (*e.g.*, obesity, diabetes, cardiovascular diseases), are associated with high morbidity and mortality due to NAFL/NASH (ASRANI et al., 2019; BURRA; BECCHETTI; GERMANI, 2020). Liver transplantation should be considered in any patient with end-stage liver disease (BURRA et al., 2016). A literature review suggests a remarkable improvement of common domains of quality of life after liver transplantation (STĘPIEŃ-SŁODKOWSKA; NIEWIADOMSKA; KOTARSKA, 2017). In this context, the clinical management of liver transplant recipients is of great interest for rehabilitation (SENDURAN; YURDAL, 2012) and must encompass promoting a more physically active lifestyle in this population (BURRA; BECCHETTI; GERMANI, 2020; PETRONI et al., 2021).

Exercise tolerance and cardiorespiratory fitness can be impaired in patients listed for liver transplantation as well as liver recipients; these features rarely recover the predicted indexes and may continue to drop 40-60% when compared to healthy individuals (BEYER et al., 1999; LIMONGI et al., 2014). These data suggest that the functional status and the survival time after the liver transplantation are associated with physical function and general fatigue and that its main component is physical and not psychological (SENDURAN; YURDAL, 2012). Both metabolism and corticosteroid treatment seems to be responsible for the factors that develop impaired physical performance, which is related to the severity of the disease in patients with end-stage liver disease (SENDURAN; YURDAL, 2012). Assessing the functional exercise capacity, the severity of fatigue, and the level of physical activity in liver transplant recipients might allow identifying functional disabilities and, thus, proposing rehabilitation programs will be more specific according to demands/needs.

Functional exercise capacity can be assessed by the six-minute walk test (6MWT) (CRAPO et al., 2002), an inexpensive, valid, and reliable method (PAPATHANASIOU; ILIEVA; MARINOV, 2013). The 6-minute walk distance (6MWD)—the main outcome of this test—is a marker of functional capacity in patients with chronic liver disease and liver transplant recipients (FORONCEWICZ et al., 2011; VANWAGNER et al., 2016). The 6MWD is influenced by several factors; hence the 6MWD is usually interpreted using models of the healthy population (ALMEIDA et al., 2020; CASANOVA et al., 2011; SALBACH et al., 2015). Indeed, the correlation between the 6MWD and demographic data, e.g., anthropometry and fatigue in liver transplant recipients remains unclear (CAREY et al., 2010; VELOSO-GUEDES et al., 2016). Also, it can be argued whether population-specific prediction models—e.g., Parkinson's disease (CANNING et al., 2006; FALVO; EARHART, 2009), systemic sclerosis (LOPES et al., 2016; RIEMEKAŠTEN et al., 2011) and hypertension (RAMOS et al., 2014, 2019)—better capture the relationship between the functional exercise capacity and the disease-related characteristics. Therefore, this study developed a population-specific, multivariable prediction model of the 6MWD in liver transplant recipients.

2 Methods

2.1 Ethics

This research protocol followed the Declaration of Helsinki as revised in 2013 and national regulation No. 466/2012 and was approved by the Institutional Research Ethics Committee (No. 32023920.3.0000.5235) before its execution. All participants included in this study signed a printed informed consent after a full explanation about the study aims and procedures.

2.2 Study design and sample size

This is a cross-sectional study design (Figure 1). A single examiner (principal investigator) who is a physiotherapist with a specialization in intensive therapy performed all screening assessments for checking the eligibility criteria. Two other physiotherapists also with specialization in intensive therapy were previously trained and conducted all other clinical and functional assessments between 7 AM and 10 AM or 12 PM and 2 PM. The examiners were not blind to the participant's clinical status

because the primary study outcome (*i.e.*, 6MWD) is not likely to be influenced by this information.

PLEASE INSERT FIGURE 1 HERE

This study followed general recommendations for rehabilitation research (SEEL et al., 2012) and particularly the Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (COLLINS et al., 2015b). Data was reported following the Statistical Analyses and Methods in the Published Literature' Guidelines (LANG; ALTMAN, 2015).

The sample size was determined for the major outcome of this study—the six-minute waled distance (6MWD)—based on the ratio 1:10 of predictor:participant for the required number of events for multivariable linear regression analysis (BABYAK, 2004).

2.3 Setting and participants

Patients were recruited between September and November 2020 during the monthly medical follow-up at the outpatient clinic of Hospital São Vicente, Curitiba, Paraná, Brazil. Inclusion criteria comprised age ≥ 18 years, discharge from hospital of liver transplantation after ≥ 30 days; independent ambulation; and consent by the transplant team on the day of assessment. Exclusion criteria include the usage of any walking device; inability to respond to the questionnaires; pain; or unavailability of pre-transplant MELD score.

2.4 Clinical assessments

Data were collected on the session day regarding demographic (sex, age, anthropometry), resting vital signs, clinical (nutritional status, pulmonary function), medical history (length of hospitalization, post-transplant time, pre-transplant Model End-Stage Liver Disease [MELD]), physical activity, and fatigue.

The physical activity in the last 7 days of the participants was evaluated using the Portuguese-Brazil version of the short-form International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (MATSUDO et al., 2001; PARDINI et al., 2001). The short-form

IPAQ consists of 8 questions, in which it is asked to quantify and tell the frequency of activities performed for at least 10 minutes throughout the week.

Fatigue was assessed using the Portuguese-Brazil version (TOLEDO et al., 2011) of the Fatigue Severity Scale (FSS) (KRUPP et al., 1989). The FSS is a nine-item Likert scale self-assessed questionnaire. The score of each question varies from 1 (strong disagreement) with the item and 7 (strong agreement). The FSS sumscore ranges from 9 to 90; a sumscore ≥ 28 is suggestive of the presence of fatigue (TOLEDO et al., 2011).

2.5 Assessment functional exercise capacity (direct method)

The 6MWT was conducted according to international recommendations (CRAPO et al., 2002) with specific adjustments due to local constraints as in previous studies (ALMEIDA et al., 2020; BEEKMAN et al., 2014; RAMOS et al., 2019). Before the beginning of the 6MWT, the procedures were explained to the patients, and baseline measurements of vital signs (heart rate, blood pressure) and dyspnea were taken using a pulse oximeter, sphygmomanometer, and Borg scale (HEART FOUNDATION, 2018). The patient was then instructed to walk as fast as possible across a flat corridor with a marked distance of 10 m between pylons, being allowed to stop and rest whenever wanted. The examiner did not walk with the patient. The patient received verbal incentives every 2 minutes during all execution. Only one test was conducted due to a possible fatigue effect. The assessor measured the 6MWD considering the number of complete half-turns (defined as crossing the two delimiting pylons) and the remaining distance walked in the last turn; higher walked distances suggest better functional exercise capacity.

2.6 Model of functional exercise capacity (indirect method)

Demographic characteristics such as age, sex (as a dichotomous variable; male = 1; female = 0), and BMI were included in the model as they comprise known factors associated with the 6MWD across healthy (CRAPO et al., 2002; PAPATHANASIOU; ILIEVA; MARINOV, 2013; SALBACH et al., 2015) and disease-specific populations (FALVO; EARHART, 2009; RAMOS et al., 2019). IPAQ score was included in the model as more recent studies suggest an association between physical activity and the 6MWD (ALMEIDA et al., 2020; RAMOS et al., 2019; STEFFENS et al., 2013).

IPAQ categories were coded as an ordinal variable: "sedentary" = 1, "irregularly active B" = 2, "irregularly active A" = 3, "active" = 4 and "very active" = 5. Time since liver transplantation, FSS sumscore and pre-transplant MELD score were selected as disease-specific markers.

2.7 Statistical analysis

A complete-case analysis was conducted using JASP version 0.14 (<https://jasp-stats.org>). Statistical evidence of significance was considered at $p < 0.05$ (two-tailed).

Descriptive results are shown as mean $\pm$ SD [minimum; maximum] and frequency (%). Outliers were investigated using the Cook's D statistics (outlier if Cook's D > 1). Comparisons between pre- and post-6MWT on vital signs and dyspnea were assessed using paired *t*-test.

A null model was established entering age, sex, BMI, and IPAQ as variables commonly used to predict the 6MWD (ALMEIDA et al., 2020; CRAPO et al., 2002; PAPATHANASIOU; ILIEVA; MARINOV, 2013; RAMOS et al., 2019; SALBACH et al., 2015; STEFFENS et al., 2013); FSS score, time since liver transplantation and pre-transplant MELD score were entered in another model and compared to the null by analysis of variance. Overall performance measures of the regression consisted of adjusted R^2 value and bias ($6MWD_M - 6MWD_P$). Regression diagnosis was performed using Pearson's correlation coefficient between dependent and independent variables, as well as among independent ones; multicollinearity was assessed using the variance inflation factor (multicollinearity if $VIF > 4$). To further explore the assumptions of the linear regression, an analysis of residuals was performed using histograms. The accuracy of the model's prediction was verified the calibration plot ($6MWD_M$ vs. $6MWD_P$) along with regression lines showing slope and intercept and limits of agreement (LOA) plot (BLAND; ALTMAN, 2010). The LOA plot was used to determine bias and agreement between $6MWD_M$ and $6MWD_P$; the error was determined as the SD of the bias. LOA were defined as upper and lower CI95% and were determined by the mean difference $\pm 1.96SD$.

3 Results

A total of 73 participants were assessed for eligibility, of which 3 were excluded due to pain ($n = 2$); and one due to inability to access pre-transplant MELD score. Seventy participants (men/women: 47/23) were enrolled in this study. Most participants were

older adults (53 ± 12 years), overweight (41%, $\text{BMI} = 28.2 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$), and physically active (46%). The average length of hospital stay for liver transplantation was 20 ± 13 days and the time since transplantation was 32 ± 32 months with a pre-transplant MELD of 21 ± 6 points. The average FFS score was 30 ± 17 with 54% of the patients classified as with no fatigue (FFS score ≤ 28).

PLEASE INSERT TABLE 1 HERE

3.1 Test performance

Participants completed the 6MWT without interruption (Table 2). On average, the patients walked 421 ± 102 m. Borg's scale and heart rate exhibited significantly high values (all $p < 0.001$) during the first minute after the test as compared to pre-test values. No outlier of 6MWD_M was detected (highest Cook's D = 0.199, participant #29).

PLEASE INSERT TABLE 2 HERE

3.2 Regression diagnosis

Correlation analysis showed that the 6MWD_M was positively correlated to sex (0.271, $p = 0.029$) and IPAQ category (0.304, $p = 0.014$), but negatively correlated to age (-0.252 , $p = 0.042$) and FFS score (-0.433 , $p < 0.001$). Correlation analysis among candidate predictors was statistically significant for the paired analysis of sex and age (0.293, $p = 0.018$); sex and FFS score (-0.245 , $p = 0.047$); IPAQ and MELD (0.326, $p = 0.008$); and BMI and FFS score (-0.433 , $p < 0.001$). The assumption of the model regarding multicollinearity was met since the VIF was low for all included predictors: sex (1.227), IPAQ (1.213), age (1.208), MELD (1.151), BMI (1.107), FFS (1.105), and time since liver transplantation (1.077).

3.3 The prediction model and its overall performance

The overall performance of the null model (adjusted $R^2 = 0.192$, $p = 0.001$) was significantly improved with the inclusion of disease-specific markers (adjusted $R^2 = 0.329$; $p = 0.002$). The final multivariable linear prediction model for the 6MWD_M is (equation 1):

$$(1) \quad 6MWD_p = 514.998 - 2.319 \times Age_{years} + 48.151 \times Sex_{men=1, women=0} - 0.751 \times BMI_{kg/m^2} + 28.396 \times IPAQ_{code} - 2.443 \times FSS + 0.406 \times Time_{months} - 0.785 \times MELD$$

Table 3 shows the results of the null and full multivariable models. In the null model (age, sex, BMI and IPAQ code), only age ($\beta = -2.677$, 95%CI = [-4.678; -0.676], $p = 0.010$) and sex ($\beta = 74.44$, 95%CI = [25.334; 123.554], $p = 0.004$) were independent predictors of 6MWD_M. In the full model (adding FSS, time since transplantation and pre-transplant MELD) the age ($\beta = -2.319$, 95%CI = [-4.304; -0.482], $p = 0.014$) and sex ($\beta = 48.151$, 95%CI = [1.288; 95.013], $p = 0.044$) remained independent predictors along IPAQ code ($\beta = 28.396$, 95%CI = [6.562; 50.230], $p = 0.012$) and FSS score ($\beta = -2.443$, 95%CI = [-3.684; -1.203], $p < 0.001$). The 6MWD_P estimated with equation 1 using values from patients yielded a group-average value of 421 ± 64 m, suggesting no substantive under nor overestimation of the 6MWD_M.

PLEASE INSERT TABLE 3 HERE

3.4 Model diagnostics

Statistical assumptions regarding the regression model were not violated as Figure 2 shows no obvious relationship between the bias and the mean. For the 6MWT data, the bias [CI95%] was 0 [-19; 19] m with a SD of bias of ± 79 m. Lower and upper LOA and respective CI95% were -155 m [-187; -122] and 155 [122; 187]. Five participants (7%) were situated outside the LOA.

PLEASE INSERT FIGURE 2 HERE

4 Discussion

This study proposed a population-specific, multivariable prediction model of the 6MWD in liver transplant recipients. Our main findings suggest that a linear model including both demographic (age, sex), anthropometric (BMI), clinic (physical activity) and disease-specific markers (FSS score, time since liver transplantation, pre-transplant MELD) can accurately predict the functional exercise capacity in liver transplantation recipients. Whereas these findings corroborate the role played by both

demographic characteristics and physical activity for the determination of functional capacity, they also support the role of disease-specific markers—particularly fatigue—in this population.

The ranges of values for all predictors in our study, particularly age, sex, and nutritional status, are representative of the liver transplant recipients (KOTARSKA et al., 2014). In our hospital setting, patients are periodically monitored since the pre-transplant period by a multidisciplinary team with encouragement to engage in regular physical activity, which might explain this characteristic of our sample. This corroborates the finding that post-transplant patients with physical activity can have results similar to healthy people (BEYER et al., 1999). However, the pre-transplant MELD range of our sample was higher than in other studies (DHARANCY et al., 2008; FERREIRA, LL; CÉSAR, P; JÚNIOR, A; CÁSSIA, R; ALVES, M; LAMARI, NM; CAVENAGHI, 2010; SINCLAIR et al., 2019). Overall, these findings strengthen both the clinical utility of the model and its external validity. It is also important though to highlight that confidence bands widen as predictions are made away from the mean, such that caution is required to not use the proposed model outside this range without recalibration.

The 6MWD varies according to personal characteristics hence the American Thoracic Society (CRAPO et al., 2002) recommended the interpretation of the 6MWT accordingly, which is a complex task due to the multivariate nature of the known influential factors. Therefore, prediction equations of the 6MWD are advantageous at least under the following reasoning. On the one hand, prediction models developed in country-specific health populations (SALBACH et al., 2015) can be used to determine reference values considering multiple factors simultaneously. On the other hand, population-specific prediction models capture the disease-related unique aspects influencing functional capacity (CANNING et al., 2006; FALVO; EARHART, 2009; RAMOS et al., 2014, 2019; RIEMEKAŠTEN et al., 2011). Also, the case-to-case approach yields a population-specific model that incorporates the covariance among independent variables otherwise not captured in models developed on healthy populations. Those approaches are complementary because they provide distinct information regarding functional capacity. A key point is that prediction models should be considered as companion methods rather than replacements for the direct measurement, provided the direct method is readily available in the clinical setting and

has acceptable clinimetric properties e as is the case for the 6MWT (BELLET; ADAMS; MORRIS, 2012; PAPATHANASIOU; ILIEVA; MARINOV, 2013).

We observed that most of the patients did not experience fatigue (54%). In contrast, VAN GINNEKEN et al. (2007) showed that cardiorespiratory capacity in post-transplant patients was significantly lower than normative values; and was the only component assessed that correlated with fatigue. Also, BERG-EMONS et al. found that 76% of patients experienced fatigue whereas 44% were severely fatigued (BERG-EMONS et al., 2006). Such differences can be explained by the overall high level of physical activity in our sample and its correlation with the fatigue. The correlation between physical activity and the decrease in risk factors, especially cardiovascular factors, is already known (AADAHIL et al., 2002; MATSUDO et al., 2001; RAMOS; FERREIRA, 2014; VAN GINNEKEN et al., 2007). Because it is a public health issue, and to be possible the applicability in large populations, accurate instruments for assessment of physical activity are needed provided they are easy to apply and low cost—as the IPAQ in its short form (MATSUDO et al., 2001). In liver transplantation recipients, fatigue is frequently reported and mainly related to physical rather than a psychological condition (AADAHIL et al., 2002; BERG-EMONS et al., 2006). A sedentary lifestyle can lead to a vicious circle: lack of activity leads to loss of body mass and fatigue complaints worsening, leading to further inactivity. Our findings thus reinforce the need for an early and permanent engagement in regular physical activity after liver transplantation (MOYA-NÁJERA et al., 2016) to break this vicious cycle and promote quality of life for this population.

Pre-transplant MELD was inversely associated with the 6MWD. Previous studies reported that every 100 meters of gain in the 6MWD is associated with a decline in post-liver transplant mortality by 52% (CAREY et al., 2010). The predictive values of pre-transplant MELD for post-transplant mortality is not as accurate as it is for pre-transplant (BEYER et al., 1999; LIMONGI et al., 2014; PAINTER et al., 2001; WASHBURN et al., 2006). Predictive levels of exercise tolerance are found altered in patients in selection for liver transplantation as well as postoperatively. These patients rarely recover the predicted indexes and continue to exhibit a low cardiopulmonary capacity around 40-60% when compared to healthy individuals (DEMERS et al., 2001; IWAMA et al., 2009; MONTES DE OCA et al., 2001; NOONAN; DEAN; NOONAN, 2000; RODRIGUES BRITTO; APARECIDA; DE SOUSA, 2006).

Our findings must be interpreted considering this study's limitations. First, it is worth noticing that in this cross-sectional study it is not possible to determine the cause-effect relationship between dependent and independent variables. Second, we aimed at keeping the prediction model as simple as possible to allow being useful in the clinical setting, but other predictors not included in the model might be influential. The current model encourages future research on other disease-specific markers as potential predictors of the 6MWD in liver transplant recipients. Third, the proposed model requires external validation in samples that were not used to develop the model to eval how optimistic was the internal validation (COLLINS et al., 2014).

Our study presents major strengths as compared to previous studies. Firstly, the overall performance of the model shows excellent accuracy and moderate precision. Also, general assumptions regarding linear regression modeling were not violated, providing further confidence in our results. Despite the observed small SD of bias in our study, the variability in 6MWD in liver transplant recipients and the LOA reflected the variety of phenotypes in this population. Secondly, our sample was the largest one to perform the 6MWT in liver transplant recipients (FORONCEWICZ et al., 2011; VANWAGNER et al., 2016). Thirdly, the model's input comprises variables that are easily obtained in the clinical setting and that have been systematically observed as significantly correlated to the 6MWD. Finally, by adhering to international guidelines for reporting the development of multivariate regression models (COLLINS et al., 2015b) and statistical analysis (LANG; ALTMAN, 2015) we expected to improve the clinical application of our model.

Perspectives for the proposed model on the rehabilitation sciences are promising. Study have been reporting differences in functional capacity among patients with chronic liver disease and liver transplant recipients, using the 6MWD as a surrogate measure of functional capacity (VANWAGNER et al., 2016), and improvements in functional capacity after a physical exercise program (GARCIA et al., 2014). Future research must focus on the predictive performance of our model in external samples, as well as the discrimination analysis of our model.

5 Conclusions

Better functional capacity as assessed by a higher 6MWD, is associated with lower age, sex (men), lower BMI, higher physical activity, lower fatigue, and lower pre-

transplant MELD in liver transplant recipients. The overall performance of the model shows excellent accuracy and moderate precision.

Funding

This study was supported by the Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, No. E-26/202.769/2015) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (CAPES, No. 0001). The funding source had no role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the decision to submit the manuscript for publication.

References

- AADAHL, M. et al. Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 8, n. 3, p. 251–259, 2002.
- AGUIRRE-VALADEZ, J. et al. Indicaciones de trasplante hepático. **Revista de Investigacion Clinica**, v. 66, n. 6, p. 534–546, 2014.
- ALMEIDA, V. P. et al. Predictive models for the six-minute walk test considering the walking course and physical activity level. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 55, n. 6, p. 824–833, jan. 2020.
- ASRANI, S. K. et al. Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 151–171, 2019.
- BABYAK, M. What You See May Not be What You Get: A Brief Introduction to Overfitting in Regression Type Models. **Psychosomatic Medicine**, v. 66, n. 3, p. 411–421, 2004.
- BARCELOS, S. et al. Transplante hepático: Repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n. 3, p. 186–191, 2008.
- BEEKMAN, E. et al. The first reference equations for the 6-minute walk distance over a 10 m course: Table 1. **Thorax**, v. 69, n. 9, p. 867–868, 2014.
- BELLET, R. N.; ADAMS, L.; MORRIS, N. R. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: Validity, reliability and responsiveness-a systematic review. **Physiotherapy (United Kingdom)**, v. 98, n. 4, p. 277–287, 2012.
- BERG-EMONS, V. D. R. et al. Fatigue Is a Major Problem After Liver Transplantation. **American Association for the Study of Liver Diseases.**, v. 12, p. 928–933, 2006.

- BEYER, N. et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. **Liver Transplantation and Surgery**, v. 5, n. 4, p. 301–309, jul. 1999.
- BITTENCOURT, P. et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1º reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Revista GED – Gastreenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 30, p. 10–34, 2011.
- BITTENCOURT, P. L.; ZOLLINGER, C. C.; LOPES, E. P. DE A. **Manual de cuidados intensivos em hepatologia**. 2ª Edição ed. Barueri - SP: Manole, 2017.
- BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **International Journal of Nursing Studies**, v. 47, n. 8, p. 931–936, 2010.
- BRASIL. Registro Brasileiro de Transplantes. **Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos**, n. Janeiro/Março, 2019.
- BURRA, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p. 433–485, fev. 2016.
- BURRA, P.; BECCHETTI, C.; GERMANI, G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. **JHEP Reports**, v. 2, n. 6, p. 100192, 2020.
- CANNING, C. G. et al. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 3, p. 371–375, 2006.
- CAREY, E. J. et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 12, p. 1373–1378, dez. 2010.
- CASANOVA, C. et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 1, p. 150–156, 2011.
- CASTRO-E-SILVA JR, O. DE et al. TRANSPLANTE DE FÍGADO: INDICAÇÃO E SOBREVIVÊNCIA. v. 17, n. Suplemento 3, 2002.
- CHAIB, E. et al. A SELEÇÃO DE PACIENTES UTILIZANDO-SE O CRITÉRIO MELD MELHORA A SOBREVIVÊNCIA A CURTO PRAZO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE FÍGADO? Does the patient selection with MELD score improve short-term survival in liver transplantation? v. 26, n. 4, p. 324–327, 2013.
- COELHO, JÚLIO CÉZAR UILI; PAROLIN, MÔNICA B.; MATIAS, J. E. F. CAUSA DE ÓBITO TARDIO EM TRANSPLANTADOS DE FÍGADO. **Rev Assoc Med Bras**, v.

49, n. 2, p. 177–180, 2003.

COLLINS, G. S. et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 40, 2014.

COLLINS, G. S. et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2015a.

COLLINS, G. S. et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. **European Urology**, v. 67, n. 6, p. 1142–1151, 2015b.

CRAPO, R. O. et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–117, jul. 2002.

DASARATHY, S.; MERLI, M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 6, p. 1232–1244, 2016.

DE LUCA, L.; WESTBROOK, R.; TSOCHATZIS, E. A. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 182–192, 2015.

DEMERS, C. et al. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. **American Heart Journal**, v. 142, n. 4, p. 698–703, 2001.

DHARANCY, S. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. **Transplantation**, v. 86, n. 8, p. 1077–1083, 2008.

EPSTEIN, S. K. et al. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. **Liver Transplantation**, v. 10, n. 3, p. 418–424, 2004.

FALVO, M. J.; EARHART, G. M. Six-Minute Walk Distance in Persons With Parkinson Disease: A Hierarchical Regression Model. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 90, n. 6, p. 1004–1008, 2009.

FARIA, R. et al. Cirrose hepática revisitada - - a propósito de um caso clínico &. **jornal portugues de gastroenterologia**, v. 19, n. 3, p. 209–214, 2012.

FERREIRA, LL; CÉSAR, P; JÚNIOR, A; CÁSSIA, R; ALVES, M; LAMARI, NM; CAVENAGHI, O. Perfil de pacientes em pré-operatório para transplante de fígado em hospital de ensino. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 31, n. 1, p. 84–

87, 2010.

FONSECA-NETO, O. C. L. DA. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o transplante de fígado. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 21, n. 4, p. 201–204, 2010.

FORONCEWICZ, B. et al. Rehabilitation and 6-Minute Walk Test After Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 8, p. 3021–3024, out. 2011.

GALANT, L. H. et al. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 16, n. 1, p. 30–34, 2012.

GALANT, L. H.; FORGIARINI JR., L. A.; DIAS, A. S. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 48, n. 1, p. 86–88, 2017.

GARCIA, A. M. C. et al. Effect of a Physical Exercise Program on the Functional Capacity of Liver Transplant Patients. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 6, p. 1807–1808, 17 jul. 2014.

GARCIA, E. et al. Função pulmonar na cirrose hepática. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 23, n. 5, p. 225–230, 1997.

GONÇALVES, L. Alcoolismo e Cirrose Hepática. **Universidade da Beira Interior**, p. 1–173, 2009.

GRACE, J. A.; ANGUS, P. W. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 28, n. 2, p. 213–219, 2013.

HEART FOUNDATION. Borg scale - Rating of perceived exertion. **Heart Education Assessment Rehabilitation Toolkit**, p. 1–4, 2018.

ISCAR, M. et al. Functional Capacity Before and After Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 41, n. 3, p. 1014–1015, 2009.

ISSUES, S. et al. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. v. 166, p. 111–117, 2002.

IWAMA, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 11, p. 1080–1085, 2009.

KALAFATELI, M. et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. **Journal of**

Cachexia, Sarcopenia and Muscle, v. 8, n. 1, p. 113–121, 2017.

KAWAGUCHY, YURIKA M. F. validação cultural e confiabilidade das versões em português das escalas de mobilidade na UTIs: Perme Intensive Care Unit Mobility scale (IMS). 2017.

KAYA, E.; YILMAZ, Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, 2019.

KOTARSKA, K. et al. Factors affecting health-related quality of life and physical activity after liver transplantation for autoimmune and nonautoimmune liver diseases: A prospective, single centre study. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

KRELL, R. W. et al. The Association between Sarcopenia and the Risk of Serious Infection among Adults Undergoing Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v. 19, n. 12, p. 1–14, 2013.

KRÜGER, R. L. Nfluência Da Cirrose Hepática Sobre As Capacidades Cardiorrespiratória E Neuromuscular Durante O Exercício Físico: Revisão De Literatura. p. 0–32, 2012.

KRÜGER, R. L. et al. The influence that hepatic cirrhosis provides in exercise capacity and muscle strength: a review. **Fisioterapia em Movimento**, v. 28, n. 3, p. 617–625, 2015.

KRUPP, L. B. et al. The Fatigue Severity Scale. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121, 1 out. 1989.

KWON, H. M.; HWANG, G. S. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 71, n. 2, p. 85–91, 2018.

KYU, H. H. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1859–1922, nov. 2018.

LANG, T. A.; ALTMAN, D. G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. **International Journal of Nursing Studies**, v. 52, n. 1, p. 5–9, jan. 2015.

LEE, W. M. Etiologies of acute liver failure. **Seminars in Liver Disease**, v. 28, n. 2, p. 142–152, 2008.

LEITÃO, A. V. A. et al. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em

candidatos ao transplante hepático. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 4, p. 424–428, 2003.

LEMOS, J. R. et al. Respiratory muscle training in non-athletes and athletes with spinal cord injury: A systematic review of the effects on pulmonary function, respiratory muscle strength and endurance, and cardiorespiratory fitness based on the FITT principle of exercise pr. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 1, p. 1–13, 2019.

LIMONGI, V. **ESTUDO DO PERFIL E DOS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA RESPIRATÓRIA EM CANDIDATOS À TRANSPLANTE DE FÍGADO**. [s.l.] Universidade de Campinas, 2014.

LIMONGI, V. et al. Effects of a respiratory physiotherapeutic program in liver transplantation candidates. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 6, p. 1775–1777, 2014.

LOPES, A. J. et al. An explanatory model of functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis: Considerations for rehabilitation programs. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 2, p. 569–575, 2016.

MAGALHÃES, C. B. A. et al. Exercise capacity and respiratory profile in patients after orthopedic liver transplantation: A follow-up study. **Annals of Hepatology**, v. 17, n. 1, p. 98–103, 2018.

MAJUMDAR, A.; TSOCHATZIS, E. A. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. **Metabolism**, v. 111, p. 154291, out. 2020.

MAKARY, M. A. et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 210, n. 6, p. 901–908, 2010.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estupo de Validade e Reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

MERLI, M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 172–193, 2019.

MOKDAD, A. A. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 145, 18 dez. 2014.

MONTES DE OCA, M. et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Evaluación de la tolerancia al ejercicio utilizando tres tipos diferentes de pruebas de esfuerzo. **Archivos de Bronconeumologia**, v. 37, n. 2, p. 69–74, 2001.

- MOYA-NÁJERA, D. et al. ¿Es perjudicial el ejercicio físico para el trasplantado de hígado? Revisión de la literatura. **Cirugía Española**, v. 94, n. 1, p. 4–10, jan. 2016.
- MRM, I.; PCB, M. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado Muscle strength and mortality while on a liver transplant waiting list. **Rev Bras Fisioter**, v. 12, n. 3, p. 235–40, 2008.
- MURRAY, CHRISTOPHER J. L, LOPEZ, A. D. OF P. H. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. **World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health.**, 1996.
- NACHIT, M.; LECLERCQ, I. A. Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms! **Clinical Science**, v. 133, n. 3, p. 465–481, 2019.
- NOONAN, V.; DEAN, E.; NOONAN, V. Submaximal Exercise Testing: Clinical Application and Interpretation. **Physical Therapy**, p. 782–807, 2000.
- PAINTER, P. et al. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. **Liver Transplantation**, v. 7, n. 3, p. 213–219, 2001.
- PAINTER, P. L. et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. **Transplantation**, v. 64, n. 12, p. 1795–1800, 1997.
- PAPATHANASIOU, J. V.; ILIEVA, E.; MARINOV, B. Six-minute walk test: an effective and necessary tool in modern cardiac rehabilitation. **Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese**, v. 54, n. 2, p. 126–30, 2013.
- PARDINI, R. et al. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ -versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.**, v. 9, p. 45–51, 2001.
- PAUL STARR, S.; RAINES, D. Cirrhosis: Diagnosis, management, and prevention. **American Family Physician**, v. 84, n. 12, p. 1353–1359, 2011.
- PENG, P. D. et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. **Hpb**, v. 13, n. 7, p. 439–446, 2011.
- PEREIRA CAC. Espirometria. **SBPT,j Pneumol**, v. 49, n. 9, p. 388–401, 2002.
- PEREIRA, J. L. F. et al. Capacidade funcional e força muscular respiratória de candidatos ao transplante hepático. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 17, n. 5, p. 315–318, 2011.

- PERIN, P. O. L. **ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR DESCRITIVA NO PACIENTE EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**. [s.l.] Universidade de Campinas, 2017.
- PETRONI, M. L. et al. Management of non-alcoholic fatty liver disease. **BMJ**, v. 372, p. m4747, 18 jan. 2021.
- PORTELLES, A. C.; TRUEBA, E. O. Insuficiencia hepática aguda vs . insuficiencia hepática crónica agudizada : ¿ es importante su diferenciación ? v. 16, n. 2, p. 5–8, 2012.
- PUGH, R. N. H. et al. TRANSECTION OF THE OESOPHAGUS FOR BLEEDING OESOPHAGEAL VARICES. **BRIT. J. SURG.**, v. 60, n. 8, p. 646–648, 1973.
- RAKHI MAIWALL; S.K. SARIN. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. **electronic World Gastroenterology News**, v. 17, n. 3, p. 3–8, 2012.
- RAMOS, R. A. et al. The six-minute walk distance is a marker of hemodynamic-related functional capacity in hypertension: A case-control study. **Hypertension Research**, v. 37, n. 8, p. 746–752, 2014.
- RAMOS, R. A.; FERREIRA, A. S. Capacidade funcional de adultos com hipertensão avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos: revisão sistemática. **Fisioter. Pesqui.**, v. 21, n. 3, p. 257–263, 2014.
- RAMOS, R. DE A. et al. Development of a multivariate model of the six-minute walked distance to predict functional exercise capacity in hypertension. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 23, n. 1, p. 32–38, 2019.
- RIEMEKAŠTEN, G. et al. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 29, n. 2 SUPPL. 65, 2011.
- RODRIGUES BRITTO, R.; APARECIDA, L.; DE SOUSA, P. TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS UMA NORMATIZAÇÃO BRASILEIRA Six Minute Walk Test – a Brazilian Standardization. v. 19, n. 4, p. 49–54, 2006.
- SALBACH, N. M. et al. **Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review** *Gait and Posture* Elsevier B.V., , 2015.
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.10.002>>
- SARIN, S. K. **Carga Global da Doença Hepática : Um Verdadeiro Ónus nas Ciências da Saúde e nas Economias !!**
- SARMENTO, G. J. V. **Fisioterapia Respiratória em Paciente crítico Rotinas**

Clínicas. 3ª Edição ed. Barueri - SP: Manole, 2010.

SEEL, R. T. et al. Developing and evaluating prediction models in rehabilitation populations. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 8 SUPPL., p. S138–S153, 2012.

SENDURAN, M.; YURDAL, U. Physiotherapy in Liver Transplantation. **Liver Transplantation - Technical Issues and Complications**, 2012.

SIAFAKAS, N. M. et al. Surgery and the respiratory muscles. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 458–465, 1999.

SINCLAIR, M. et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 10, p. 1480–1487, 2019.

SOUSA, L. et al. Reeducação Funcional Respiratória No Doente Transplantado Hepático Com Derrame Pleural. **Sinais Vitais**, v. 49, n. 10, 2002.

STEFFENS, D. et al. Activity level predicts 6-minute walk distance in healthy older females: An observational study. **Physiotherapy (United Kingdom)**, v. 99, n. 1, p. 21–26, 2013.

STĘPIEŃ-SŁODKOWSKA, M.; NIEWIADOMSKA, M.; KOTARSKA, K. Quality of Life and Physical Activity after Liver Transplantation. Literature Review. **Central European Journal of Sport Sciences and Medicine**, v. 17, n. 1, p. 51–60, 2017.

STRAUSS, E. Falência hepática aguda. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, 2012.

TOLEDO, F. O. et al. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). **Value in Health**, v. 14, n. 7, p. A329–A330, nov. 2011.

VACHIÉRY, F. et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. **Journal of Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 492–495, 1997.

VAN GINNEKEN, B. T. J. et al. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. **European Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 3, p. 345–353, 2007.

VANWAGNER, L. B. et al. Use of Six-Minute Walk Test to Measure Functional Capacity After Liver Transplantation. **Physical Therapy**, v. 96, n. 9, p. 1456–1467, 1 set. 2016.

VELOSO-GUEDES, C. Avaliação Do Desempenho Dos Músculos Respiratórios, Da

Capacidade Funcional, Da Fadiga E Da Qualidade De Vida Em Candidatos À Transplante De Fígado. **Tese de Doutorado**, 2011.

VELOSO-GUEDES, C. A. et al. Assessment of respiratory muscle performance, functional capacity, fatigue, and quality of life in liver transplant candidates. **Jornal Brasileiro de Transplantes**, v. 19, n. 4, p. 11–18, 2016.

WASHBURN, W. K. et al. Impact of recipient MELD score on resource utilization. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 10, p. 2449–2454, 2006.

WONG, F. et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut**, v. 49, n. 2, p. 268–275, 2001.

Table 1: Characteristics of the studied sample (n = 70).

Variable	Levels	Summary
Age, years		53 ± 12
Sex, n (%)		
	Women	23 (33%)
	Men	47 (67%)
Anthropometry		
	Abdominal circumference, cm	102.7 ± 16.9
	Body height, m	79.6 ± 19.4
	Body mass, kg	1.68 ± 0.08
	Body mass index, kg/m ²	28.2 ± 5.9
Nutritional status		
	Underweight	3 (4%)
	Eutrophic	17 (24%)
	Overweight	29 (41%)
	Obesity I	12 (17%)
	Obesity II	8 (11%)
	Obesity III	1 (1%)
Pulmonary function		
	Peak flow, l/min	385 ± 137
Length of hospital stay, days		20 ± 13
Time since transplant, months		32 ± 32
Model End Stage Liver Disease (MELD), score		21 ± 6
Fatigue Severity Scale (FSS), score		30 ± 17
	Fatigue (FSS > 28)	32 (46%)
	No fatigue (FSS ≤ 28)	38 (54%)
International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)		
	Sedentary	3 (4%)
	Irregularly active B	12 (17%)
	Irregularly active A	17 (24%)
	Active	32 (46%)
	Very active	6 (9%)

Table 2: Result of the 6-min walk test in liver transplant recipients (n = 70).

Variables		Summary	P-values
Walked distance, m		421 ± 102	-
Blood oxygen saturation, %	Pre-test	96 ± 2	0.069
	Post-test	95 ± 3	
Borg's scale, score	Pre-test	3 ± 2	<0.001
	Post-test	5 ± 2	
Heart rate, beats/min	Pre-test	84 ± 15	<0.001
	Post-test	99 ± 19	
Systolic blood pressure, mmHg	Pre-test	139 ± 21	0.214
	Post-test	142 ± 22	
Diastolic blood pressure, mmHg	Pre-test	92 ± 14	0.299
	Post-test	94 ± 12	
Pulse pressure, mmHg	Pre-test	47 ± 16	0.652
	Post-test	48 ± 18	
Mean blood pressure, mmHg	Pre-test	108 ± 15	0.194
	Post-test	110 ± 14	

Table 3: Multivariable linear regression analysis for prediction of the 6-min walked distance in liver transplantation recipients (n = 70).

Model	Coefficients	Unstandardized	95%CI	p	VIF
H ₀	Intercept	426.134	[263.912; 588.357]	< .001	-
	Age (years)	-2.677	[-4.678; -0.676]	0.010	1.191
	Sex (men = 1, women = 0)	74.444	[25.334; 123.554]	0.004	1.120
	BMI (kg/m ²)	0.503	[-3.258; 4.265]	0.790	1.032
	IPAQ code	21.716	[-0.712; 44.144]	0.058	1.064
H ₁	Intercept	514.998	[350.094; 679.902]	< .001	-
	Age (years)	-2.319	[-4.157; -0.482]	0.014	1.208
	Sex (men = 1, women = 0)	48.151	[1.288; 95.013]	0.044	1.227
	BMI (kg/m ²)	-0.751	[-4.304; 2.802]	0.674	1.107
	IPAQ code	28.396	[6.562; 50.230]	0.012	1.213
	Fatigue Severity Scale (FSS)	-2.443	[-3.684; -1.203]	< .001	1.105
	Time since liver transplantation (months)	0.406	[-0.251; 1.062]	0.221	1.077
	Model End Stage Liver Disease (MELD)	-0.785	[-4.574; 3.004]	0.680	1.151

Figure legends

Figure 1: Study flowchart.

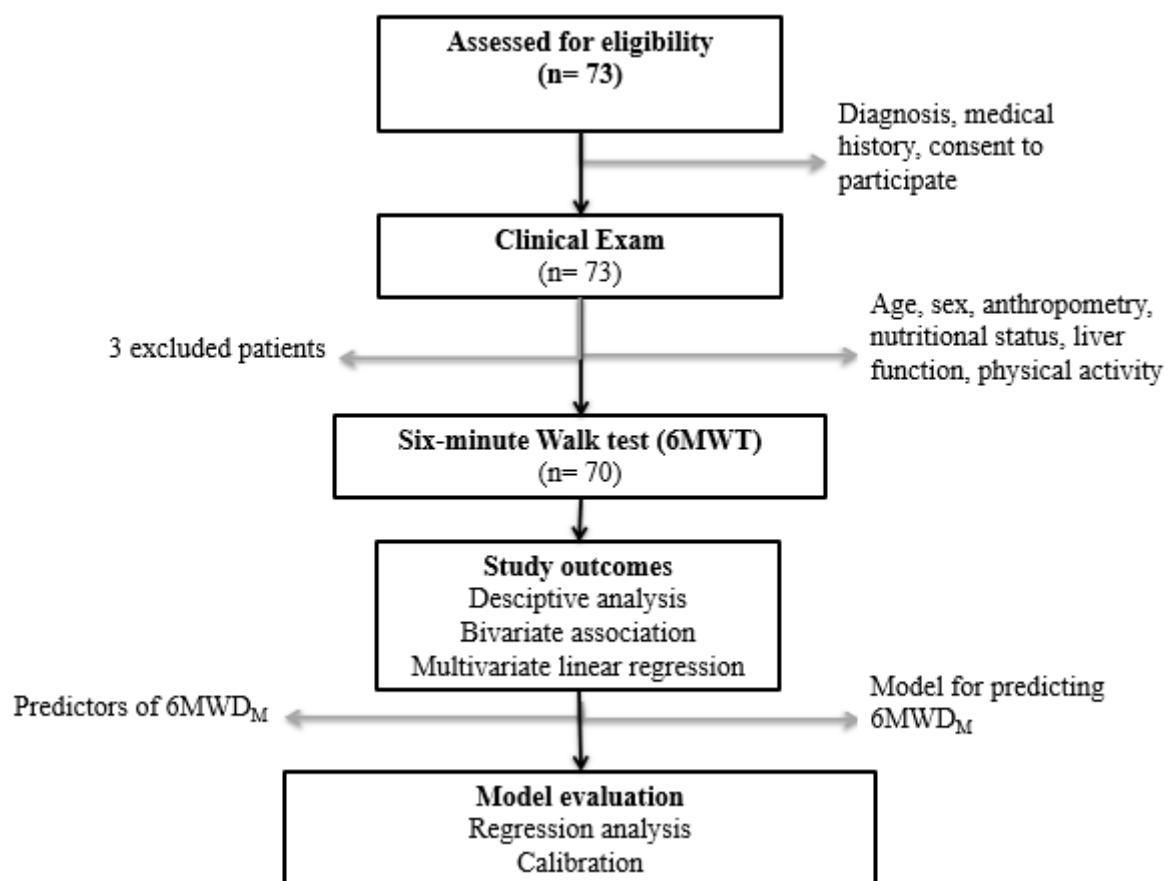
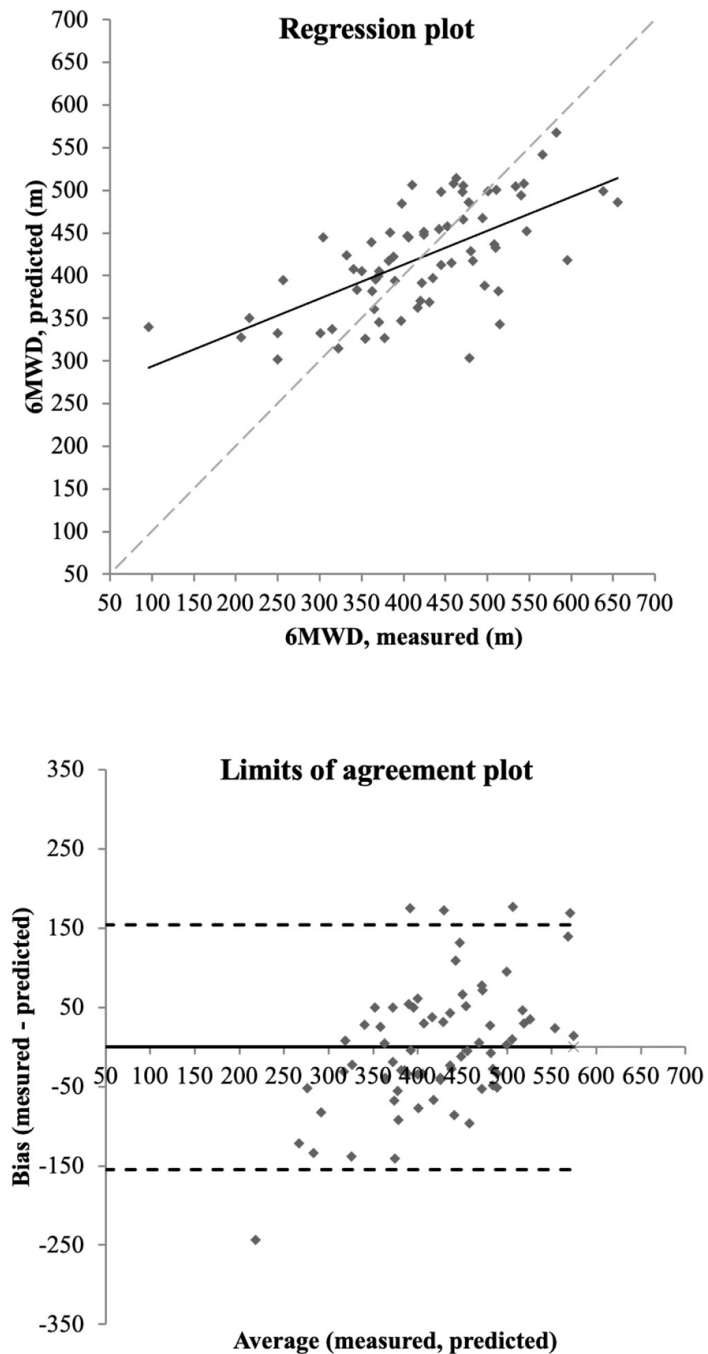


Figure 2: Statistical assessment of the full multivariable model. Top: Calibration plot of the measured versus predicted 6-min walked distance. Bottom: Limits of agreement plot of the averaged values and bias.



Capítulo 4 Considerações Finais

4.1 Síntese

Nosso estudo propõe um modelo multivariado direcionado a pacientes pós transplante hepático a partir do TC6M para estabelecer metas e avaliação para um modelo de exercício personalizado para essa população dentro de um limiar de segurança clínica.

4.2 Perspectivas para pesquisa

Sugerimos o complemento de nosso estudo com variáveis que expressem ainda mais nossa população, como por exemplo o pico máximo de oxigênio e a força muscular periférica, além da avaliação através método direto para obtenção do VO_2 .

Referências

- AADAHL, M. et al. Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 8, n. 3, p. 251–259, 2002.
- AGUIRRE-VALADEZ, J. et al. Indicaciones de trasplante hepático. **Revista de Investigacion Clinica**, v. 66, n. 6, p. 534–546, 2014.
- ALMEIDA, V. P. et al. Predictive models for the six-minute walk test considering the walking course and physical activity level. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 55, n. 6, p. 824–833, jan. 2020.
- ASRANI, S. K. et al. Burden of liver diseases in the world. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 151–171, 2019.
- BABYAK, M. What You See May Not be What You Get: A Brief Introduction to Overfitting in Regression Type Models. **Psychosomatic Medicine**, v. 66, n. 3, p. 411–421, 2004.
- BARCELOS, S. et al. Transplante hepático: Repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n. 3, p. 186–191, 2008.
- BEEKMAN, E. et al. The first reference equations for the 6-minute walk distance over a 10 m course: Table 1. **Thorax**, v. 69, n. 9, p. 867–868, 2014.
- BELLET, R. N.; ADAMS, L.; MORRIS, N. R. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: Validity, reliability and responsiveness-a systematic review. **Physiotherapy (United Kingdom)**, v. 98, n. 4, p. 277–287, 2012.
- BERG-EMONS, V. D. R. et al. Fatigue Is a Major Problem After Liver Transplantation. **American Association for the Study of Liver Diseases.**, v. 12, p. 928–933, 2006.
- BEYER, N. et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. **Liver Transplantation and Surgery**, v. 5, n. 4, p. 301–309, jul. 1999.
- BITTENCOURT, P. et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1º reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Revista GED – Gastreenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 30, p. 10–34, 2011.
- BITTENCOURT, P. L.; ZOLLINGER, C. C.; LOPES, E. P. DE A. **Manual de cuidados intensivos em hepatologia**. 2ª Edição ed. Barueri - SP: Manole, 2017.
- BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between

- two methods of clinical measurement. **International Journal of Nursing Studies**, v. 47, n. 8, p. 931–936, 2010.
- BRASIL. Registro Brasileiro de Transplantes. **Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos**, n. Janeiro/Março, 2019.
- BURRA, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p. 433–485, fev. 2016.
- BURRA, P.; BECCHETTI, C.; GERMANI, G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. **JHEP Reports**, v. 2, n. 6, p. 100192, 2020.
- CANNING, C. G. et al. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 3, p. 371–375, 2006.
- CAREY, E. J. et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 12, p. 1373–1378, dez. 2010.
- CASANOVA, C. et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 1, p. 150–156, 2011.
- CASTRO-E-SILVA JR, O. DE et al. TRANSPLANTE DE FÍGADO: INDICAÇÃO E SOBREVIVÊNCIA. v. 17, n. Suplemento 3, 2002.
- CHAIB, E. et al. A SELEÇÃO DE PACIENTES UTILIZANDO-SE O CRITÉRIO MELD MELHORA A SOBREVIVÊNCIA A CURTO PRAZO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE FÍGADO? Does the patient selection with MELD score improve short-term survival in liver transplantation? v. 26, n. 4, p. 324–327, 2013.
- COELHO, JÚLIO CÉZAR UILI; PAROLIN, MÔNICA B.; MATIAS, J. E. F. CAUSA DE ÓBITO TARDIO EM TRANSPLANTADOS DE FÍGADO. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 2, p. 177–180, 2003.
- COLLINS, G. S. et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 40, 2014.
- COLLINS, G. S. et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2015a.
- COLLINS, G. S. et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. **European Urology**, v. 67, n. 6, p. 1142–1151, 2015b.

CRAPO, R. O. et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 166, n. 1, p. 111–117, jul. 2002.

DASARATHY, S.; MERLI, M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 6, p. 1232–1244, 2016.

DE LUCA, L.; WESTBROOK, R.; TSOCHATZIS, E. A. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. **Annals of Gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 182–192, 2015.

DEMERS, C. et al. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. **American Heart Journal**, v. 142, n. 4, p. 698–703, 2001.

DHARANCY, S. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. **Transplantation**, v. 86, n. 8, p. 1077–1083, 2008.

EPSTEIN, S. K. et al. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. **Liver Transplantation**, v. 10, n. 3, p. 418–424, 2004.

FALVO, M. J.; EARHART, G. M. Six-Minute Walk Distance in Persons With Parkinson Disease: A Hierarchical Regression Model. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 90, n. 6, p. 1004–1008, 2009.

FARIA, R. et al. Cirrose hepática revisitada - - a propósito de um caso clínico &. **jornal portugues de gastroenterologia**, v. 19, n. 3, p. 209–214, 2012.

FERREIRA, LL; CÉSAR, P; JÚNIOR, A; CÁSSIA, R; ALVES, M; LAMARI, NM; CAVENAGHI, O. Perfil de pacientes em pré-operatório para transplante de fígado em hospital de ensino. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 31, n. 1, p. 84–87, 2010.

FONSECA-NETO, O. C. L. DA. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o transplante de fígado. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 21, n. 4, p. 201–204, 2010.

FORONCEWICZ, B. et al. Rehabilitation and 6-Minute Walk Test After Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 8, p. 3021–3024, out. 2011.

GALANT, L. H. et al. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 16, n. 1, p. 30–34, 2012.

- GALANT, L. H.; FORGIARINI JR., L. A.; DIAS, A. S. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 48, n. 1, p. 86–88, 2017.
- GARCIA, A. M. C. et al. Effect of a Physical Exercise Program on the Functional Capacity of Liver Transplant Patients. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 6, p. 1807–1808, 17 jul. 2014.
- GARCIA, E. et al. Função pulmonar na cirrose hepática. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 23, n. 5, p. 225–230, 1997.
- GONÇALVES, L. Alcoolismo e Cirrose Hepática. **Universidade da Beira Interior**, p. 1–173, 2009.
- GRACE, J. A.; ANGUS, P. W. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 28, n. 2, p. 213–219, 2013.
- HEART FOUNDATION. Borg scale - Rating of perceived exertion. **Heart Education Assessment Rehabilitation Toolkit**, p. 1–4, 2018.
- ISCAR, M. et al. Functional Capacity Before and After Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 41, n. 3, p. 1014–1015, 2009.
- ISSUES, S. et al. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. v. 166, p. 111–117, 2002.
- IWAMA, A. M. et al. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 11, p. 1080–1085, 2009.
- KALAFATELI, M. et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 1, p. 113–121, 2017.
- KAWAGUCHY, YURIKA M. F. validação cultural e confiabilidade das versões em português das escalas de mobilidade na UTIs: Perme Intensive Care Unit Mobility scale (IMS). 2017.
- KAYA, E.; YILMAZ, Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, 2019.
- KOTARSKA, K. et al. Factors affecting health-related quality of life and physical activity after liver transplantation for autoimmune and nonautoimmune liver diseases: A prospective, single centre study. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

- KRELL, R. W. et al. The Association between Sarcopenia and the Risk of Serious Infection among Adults Undergoing Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v. 19, n. 12, p. 1–14, 2013.
- KRÜGER, R. L. Nfluência Da Cirrose Hepática Sobre As Capacidades Cardiorrespiratória E Neuromuscular Durante O Exercício Físico: Revisão De Literatura. p. 0–32, 2012.
- KRÜGER, R. L. et al. The influence that hepatic cirrhosis provides in exercise capacity and muscle strength: a review. **Fisioterapia em Movimento**, v. 28, n. 3, p. 617–625, 2015.
- KRUPP, L. B. et al. The Fatigue Severity Scale. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121, 1 out. 1989.
- KWON, H. M.; HWANG, G. S. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 71, n. 2, p. 85–91, 2018.
- KYU, H. H. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1859–1922, nov. 2018.
- LANG, T. A.; ALTMAN, D. G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. **International Journal of Nursing Studies**, v. 52, n. 1, p. 5–9, jan. 2015.
- LEE, W. M. Etiologies of acute liver failure. **Seminars in Liver Disease**, v. 28, n. 2, p. 142–152, 2008.
- LEITÃO, A. V. A. et al. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 4, p. 424–428, 2003.
- LEMOS, J. R. et al. Respiratory muscle training in non-athletes and athletes with spinal cord injury: A systematic review of the effects on pulmonary function, respiratory muscle strength and endurance, and cardiorespiratory fitness based on the FITT principle of exercise pr. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 1, p. 1–13, 2019.
- LIMONGI, V. **ESTUDO DO PERFIL E DOS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA RESPIRATÓRIA EM CANDIDATOS À TRANSPLANTE DE FÍGADO**. [s.l.] Universidade de Campinas, 2014.

- LIMONGI, V. et al. Effects of a respiratory physiotherapeutic program in liver transplantation candidates. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 6, p. 1775–1777, 2014.
- LOPES, A. J. et al. An explanatory model of functional exercise capacity in patients with systemic sclerosis: Considerations for rehabilitation programs. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 28, n. 2, p. 569–575, 2016.
- MAGALHÃES, C. B. A. et al. Exercise capacity and respiratory profile in patients after orthopedic liver transplantation: A follow-up study. **Annals of Hepatology**, v. 17, n. 1, p. 98–103, 2018.
- MAJUMDAR, A.; TSOCHATZIS, E. A. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. **Metabolism**, v. 111, p. 154291, out. 2020.
- MAKARY, M. A. et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 210, n. 6, p. 901–908, 2010.
- MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estupô de Validade e Reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.
- MERLI, M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 172–193, 2019.
- MOKDAD, A. A. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 145, 18 dez. 2014.
- MONTES DE OCA, M. et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Evaluación de la tolerancia al ejercicio utilizando tres tipos diferentes de pruebas de esfuerzo. **Archivos de Bronconeumología**, v. 37, n. 2, p. 69–74, 2001.
- MOYA-NÁJERA, D. et al. ¿Es perjudicial el ejercicio físico para el trasplantado de hígado? Revisión de la literatura. **Cirugía Española**, v. 94, n. 1, p. 4–10, jan. 2016.
- MRM, I.; PCB, M. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado Muscle strength and mortality while on a liver transplant waiting list. **Rev Bras Fisioter**, v. 12, n. 3, p. 235–40, 2008.
- MURRAY, CHRISTOPHER J. L, LOPEZ, A. D. OF P. H. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. **World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health.**, 1996.
- NACHIT, M.; LECLERCQ, I. A. Emerging awareness on the importance of skeletal

- muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms! **Clinical Science**, v. 133, n. 3, p. 465–481, 2019.
- NOONAN, V.; DEAN, E.; NOONAN, V. Submaximal Exercise Testing: Clinical Application and Interpretation. **Physical Therapy**, p. 782–807, 2000.
- PAINTER, P. et al. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. **Liver Transplantation**, v. 7, n. 3, p. 213–219, 2001.
- PAINTER, P. L. et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. **Transplantation**, v. 64, n. 12, p. 1795–1800, 1997.
- PAPATHANASIOU, J. V.; ILIEVA, E.; MARINOV, B. Six-minute walk test: an effective and necessary tool in modern cardiac rehabilitation. **Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese**, v. 54, n. 2, p. 126–30, 2013.
- PARDINI, R. et al. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ -versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.**, v. 9, p. 45–51, 2001.
- PAUL STARR, S.; RAINES, D. Cirrhosis: Diagnosis, management, and prevention. **American Family Physician**, v. 84, n. 12, p. 1353–1359, 2011.
- PENG, P. D. et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. **Hpb**, v. 13, n. 7, p. 439–446, 2011.
- PEREIRA CAC. Espirometria. **SBPT,j Pneumol**, v. 49, n. 9, p. 388–401, 2002.
- PEREIRA, J. L. F. et al. Capacidade funcional e força muscular respiratória de candidatos ao transplante hepático. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 17, n. 5, p. 315–318, 2011.
- PERIN, P. O. L. **ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR DESCRITIVA NO PACIENTE EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**. [s.l.] Universidade de Campinas, 2017.
- PETRONI, M. L. et al. Management of non-alcoholic fatty liver disease. **BMJ**, v. 372, p. m4747, 18 jan. 2021.
- PORTELLES, A. C.; TRUEBA, E. O. Insuficiencia hepática aguda vs . insuficiencia hepática crónica agudizada : ¿ es importante su diferenciación ? v. 16, n. 2, p. 5–8, 2012.
- PUGH, R. N. H. et al. TRANSECTION OF THE OESOPHAGUS FOR BLEEDING OESOPHAGEAL VARICES. **BRIT. J. SURG.**, v. 60, n. 8, p. 646–648, 1973.
- RAKHI MAIWALL; S.K. SARIN. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on

- Health Sciences and Economies. **electronic World Gastroenterology News**, v. 17, n. 3, p. 3–8, 2012.
- RAMOS, R. A. et al. The six-minute walk distance is a marker of hemodynamic-related functional capacity in hypertension: A case-control study. **Hypertension Research**, v. 37, n. 8, p. 746–752, 2014.
- RAMOS, R. A.; FERREIRA, A. S. Capacidade funcional de adultos com hipertensão avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos: revisão sistemática. **Fisioter. Pesqui.**, v. 21, n. 3, p. 257–263, 2014.
- RAMOS, R. DE A. et al. Development of a multivariate model of the six-minute walked distance to predict functional exercise capacity in hypertension. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 23, n. 1, p. 32–38, 2019.
- RIEMECASTEN, G. et al. Six-minute walk distance as a marker for disability and complaints in patients with systemic sclerosis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 29, n. 2 SUPPL. 65, 2011.
- RODRIGUES BRITTO, R.; APARECIDA, L.; DE SOUSA, P. TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS UMA NORMATIZAÇÃO BRASILEIRA Six Minute Walk Test – a Brazilian Standardization. v. 19, n. 4, p. 49–54, 2006.
- SALBACH, N. M. et al. **Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review** *Gait and Posture* Elsevier B.V., , 2015.
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.10.002>>
- SARIN, S. K. **Carga Global da Doença Hepática : Um Verdadeiro Ônus nas Ciências da Saúde e nas Economias !!**
- SARMENTO, G. J. V. **Fisioterapia Respiratória em Paciente crítico Rotinas Clínicas**. 3ª Edição ed. Barueri - SP: Manole, 2010.
- SEEL, R. T. et al. Developing and evaluating prediction models in rehabilitation populations. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 8 SUPPL., p. S138–S153, 2012.
- SENDURAN, M.; YURDAL, U. Physiotherapy in Liver Transplantation. **Liver Transplantation - Technical Issues and Complications**, 2012.
- SIAFAKAS, N. M. et al. Surgery and the respiratory muscles. **Thorax**, v. 54, n. 5, p. 458–465, 1999.
- SINCLAIR, M. et al. Handgrip Strength Adds More Prognostic Value to the Model for End-Stage Liver Disease Score Than Imaging-Based Measures of Muscle Mass in Men With Cirrhosis. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 10, p. 1480–1487, 2019.

- SOUSA, L. et al. Reeducação Funcional Respiratória No Doente Transplantado Hepático Com Derrame Pleural. **Sinais Vitais**, v. 49, n. 10, 2002.
- STEFFENS, D. et al. Activity level predicts 6-minute walk distance in healthy older females: An observational study. **Physiotherapy (United Kingdom)**, v. 99, n. 1, p. 21–26, 2013.
- STĘPIEŃ-SŁODKOWSKA, M.; NIEWIADOMSKA, M.; KOTARSKA, K. Quality of Life and Physical Activity after Liver Transplantation. Literature Review. **Central European Journal of Sport Sciences and Medicine**, v. 17, n. 1, p. 51–60, 2017.
- STRAUSS, E. Falência hepática aguda. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, 2012.
- TOLEDO, F. O. et al. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). **Value in Health**, v. 14, n. 7, p. A329–A330, nov. 2011.
- VACHIÉRY, F. et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: Relationship with liver failure and hemodynamic alterations. **Journal of Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 492–495, 1997.
- VAN GINNEKEN, B. T. J. et al. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. **European Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 3, p. 345–353, 2007.
- VANWAGNER, L. B. et al. Use of Six-Minute Walk Test to Measure Functional Capacity After Liver Transplantation. **Physical Therapy**, v. 96, n. 9, p. 1456–1467, 1 set. 2016.
- VELOSO-GUEDES, C. Avaliação Do Desempenho Dos Músculos Respiratórios, Da Capacidade Funcional, Da Fadiga E Da Qualidade De Vida Em Candidatos À Transplante De Fígado. **Tese de Doutorado**, 2011.
- VELOSO-GUEDES, C. A. et al. Assessment of respiratory muscle performance, functional capacity, fatigue, and quality of life in liver transplant candidates. **Jornal Brasileiro de Transplantes**, v. 19, n. 4, p. 11–18, 2016.
- WASHBURN, W. K. et al. Impact of recipient MELD score on resource utilization. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 10, p. 2449–2454, 2006.
- WONG, F. et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut**, v. 49, n. 2, p. 268–275, 2001.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DESENVOLVIMENTO DE MODELO EXPLANATÓRIO MULTIVARIADO DA CAPACIDADE FUNCIONAL AO EXERCÍCIO APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde

Breve justificativa e objetivos da pesquisa: busca-se avaliar sua condição de fazer atividades diárias após o transplante de fígado e assim realizar um programa de reabilitação que irá ajudar a melhorar seu estado físico.

Procedimentos: vão ser feitas avaliações de medidas respiratórias e você terá que puxar o ar bem fundo e soltar bem comprido através de um bocal. Também será realizado uma avaliação da sua capacidade de realizar exercícios através de uma caminhada durante 6 minutos.

Potenciais riscos e benefícios: Quando realizar a caminhada você pode estar sujeita a efeitos adversos, podendo ocorrer sinais de cansaço, dores nas pernas e falta de ar, além da baixa probabilidade de desenvolver arritmias cardíacas. Nestas condições o teste será interrompido. Com esse teste poderemos medir as características do seu corpo e sua capacidade de fazer exercícios.

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e privacidade. Caso haja interesse, o senhor (a) terá acesso aos resultados.

Garantia de esclarecimento: É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Garantia de responsabilidade e divulgação: Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Garantia de ressarcimento de despesas: Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizarão por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo será suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também será suspenso caso seja percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, consequente à pesquisa, que não tenha sido previsto neste termo. Quando atingir a coleta de dados necessária a pesquisa será encerrada.

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde será feito o estudo possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

Propriedade das informações geradas: Não há cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados serão submetidos à publicação, sendo favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

Sobre a recusa em participar: Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT, que pode ser encontrada no telefone (41) 99910 - 9843. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Curitiba, _____ de _____ de _____.

Participante ou seu responsável legal

Responsável por obter o consentimento

Apêndice 2 – Ficha de avaliação

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____ ID: ____

NOME: _____

SEXO () MASCULINO () FEMININO DATA NASCIMENTO: ____/____/____

RISCO PARA DCV () ALTO () INTERMEDIÁRIO/BAIXO

DATA DO TX HEPÁTICO: ____/____/____

TEMPO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR _____

MELD: _____ CHILD-PURGH: _____

CREATININA _____ BILIRRUBINA _____

PROTROMBINA _____ INR _____

MEDICAÇÕES: _____

IPAQ: () MUITO ATIVO () ATIVO () IRREGULARMENTE ATIVO A
() IRREGULARMENTE ATIVO B () SEDENTÁRIO

DADOS ANTROPOMÉTRICOS: PESO: _____ ALTURA: _____

CINTURA ABDOMINAL: _____

MANOVACUOMETRIA:

PIMÁX: 1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ PREDITO: _____

PEMÁX: 1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ PREDITO: _____

HEMODINÂMICA

FC (REPOUSO) _____

FC (FINAL) _____

PA (REPOUSO) _____

PA (FINAL) _____

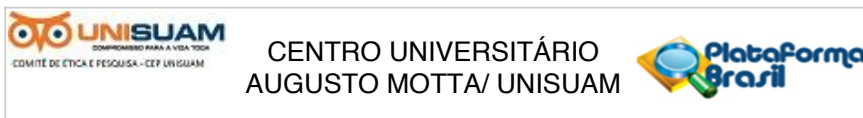
SPO₂ (REPOUSO) _____

SPO₂ (FINAL) _____

BORG INICIAL _____

BORG (FINAL) _____

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO EXPLANATÓRIO MULTIVARIADO PARA PREDIÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pesquisador: MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32023920.3.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.051.697

Apresentação do Projeto:

Desenvolvimento de um modelo explanatório multivariado para predição da capacidade funcional após transplante hepático. Pacientes submetidos ao transplante hepático persistem com queixas de fadiga, sarcopenia e redução da capacidade cardiopulmonar. O

objetivo deste estudo é propor um modelo explanatório da capacidade funcional em indivíduos pós-transplante hepático baseado em variáveis sociodemográficas, clínicas e funcionais.

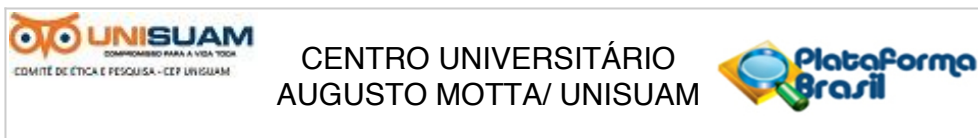
A folha de rosto está devidamente preenchida com a identificação do pesquisador responsável. O título do projeto é claro e objetivo assim como existe embasamento científico que justifique a pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar os fatores determinantes da capacidade funcional de indivíduos pós-transplante hepático. Testar a associação entre capacidade funcional e dados sociodemográficos (sexo, idade), antropométricos (peso, altura, cintura, abdominal, índice

de massa corporal), função pulmonar (manovacuometria, espirometria), hemodinâmica (FC, PAS, PAD, PAM), e clínicos (IPAQ, Fadiga FSS, Escala MELD, Pontuação CTP). Propor um modelo explanatório da capacidade funcional de indivíduos pós-transplante hepático baseado em variáveis sociodemográficas, clínicas e funcionais.

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisum.edu.br



Continuação do Parecer: 4.051.697

Os objetivos estão bem definidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios foi realizada adequadamente tanto no projeto quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposição da metodologia foi realizada de forma adequada, bem como cálculo da amostra e justificativa da mesma. Os critérios de inclusão e exclusão estão adequados. Assim como critérios para suspensão da pesquisa, informações sobre pesquisador, cronograma com as etapas e valores, privacidade dos dados garantidos bem como carta de anuência da instituição co-participadora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os critérios necessários e pertinentes ao preenchimento do TCLE foram cumpridos.

Os termos foram apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Nenhuma recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1503087.pdf	18/05/2020 18:21:17		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_ASS.pdf	17/03/2020 14:52:49	MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT	Aceito
Declaração de Instituição e	declaracaoinstituicao.pdf	18/02/2020 10:36:26	MARIA GORETI ANGELINO	Aceito

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unuam.edu.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM**



Continuação do Parecer: 4.051.697

Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	18/02/2020 10:36:26	WILLUWEIT	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MSc_Projeto_M_Goreti.docx	11/02/2020 11:33:44	MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escl arecido.docx	06/02/2020 10:30:55	MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	06/02/2020 10:27:11	MARIA GORETI ANGELINO WILLUWEIT	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 27 de Maio de 2020

**Assinado por:
Tiago Miguel Patrício Ribeiro
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.041-010

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisum.edu.br

Anexo 2 – Critérios de West-Haven para valorização da Encefalopatia Hepática

Grau 0	Sem alterações de comportamento
Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorreguladoras, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping
Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante a dor.

BITTENCOURT, P. et al. Encefalopatia hepática: relatório da 1º reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **Revista GED – Gastreenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 30, p. 10–34, 2011.

Anexo 3 – Classificação do nível de atividade física

IPAQ

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
- b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:

- a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **ou**
- b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou
- c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

- a) Frequência: 5 dias /semana **ou**
- b) Duração: 150 min / semana

IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplo:

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

Anexo 4 – Escala de Severidade de Fadiga (FSS)

Orientar o paciente a escolher um escore de 1 a 7. O escore 1 indica uma forte discordância com o item e o 7 uma forte concordância. As afirmações/itens referem-se as duas últimas semanas.

Descrição dos itens		Escore						
1	Minha motivação é menor quando eu estou fadigado	1	2	3	4	5	6	7
2	Exercícios me deixam fadigado	1	2	3	4	5	6	7
3	Eu estou facilmente fadigado	1	2	3	4	5	6	7
4	A fadiga interfere com meu desempenho	1	2	3	4	5	6	7
5	A fadiga causa problemas freqüentes para mim	1	2	3	4	5	6	7
6	Minha fadiga impede um desempenho físico constante	1	2	3	4	5	6	7
7	A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	1	2	3	4	5	6	7
8	A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho	1	2	3	4	5	6	7
9	A fadiga interfere com meu trabalho, minha família ou com minha vida social	1	2	3	4	5	6	7
** Valores acima de 28 podem ser considerados como indicador de presença de fadiga		Total:						

FONTE: - Toledo FO, Sobreira CFR, Speciali JG, Junior WM. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian version of the Fatigue Severity Scale (FSS). In: ISPOR 14th Annual European Congress, 2011, Madrid (Espanha). Value in Health. Baltimore, USA : Elsevier, 2011. v. 14. p. A329-A

Anexo 5 – Comprovante de submissão do manuscrito

De: Journal of Hepatology em@editorialmanager.com
Assunto: Submission Confirmation
Data: 22 de outubro de 2021 18:10
Para: Arthur Sá Ferreira arthurde@souunisuam.com.br



Dear Professor Arthur Sá Ferreira,

We have received your article "Development of a multivariable prediction model of functional exercise capacity in liver transplant recipients" for consideration for publication in Journal of Hepatology.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://www.editorialmanager.com/jhepat/>

2. Enter these login details:
 Your username is: arthur_sf@icloud.com

If you need to retrieve your password please go to <https://www.editorialmanager.com/jhepat/> and click on "Send Login Details".

3. Click [Author Login]
 This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Hepatology

All communication and all the materials you receive or send as part of the peer review process should be treated as confidential. This means you cannot share or discuss them with anyone without prior authorization from the editor. Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the author. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage.

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/jhepat/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.