

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
DOUTORADO EM SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE BRASILEIRA**

Diane Michela Nery Henrique

**Teste de caminhada de seis minutos como preditor de descompensação clínica em
pacientes com cirrose.**

**Juiz de Fora
2021**

Diane Michela Nery Henrique

**Teste de caminhada de seis minutos como preditor de descompensação clínica em
pacientes com cirrose.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, área de concentração Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli.

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carla Malaguti

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pela autora

Henrique, Diane Michela Nery.

Teste de caminhada de seis minutos como preditor de descompensação clínica em pacientes com cirrose / Diane Michela Nery Henrique. -- 2021.

63 f. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Carla Malaguti

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2021.

1. Prognóstico. 2. Cirrose hepática. 3. Teste de caminhada. 4. Indicadores de morbimortalidade. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Malaguti, Carla, coorient. III. Título.

Diane Michela Nery Henrique

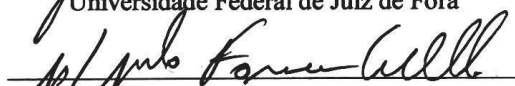
**Teste de caminhada de seis minutos como preditor de descompensação clínica em
pacientes com cirrose.**


Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, área de concentração Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Saúde.


Aprovada em 11 de fevereiro de 2021


BANCA EXAMINADORA

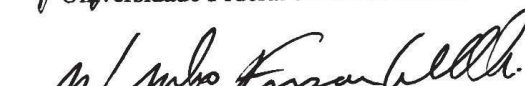

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora


Profa. Dra. Carla Malaguti - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Francisco Guilherme Cancela e Penna
Universidade Federal de Minas Gerais


Profa. Dra. Luciana Dias Chiavegato
Universidade Federal de São Paulo

*Dedico este trabalho à minha família,
alicerce para cada passo nesta vida!*

AGRADECIMENTOS

Minha imensa gratidão a todos os pacientes que superaram suas inúmeras dificuldades pessoais para contribuir como sujeitos desta pesquisa. Foram a essência desta realização!

Meu agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, e minha co-orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Carla Malaguti. Porque eles acreditaram e apoiaram este projeto, é que foi possível seguir minha linha de pesquisa e concluir este empreendimento.

Às minhas colegas Tuany Mageste Limongi e Marcela Rodrigues de Siqueira agradeço imensamente pela parceria no dia a dia da abordagem e avaliação dos pacientes e na organização da coleta dos dados estudados. Nosso trabalho em equipe foi crucial para esta conquista!

Agradeço a imprescindível colaboração do Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pacce e de todos os professores, residentes, estagiários e demais profissionais de saúde do Ambulatório de Hepatologia do HU-CAS / UFJF. Todas as etapas deste trabalho foram possíveis porque vocês nos acolheram e abraçaram nosso projeto.

Meu muito obrigada ao Prof. Dr. Carlos Alberto Mourao-Junior, fundamental para me orientar na análise dos dados coletados. Descortinou para mim uma visão de Estatística que eu não tinha idéia que era capaz de alcançar.

Ao Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza eu agradeço toda generosidade em compartilhar ensinamentos e experiências. Aprendi muito com você! Aproveito para registrar também minha gratidão ao Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez e a todo grupo da Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx) pelo apoio e acolhimento.

Prof. Dr. Pedro Augusto Carvalho Mira e Prof^ª. Dr^ª. Natália Portela Pereira obrigada por valiosas sugestões para a construção do trabalho!

Obrigada ao Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati e às secretárias Débora Santos e Sonia Loureiro pela dedicação ao Programa de Pós-graduação em Saúde da UFJF e pelo apoio aos pós-graduandos. Obrigada também a todos os professores do Programa, pela contribuição em nossa formação acadêmica.

Agradeço à minha família e aos meus amigos, que ajudaram no que foi preciso!

Por fim, agradeço a todas as Funções do Universo que contribuíram para o desfecho satisfatório deste meu empreendimento.

RESUMO

A baixa capacidade funcional está associada a maior morbimortalidade em pacientes que apresentam uma série de doenças crônicas não transmissíveis como doenças pulmonares, cardiovasculares e renais. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é uma medida de capacidade funcional geral de validade já reconhecido e amplamente utilizado em avaliações clínicas. Uma menor distância atingida no TC6M está associada a maior mortalidade de pacientes com cirrose hepática e também naqueles submetidos a transplante hepático. O objetivo deste estudo foi avaliar se o comprometimento do desempenho físico também pode estar associado ao risco de descompensação clínica em pacientes com cirrose, uma hipótese ainda não testada neste grupo de pacientes. Para isso, levantamos o questionamento sobre o TC6M apresentar capacidade preditiva para descompensação clínica da cirrose hepática (surgimento de ascite, icterícia, hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes esofagogástricas ou peritonite bacteriana espontânea) no seguimento de um ano. Trata-se de um estudo prospectivo envolvendo pacientes com cirrose hepática de várias etiologias e que se apresentavam em condições clínicas estáveis no momento de sua inclusão no protocolo. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses após a avaliação funcional pelo TC6M, para identificar a ocorrência de descompensação clínica da cirrose neste período. As diferenças entre os grupos com e sem descompensação clínica foram avaliadas por meio do teste t. A sensibilidade e a especificidade do TC6M foram determinadas por meio da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), da respectiva área sob a curva e seus intervalos de confiança (IC95%). O valor de corte no TC6M que melhor previu surgimento de descompensação clínica da cirrose foi determinado usando o índice de Youden e parâmetros de eficácia. Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida cumulativa em consideração ao ponto de corte do TC6M e, para testar a diferença entre essas curvas, usamos o teste de log-rank. Os participantes apresentaram média de idade de $56,3 \pm 10,5$ anos, 65% eram homens, 65,4% foram classificados como classe A de Child e entre as etiologias da cirrose, predominaram álcool, vírus C e esteatohepatite não-alcoólica. Pela análise da curva ROC, uma DC6M menor que 401,8 metros foi o ponto de corte para prever o aparecimento de descompensação clínica em pacientes com cirrose com uma sensibilidade de 64% e especificidade de 82%. A análise de sobrevida mostrou que os pacientes que percorreram uma distância menor que 401m durante o TC6M tiveram uma taxa de sobrevida livre de descompensação de 30% em comparação com uma taxa de 75% para aqueles que caminharam mais de 401,8 m ($p < 0,01$). Com base nos resultados obtidos, podemos concluir que a DC6M

foi preditiva de descompensação clínica em pacientes com cirrose hepática no período de um ano. Um ponto de corte de 401 metros foi relacionado ao aumento do risco de descompensação clínica em pacientes cirróticos clinicamente estáveis no início do estudo. O TC6M parece ser útil para ser adicionado à avaliação prognóstica de rotina dessa população.

Palavras-chave: Prognóstico. Cirrose hepática. Teste de caminhada. Indicadores de morbimortalidade.

ABSTRACT

Lower functional capacity is associated with higher morbidity and mortality in several patients who have chronic non-communicable diseases such as lung, cardiovascular, and kidney diseases. The 6-minute walk test (6MWT) is a measure of global functional capacity already recognized and widely used in clinical studies. The shorter distance achieved on the 6MWT is associated with higher mortality in patients with liver cirrhosis and also in those in a liver transplant. The aim of the study was to evaluate whether the impairment of this physical performance can also be associated with the risk of clinical decompensation in patients with cirrhosis, a hypothesis not yet tested in these groups of patients. For this, we raised the question about if the 6MWT has a predictive capacity for clinical decompensation of liver cirrhosis (appearance of ascites, jaundice, upper gastrointestinal bleeding secondary to rupture of esophagogastric variceal or spontaneous bacterial peritonitis) after one year. This is a prospective study involving patients with liver cirrhosis of several etiologies in stable clinical conditions at the moment of their inclusion in the protocol. The patients were followed up for 12 months after the baseline functional assessment by the 6MWT, aiming to identify the occurrence of clinical decompensation of cirrhosis in this period. Differences between groups with and without clinical decompensation were assessed using the independent t-test. The sensitivity and specificity of the 6MWT were determined using the ROC curve (Receiver Operating Characteristic), the area under the curve, and its confidence intervals (95% CI). The cut-off value for the 6MWT that best predicted the appearance of clinical decompensation of cirrhosis was determined using the Youden index and parameters of efficacy. Kaplan-Meier curves were performed to assess cumulative survival considering the 6MWT cut-off point and, to test the difference between these curves was used the adapt the log-rank test. The participants had a mean age of 56.3 ± 10.5 years, 65% were men, 65.4% were classified as Child-Pug Class A, and among the etiologies of cirrhosis, alcohol, virus C, and non-alcoholic steatohepatitis were predominated. The ROC curve determined a DC6M less than 401.8 meters as the cut-off point to predict the appearance of clinical decompensation in patients with cirrhosis with a sensitivity of 64% and specificity of 82%. Survival analysis shows that patients who walked less than 401.8 m during the 6MWT had a decompensation-free survival rate of 30% compared to a 75% rate for those who walked more than 401.8 m ($p < 0.01$). These results show that 6MWD was predictive of clinical decompensation in patients with liver cirrhosis within one year of follow-up. A 401.8-meter cut-off point was associated with an increased risk of clinical

decompensation in clinically stable cirrhotic patients at baseline. The 6MWT seems to be useful to be added to the routine prognostic assessment of this population.

Keywords: Prognosis. Liver cirrhosis. Walking test. Morbidity and mortality indicators.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase;
AST	Aspartato aminotransferase
CF	Capacidade funcional
DCTC6M	Distância alcançada no teste de caminhada de seis minutos
ECG	Eletrocardiograma de repouso
IMC	Índice de massa corpórea
JGLD	<i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases</i>
MELD	<i>Model for end-stage liver disease</i>
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i> (Esteatohepatite não alcoólica)
RNI	Relação normatizada internacional
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	FÍGADO E CIRROSE HEPÁTICA	11
1.2	CAPACIDADE FUNCIONAL NO PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA	15
1.3	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS	17
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	20
4	MÉTODOS	21
4.1	PARTICIPANTES E ASPECTOS ÉTICOS.....	21
4.2	PROTOCOLO DO ESTUDO	23
4.3	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	24
4.3.1	Anamnese e exame físico.....	24
4.3.2	Avaliação laboratorial	24
4.3.3	Eletrocardiograma	24
4.3.4	Teste de caminhada de seis minutos	25
4.3.5	Seguimento do paciente por 12 meses	26
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
5	RESULTADOS	28
6	CONCLUSÕES	34
7	ARTIGO: Six- minute walk test as a predictor of clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis	35
7.1	<i>JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE [JGLD] EDITOR DECISION</i>	50
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	56
	APÊNDICE B – Ficha de avaliação individual	58
	APÊNDICE C – Questionário padronizado para seguimento trimestral	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 FÍGADO E CIRROSE HEPÁTICA

O fígado é o maior órgão do corpo humano, formado por uma diversa população celular e executa várias funções vitais. Este órgão é responsável pelo metabolismo e conjugação de vários compostos endógenos, como sais biliares, bilirrubinas e hormônios, além de compostos exógenos, como medicamentos, drogas e toxinas. Também é função hepática a síntese de importantes proteínas plasmáticas como albumina, fatores de coagulação, globulinas, lipoproteínas e aminoácidos. Ele regula o metabolismo energético de carboidratos, lipídios e proteínas; armazena vitaminas lipossolúveis, ferro e ácido fólico; executa função endócrina, ativando vários hormônios e vitaminas; participa da defesa imunológica através das células de Kupffer, que removem do sangue invasores exógenos como microrganismos e toxinas. Por fim, a formação da bile também é uma atribuição hepática, possibilitando a excreção de vários solutos pelo tubo gastrointestinal e a adequada digestão e absorção lipídica (BORON; BOULPAEP, 2016; LONGO; FAUCI, 2010).

Em repouso, este órgão recebe em média 24% do débito cardíaco total, volume de sangue que circula pelo território esplâncnico, e é duplamente irrigado: 20% do fluxo chega pela artéria hepática, ramo do tronco celíaco, e os demais 80% do fluxo chegam pela veia porta, trazendo sangue com nutrientes proveniente de tributárias do tubo gastrointestinal e baço. O sangue flui através dos sinusóides hepáticos, vasos terminais entre os cordões de hepatócitos e revestidos com células endoteliais fenestradas e células de Kupffer, esvazia na veia central e sai do fígado pelas veias hepáticas, atingindo a veia cava inferior (WALSH et al., 2012; WANG et al., 2017).

Em função das inúmeras funções vitais de responsabilidade hepática, a falta de tecnologia médica substitutiva satisfatória em caso de falência do órgão torna a cirrose hepática um problema de saúde de condução extremamente intrincada. Dados do *Global Burden of Disease Study 2017* (IHME, 2018) apontam para uma mortalidade mundial de pessoas vitimadas pela cirrose e suas complicações superior a 1,3 milhões, superando causas como a tuberculose e as neoplasias, com número de mortes próximo a número de mortes relacionado ao diabetes (ROTH et al., 2018). A análise realizada pelo DATASUS em relação ao Brasil, no ano de 2017, constatou o número de 9.308 mortes consequentes da fibrose e cirrose hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A prevalência dessa enfermidade varia em função do território em questão e é provavelmente subestimada, pois os estágios iniciais são assintomáticos e, raramente, diagnosticados. Um estudo europeu estimou a prevalência de cirrose no Reino Unido de 76,3/100.000 pessoas com idade superior a 25 anos enquanto na Dinamarca este valor foi de 132,6 e 70,1/100.000 para homens e mulheres respectivamente (BLACHIER et al., 2013). Em um levantamento nos Estados Unidos, a prevalência foi de 0,27% e mais da metade dos pacientes relataram que sequer tinham conhecimento de apresentarem alguma doença hepática (SCAGLIONE et al., 2015). No Brasil, estima-se que a prevalência atinja cerca de 0,35% da população (CARVALHO et al., 2014). As principais etiologias da fibrose hepática em países desenvolvidos são infecção pelo vírus da hepatite C, uso abusivo de álcool e a esteatohepatite não alcoólica (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). No Brasil, os principais agentes etiológicos da doença hepática ainda são a infecção pelo vírus da hepatite C, o álcool e, em algumas regiões, a hepatite pelo vírus B (APPEL-DA-SILVA et al., 2016; CARVALHO et al., 2014). No mundo, a incidência da lesão hepática por doença hepática gordurosa não-alcoólica, considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, está aumentando e a prevalência da hepatite viral crônica se reduzindo em função das novas e eficazes terapêuticas antivirais (ARAÚJO et al., 2018; BELLENTANI, 2017).

A agressão crônica e prolongada ao parênquima hepático leva a inflamação, necrose e regeneração fibrótica, com formação de nódulos, e subsequente destruição do parênquima hepático normal, colapso das estruturas do fígado e distorção da arquitetura vascular do órgão (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). A cirrose é o estágio final de todas as doenças crônicas do fígado. O desarranjo da estrutura do órgão resulta inicialmente em dano funcional: diminuição da síntese proteica, comprometimento de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes e redução na capacidade de metabolizar componentes potencialmente tóxicos ao organismo (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). A progressão dos distúrbios estruturais e das anormalidades funcionais levam a disfunção endotelial e aumento do tônus vascular hepático resultando em aumento da resistência ao fluxo hepático e elevação progressiva da pressão venosa no sistema porta. Os estudos têm demonstrado que grau de hipertensão porta é fator causal das principais complicações da cirrose hepática e da mortalidade, sendo considerado ainda mais relevante que a própria falência funcional dos hepatócitos (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

A história natural da cirrose hepática é caracterizada por uma fase inicial clinicamente silenciosa, denominada cirrose “compensada”, seguida pela fase de aparecimento dos sinais e

sintomas consequentes da hipertensão portal e/ou da disfunção hepática, denominada “cirrose descompensada”. Na fase compensada, a pressão portal pode estar normal ou abaixo do limiar clinicamente significativo para aparecerem sinais e sintomas, mas à medida que a pressão no sistema porta aumenta, e a doença evolui para a fase descompensada, surgem ascite, hemorragia digestiva secundária à ruptura de varizes esofágicas ou decorrente da gastropatia hipertensiva portal e encefalopatia hepática (D’AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006). Por outro lado, a deterioração da função hepática pode ocasionar o aparecimento de icterícia, coagulopatias e hipoalbuminemia. A sobrevida na cirrose relaciona-se ao aparecimento de descompensação clínica, com mortalidade relacionada ao fígado ocorrendo quase que exclusivamente após evolução do paciente para “cirrose descompensada”. A avaliação da presença e do grau dessas complicações secundárias à hipertensão portal é importante tanto clínica quanto terapêuticamente, uma vez que guardam relação com o prognóstico destes pacientes (GARCIA-TSAO et al., 2017; GINÈS et al., 2010).

A ascite, acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, é a causa mais comum de descompensação na cirrose e, se desenvolve, a partir da hipertensão portal e vasodilatação esplâncnica, as quais estão associadas à ativação homeostática dos fatores vasoconstritores e anti-natriuréticos, com subsequente retenção de sódio e água. Esta descompensação muitas vezes requer tratamento crônico, pode levar à hospitalização e é uma causa direta de peritonite bacteriana espontânea. Já a formação de varizes esofágicas é a primeira consequência clinicamente relevante da hipertensão portal visto que 70% das hemorragias digestivas nesta população é por ruptura de parede do vaso varicoso devido a tensão transmural excessiva. A hemorragia varicosa é uma das complicações mais graves e de maior risco de vida em pacientes com cirrose e constitui o segundo evento descompensador mais frequente após a ascite (ANGELI et al., 2018; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

Os sinais e sintomas relacionados ao comprometimento funcional do fígado, estão relacionados a redução de síntese, excreção e metabolização e da função imunológica e regulatória de hepatócitos, células de Kupffer, células endoteliais sinusoidais, células biliares e células estreladas hepáticas. A capacidade sintética prejudicada dos hepáticos leva à coagulopatia, a hipoalbuminemia (baixo nível de albumina circulante) e à icterícia (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). A icterícia é definida como a coloração amarelada da pele, escleras e mucosas, e decorre da deposição de bilirrubina. É um sinal clínico que reflete o

desequilíbrio entre a produção e o clareamento de pigmento biliar pelo fígado, refletindo a perda da função hepatocelular na cirrose (MARTINELLI, 2004; PORTO et al., 2015).

Uma vez deflagrada descompensação clínica, a cirrose caminha de forma nefasta para a necessidade de transplante hepático ou para o óbito (D'AMICO, 2014), entretanto com peculiaridades próprias de cada apresentação clínica. D'Amico e cols. (2006) propuseram uma classificação prognóstica envolvendo a mortalidade de cada apresentação clínica associada a presença ou não de varizes esofágicas (a expressão clínica mais evidente da hipertensão porta). Neste estudo, pacientes compensados e sem varizes de esôfago tiveram uma mortalidade de 1% ao ano; pacientes compensados com varizes, descompensado com ascite e descompensado com sangramento gastrointestinal apresentam taxas de mortalidade anual de 3,4%, 20% e 57%, respectivamente (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006). Outra peculiaridade do paciente cirrótico é que, embora a sobrevida varie após a ocorrência da primeira descompensação, a literatura já aponta para uma maior mortalidade por uma descompensação aguda (cuja taxa varia com o grau de comprometimento sistêmico) naqueles indivíduos que descompensam pela primeira vez do que aqueles que estão no segundo episódio de descompensação (MOREAU et al., 2013). Neste trabalho, a mortalidade esteve relacionada à intensidade da resposta inflamatória sistêmica, levantando a hipótese de que pacientes que superaram o primeiro episódio de descompensação apresentam uma maior tolerância a estes efeitos inflamatórios subsequentes.

O hepatopata crônico apresenta, em consequência das complicações da hipertensão portal e da disfunção hepática, uma deterioração progressiva do seu quadro clínico. Duas classificações para estadiamento das doenças hepáticas são amplamente conhecidas e utilizadas na prática clínica: a classificação prognóstica de Child (PUGH et al., 1973) e a escala de gravidade MELD (do inglês *Model for End-Stage Live Disease*) (KAMATH et al., 2001). A classificação de Child é um sistema de pontuação para a avaliação do prognóstico da doença que leva em conta níveis de albumina e bilirrubina séricas, presença de ascite e encefalopatia e o valor do RNI. A escala MELD envolve o cálculo, através de fórmula, que utiliza os valores séricos de bilirrubina e creatinina e o valor do RNI para prever sobrevida, sendo utilizado para priorizar a alocação dos pacientes na fila de transplante hepático. A hiponatremia, posteriormente, foi associada à maior mortalidade e um novo score incorporou o sódio à fórmula do MELD na tentativa de melhorar o valor preditivo de mortalidade em pacientes listados para transplante hepático (BIGGINS et al., 2005), entretanto, no Brasil esta mudança

não foi sistematicamente implementada pelo Ministério da Saúde, até agosto de 2019 (DE FREITAS et al., 2019).

Pela escala de Child, os pacientes transitam em 3 classes de evolução da doença (A, B e C), relacionadas com probabilidade de sobrevida em um e dois anos. Pacientes da classe A de Child apresentam chance de 100% de sobrevida em um ano e 85% em dois anos. Pacientes da classe B de Child apresentam chance de 81% de sobrevida em um ano e 57% em dois anos. Já pacientes classe C de Child apresentam chance de 45% de sobrevida em um ano e 35% em dois anos (PUGH et al., 1973). Para conceituação de hepatopatia grave, se aceita, atualmente, o valor do MELD igual ou maior que 15 (MERION, 2004). Entretanto no Brasil para o paciente ser incluído em lista de espera para transplante hepático o MELD mínimo adotado é de 11 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

É notório que a fibrose do fígado, levando a insuficiência hepática crônica, compromete várias funções do corpo e desencadeia uma síndrome de falência de múltiplos órgãos (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014), portanto, evoca-se que entre os vários prejuízos para vitalidade plena do indivíduo acometido pela cirrose está a redução da capacidade funcional (CF). Várias consequências da falência hepática afetam negativamente este atributo: sedentarismo, desnutrição, hipoproteïnemia, hipermetabolismo, estado inflamatório e baixos níveis de testosterona (DUARTE-ROJO et al., 2018). Seguindo a linha de décadas de estudos que relacionam baixa CF com maior morbimortalidade por todas as causas e na presença de várias doenças crônicas (FARRELL et al., 2020), estudos desenvolvidos em doentes de cirrose hepática começam a apontar para uma relação direta entre a CF e a sobrevida destes indivíduos (ALAMERI, 2007; PEREIRA et al., 2016).

1.2 CAPACIDADE FUNCIONAL NO PACIENTE COM CIRROSE HEPÁTICA

A CF está diretamente relacionada à função integrada de vários sistemas do corpo e, portanto, pode ser considerada refletir a saúde global do indivíduo. A relevância do tema, documentada por inúmeros estudos científicos que atestam a importância do condicionamento físico para a saúde, foi resumida pela American Heart Association em uma declaração científica sugerindo a inclusão desta variável biológica como um sinal vital clínico (ROSS et al., 2016). A cirrose provoca perturbações extra-hepáticas que recaem sobre coração, pulmões, rins, sistema imunológico e outros sistemas orgânicos. Em indivíduos com cirrose, uma tolerância

reduzida ao exercício relaciona-se à diminuição da capacidade aeróbia e está diretamente associada ao comprometimento da função hepática (DHARANCY et al., 200). Essa redução da CF é, sem dúvida, multifatorial e envolve vários mecanismos, dentre eles: estado hiperdinâmico circulatório (MØLLER; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001), síndrome hepatopulmonar (FAUSTINI-PEREIRA et al., 2015), descondicionamento físico e sarcopenia (DUARTE-ROJO et al., 2018).

A síndrome hepatopulmonar é uma complicação envolvendo a vascularização pulmonar de cirróticos, na ausência de doença cardiopulmonar, que resulta em hipoxemia ($\text{SaO}_2 < 70$ mmHg) e aumento do gradiente alvéolo-arterial (> 15 mmHg) em ar ambiente. Dilatações vasculares intrapulmonares induzem as anormalidades na oxigenação destes pacientes em uma frequência de 5% - 50% de acordo com o tipo de população, a etiologia, a geografia da região etc. (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Essas condições provocam redução na força muscular, na capacidade de exercício e na funcionalidade da população afetada (FAUSTINI-PEREIRA et al., 2015).

A associação da disfunção hepatocelular com a hipertensão portal causa um aumento de substâncias vasodilatadoras circulantes, pela redução da degradação e desvio porto-sistêmico, e provoca uma síndrome circulatória hiperkinética com diminuição do volume sanguíneo central, aumento da frequência cardíaca e aumento do débito cardíaco. A síndrome hiperdinâmica acaba por deteriorar função de pulmões e coração. Sistemas vasoativos são ativados devido à vasodilatação sistêmica e esplâncnica e provocam vasoconstrição renal, com risco também de deterioração deste órgão. Frente ao exposto, é razoável relacionar o comprometimento da CF nestes pacientes aos distúrbios hemodinâmicos e homeostáticos (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014).

A perda de massa muscular esquelética, acompanhada de fraqueza e baixa capacidade funcional, recebe a denominação de sarcopenia e é um achado frequente em pacientes com cirrose hepática (EBADI; MONTANO-LOZA, 2018), afetando negativamente a sobrevida e a qualidade de vida (SINCLAIR et al., 2016). Certamente a sarcopenia do hepatopata é multifatorial, resultante da combinação de ingestão alimentar deficiente, má-absorção, metabolismo prejudicado dos nutrientes e estado pró-inflamatório e baixo nível de atividade física (DUARTE-ROJO et al., 2018). Outro ponto importante a declarar em relação a essa característica é que sua associação com desfecho adverso é independente da gravidade da doença hepática (KIM; JANG, 2015).

Pacientes cirrótico apresentam comprometimento da CF, em relação aos pares saudáveis, demonstrado tanto pelo padrão ouro, que é o teste cardiopulmonar de exercício, quanto pelo Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M), já validado para testar esta população (ALAMERI, 2007). Um estudo avaliando CF através do teste cardiopulmonar de exercício em candidatos a transplante hepático mostrou um comprometimento importante no pico do consumo de oxigênio (< 60% do valor previsto) em 54% dos pacientes e, além disso, o pico de consumo de oxigênio foi preditivo de sobrevida em 1 ano na lista de espera para o transplante (65% se gravemente comprometido versus 96% se não; $P= 0,003$), mesmo em pacientes com um MELD > 17 (DHARANCY et al., 2008). Em outro estudo, a distância no TC6M foi significativamente reduzida em comparação com os valores de referência em adultos saudáveis e uma distância < 250 m no TC6M foi associada à mortalidade significativamente maior na população testada. Cada redução de 100 metros em desempenho previu um aumento de duas vezes na mortalidade (CAREY et al., 2010). Esses resultados são consistentes com os de um estudo prévio que constatou o desempenho ruim em exercícios submáximos por indivíduos com cirrose avançada (CAMPILLO et al., 1990).

Embora vários estudos com pacientes cirróticos mostrem associação entre menor CF e maior taxa de mortalidade, até o momento, não encontramos na literatura trabalhos buscando correlacionar este comprometimento com surgimento de descompensação clínica da cirrose. Como visto anteriormente, devido a alta carga imposta pela descompensação, um evento descompensador é usado como marcador de prognóstico e para orientar a condução terapêutica subsequente (NICE, 2016). Diante de um curso clínico altamente variável, a identificação de preditores de descompensação factíveis de aplicação na prática clínica torna-se relevante no manejo de pacientes com cirrose (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2019). Sob esta perspectiva, a avaliação da capacidade funcional destes pacientes e sua possível relação com a probabilidade de desenvolver descompensação clínica a curto e médio prazo da doença nos despertou para realização deste trabalho.

1.3 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E CAPACIDADE FUNCIONAL

O TC6M é uma medida de capacidade funcional amplamente utilizada para avaliar o estado clínico de várias doenças crônicas não transmissíveis como as cardiopulmonares (CAHALIN et al., 1996; PINTO-PLATA et al., 2004) e as renais (PADILLA et al., 2008). O teste também já vem sendo aplicado e conhecido para identificar risco de mortalidade na cirrose e em candidatos a transplante de fígado (ALAMERI, 2007; CAREY et al., 2010). Mais

recentemente, o comprometimento dos valores alcançados no TC6M tem sido associado à síndrome hepatopulmonar (FAUSTINI-PEREIRA et al., 2015; PEREIRA et al., 2016). Dados da literatura apontam que pacientes cirróticos apresentam redução significativa na DCT6 em relação à indivíduos saudáveis, e o resultado tende a ser pior com a evolução da doença (ALAMERI, 2007).

Além de estar bem estabelecido como o teste de campo mais comumente usado para avaliar a CF em uma ampla variedade de pacientes (DU et al., 2017; KUBO et al., 2018), o TC6M tem como vantagens ser um teste de baixa complexidade técnica e de baixo custo (ATS, 2002). Uma revisão clássica dos testes funcionais de caminhada concluiu que o TC6 é mais reflexivo das atividades da vida diária que outros testes de caminhada (SOLWAY et al., 2001). Tais características legitimam a possibilidade de razoável contribuição do teste para a prática clínica da hepatologia. Subsídios da literatura oferecem uma nova possibilidade para avaliação não invasiva dos pacientes com fibrose hepática, evocando a importante implicação clínica prognóstica da mensuração da CF desta população (WILLIAMS et al., 2019).

Embora o TC6M não permita uma avaliação direta de todos os sistemas envolvidos no desempenho do exercício, como o faz o teste cardiopulmonar máximo, o mesmo já demonstrou ser de boa confiabilidade na avaliação da capacidade funcional de hepatopatas (ALAMERI, 2007; PEREIRA et al., 2016). Em síntese, trata-se um teste de administração factível, reprodutível, de baixo custo operacional, submáximo, dinâmico, bem tolerado pela maioria dos pacientes, limitado por tempo e que reflete a capacidade para as atividades da vida diária, as quais são, na sua maioria, realizadas em níveis submáximos de esforço (SOLWAY et al., 2001).

2 JUSTIFICATIVA

A descompensação clínica (aparecimento dos sinais e sintomas consequentes da hipertensão portal e/ou da disfunção hepática) é um marco em pacientes com cirrose, pois descortina uma nova fase caracterizada por uma queda drástica na taxa de sobrevida no período de dois anos (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006). As características clínicas da cirrose incluem períodos progressivos de descompensação e redução da capacidade de exercício. Embora a redução progressiva da função hepática e da capacidade de exercício seja habitual, pode haver variação considerável na taxa de progressão da doença entre os pacientes. Além disso, as mudanças longitudinais podem ser discrepantes entre as várias medidas usadas para avaliar o estado clínico, uma vez que períodos de estabilidade transitória em um marcador podem estar associados a um declínio significativo em outros e vice-versa (RATIB et al., 2014). Diante de um curso clínico altamente variável, a identificação de preditores de descompensação clínica que são confiáveis e factíveis na prática clínica é oportuna e tem implicações clínicas importantes para o manejo de pacientes com cirrose (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2019). Nessa perspectiva, nos parece razoável testar a validade preditiva do TC6M como ferramenta que possa prever o agravamento da doença hepática crônica.

3 OBJETIVOS

- 1- Avaliar a sensibilidade e especificidade do TC6M para prever o surgimento de descompensação clínica da cirrose (desfecho) no seguimento de um ano, através dos seguintes indicadores: aparecimento de ascite, hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes esofagogástricas, icterícia ou peritonite bacteriana espontânea.
- 2- Avaliar a capacidade do TC6M para prever a necessidade de hospitalização por descompensação clínica da cirrose durante o seguimento de um ano.
- 3- Determinar o valor de corte na distância percorrida no TC6M para prever risco aumentado de descompensação clínica da cirrose no seguimento de um ano.

4 MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo que envolveu pacientes adultos e de ambos os sexos com diagnóstico de cirrose hepática e em acompanhamento no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS / UFJF). Neste ambulatório, que assiste pacientes hepatopatas crônicos, buscamos os pacientes que seriam elegíveis para o estudo: indivíduos com diagnóstico estabelecido de cirrose hepática por critérios clínico-laboratoriais, exames de imagem e/ou biópsia hepática conforme o protocolo do Serviço de Gastroenterologia HU-CAS / UFJF que se encontravam clinicamente estáveis em relação à doença. O intuito da pesquisa foi relacionar a capacidade funcional destes indivíduos com o surgimento das descompensações clínicas da doença (surgimento de ascite, icterícia, hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes esofagogástricas ou peritonite bacteriana espontânea) e com a necessidade de hospitalização por descompensação clínica da cirrose. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da UFJF sob o parecer 2.458.177 e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Os participantes foram avaliados em cinco momentos. O primeiro momento, chamado de avaliação inicial, compreendeu: apresentação e assinatura do TCLE, realização de avaliação clínica geral e direcionada para a capacidade de realização do TC6M, realização de eletrocardiograma convencional de repouso (ECG) e a avaliação da capacidade funcional através do TC6M. Foi realizada consulta ao prontuário para verificar resultado de exames laboratoriais, a classificação prognóstica de Child (PUGH et al., 1973) e a escala de gravidade MELD (KAMATH et al., 2001). Os exames laboratoriais, além de corroborarem o estadiamento da doença pelas escalas de Child e MELD, foram importantes para afastar condições que levariam à “não inclusão” no protocolo, como anemia intensa ou co-infecção pelo HIV, que serão detalhadas mais adiante.

Os quatro momentos seguintes de avaliação foram quatro contatos telefônicos, um contato a cada 3 meses, durante um ano, utilizando um inventário estruturado para colher informações sobre as condições gerais de saúde e sobre o surgimento de icterícia, ascite, hemorragia digestiva ou outra descompensação clínica que tenha sido diagnosticada durante este período (questionamos ida ao hospital, consultas médicas e internação).

Os critérios de inclusão dos indivíduos no estudo foram: ter recebido o diagnóstico definitivo de cirrose hepática (independentemente da etiologia), ser adulto entre 18 e 80 anos (independentemente do sexo) e fornecer o consentimento para o estudo. Os critérios de exclusão foram: apresentar cirrose hepática descompensada no momento da inclusão, co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, não completar todo protocolo da avaliação inicial da pesquisa (avaliação clínica, ECG e TC6M), presença de outra doença subjacente grave concomitante com a cirrose e falta de condição clínica para realização do TC6M, tais como: anemia grave; limitação osteomuscular; doença cardiopulmonar aguda ou limitante para o esforço ou déficit neurológico que incapacitasse para o teste.

A seleção dos voluntários envolveu a abordagem consecutiva de pacientes adultos, após consulta ambulatorial periódica de rotina, entre os meses de janeiro a dezembro de 2018, convidando-os a participar do estudo (amostragem por conveniência). Entre 102 indivíduos abordados, o total de 64 se voluntariou e realizou a avaliação clínica inicial para o posterior seguimento trimestral durante um ano. Destes voluntários iniciais, nove foram excluídos após o primeiro momento da avaliação: cinco desistiram de completar o protocolo inicial de avaliação e quatro não apresentaram condição clínica para realização do TC6M (dois por limitação osteomuscular e dois por alteração cardiológica). Um total de 55 pacientes completou a avaliação inicial e foi encaminhado para o seguimento de 12 meses (Figura 1).

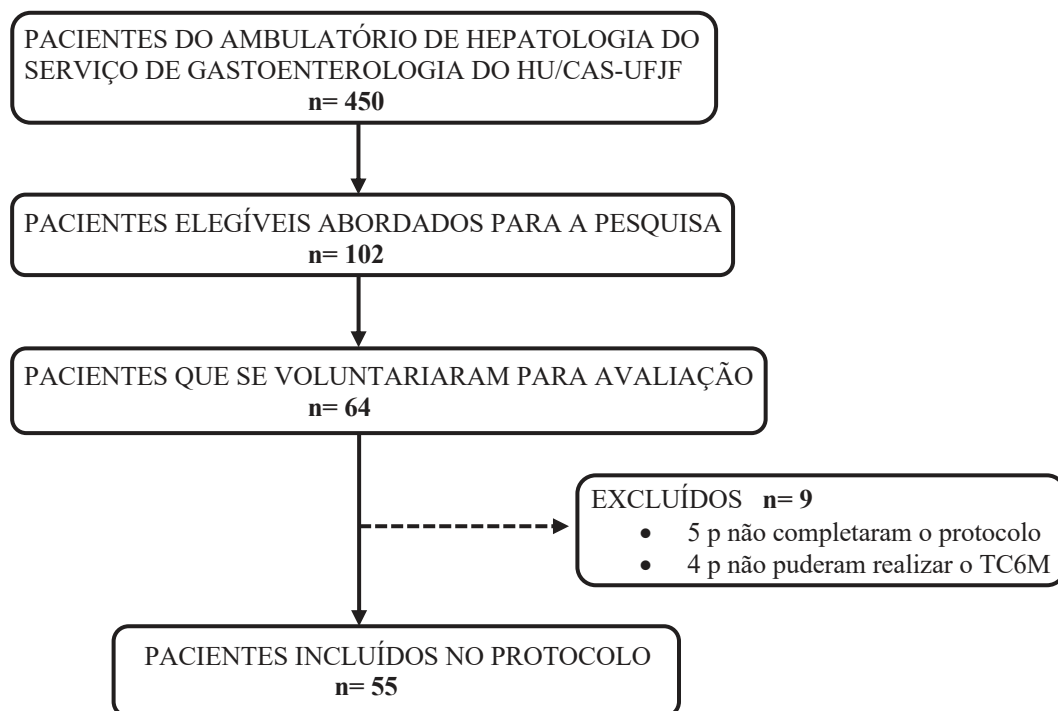


Figura 1. Seleção da amostra

4.2 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os dados do estudo foram coletados no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia, instalado no Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS-EBSERH/UFJF). Uma síntese protocolo do estudo encontra-se demonstrada na Figura 2.

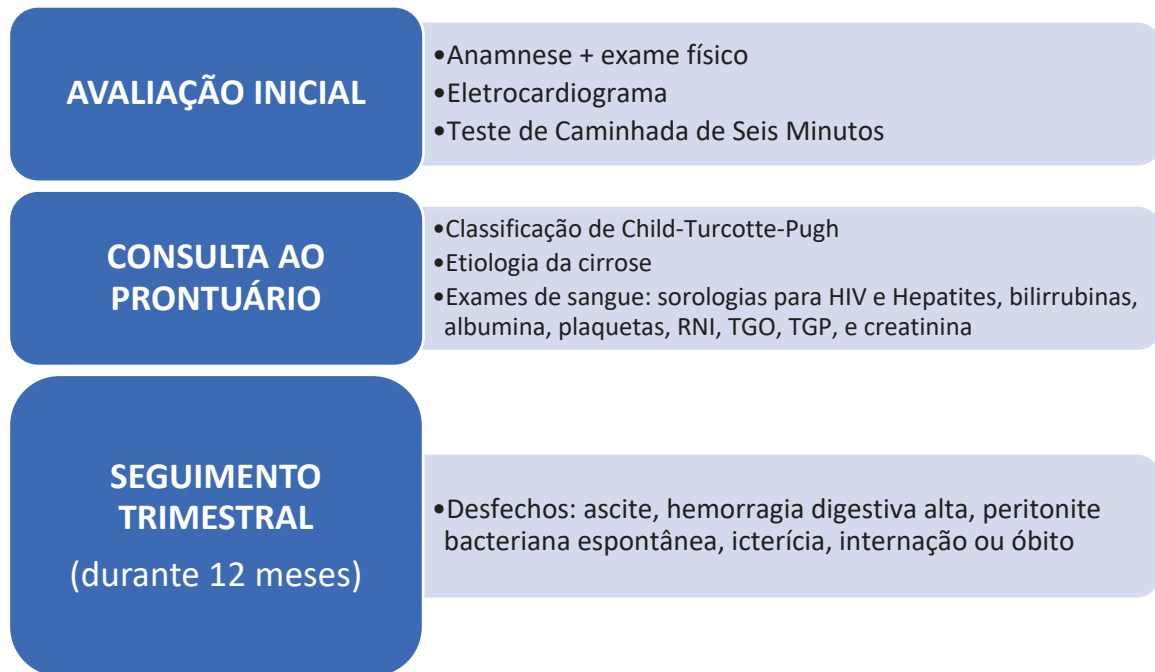


Figura 2. Síntese do protocolo do estudo

A avaliação inicial foi constituída de anamnese, exame físico, ECG e o TC6M. Consecutivamente, foi realizada uma consulta ao prontuário do paciente com registro do estágio da doença (classificação de Child e MELD) e dos resultados dos seguintes exames laboratoriais: sorologias para HIV e hepatites, bilirrubinas, albumina, plaquetas, RNI, TGO, TGP, FA, GGT e creatinina. A ficha individual padrão da avaliação inicial pode ser vista no APÊNDICE B.

Durante o ano que se seguiu a essa avaliação inicial, a cada 3 meses, foi realizado um contato telefônico no qual o paciente ou seu acompanhante (já indicado pelo próprio paciente no dia da avaliação inicial) eram indagados a respeito das condições de saúde do paciente nos últimos 3 meses, conforme um questionário padrão elaborado para a pesquisa (APÊNDICE C). De maneira preliminar, abordava-se o estado geral do paciente e se o mesmo apresentou algum sinal ou sintoma de qualquer doença no período. Em seguida, questionava-se objetivamente sobre a ocorrência de descompensação clínica da cirrose rastreada pelo estudo, ou seja, o surgimento de qualquer um dos seguintes sinais/sintomas: ascite, hemorragia digestiva alta,

icterícia ou dados sugestivos de peritonite bacteriana espontânea. Ainda buscava-se saber se houve necessidade de hospitalização do paciente neste período. Nos casos nos quais o paciente foi a óbito tivemos esta informação no início do telefonema, por quem atendeu à ligação, ao solicitar falar com o paciente.

4.3 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

4.3.1 Anamnese e exame físico

Os pacientes foram submetidos a avaliação médica, com anamnese e exame físico, e particular atenção foi dada para a condição clínica do paciente para realizar o TC6M. Na avaliação clínica, considerando a hepatopatia, verificamos sinais de descompensação da doença hepática: icterícia, ascite, sinais de encefalopatia (*flapping*, bradipsiquismo, dificuldade cognitiva, sonolência ou agitação). As condições osteomusculares foram consideradas porque poderiam limitar, *per si*, o desempenho no TC6M, assim como a presença de doença cardiopulmonar descompensada. Neste momento foram avaliados e registrados os dados antropométricos.

Também foram questionados e confirmados pela consulta no prontuário os dados específicos em relação à doença: etiologia, tempo de evolução e classificação de Child e o MELD no momento de inclusão no protocolo.

4.3.2 Avaliação laboratorial

É rotina do Ambulatório de Hepatologia do HU-CAS / UFJF realizar, periodicamente, coletas de sangue para análise de albumina, bilirrubina total e frações, RNI, transaminases, plaquetas, creatinina, sorologia para HIV e hepatites em seus pacientes. Estes resultados foram coletados dos prontuários e serviram para confirmar a classificação pelos escores de Child e MELD e para afastar critérios de exclusão determinados pelo protocolo.

O intervalo máximo entre a última realização destes exames e a avaliação inicial desta pesquisa foi de 3 meses.

4.3.3 Eletrocardiograma

Após a avaliação clínica e precedendo o TC6M foi realizado eletrocardiograma convencional de 12 derivações com objetivo de afastar arritmias e sobrecargas de câmaras cardíacas que pudessem indicar alteração cardiopulmonar subjacente não diagnosticada clinicamente. Identificar tais situações excluiria o paciente do estudo.

Foi utilizado o aparelho de eletrocardiograma (Figura 3) da marca Ecafix®, modelo ECG 12S, configurado no modo automático e registrado um eletrocardiograma convencional de repouso com 12 derivações.



Figura 3. Eletrocardiograma

4.3.4 Teste de caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* e, antes da realização do teste, os pacientes tiveram um período de 10 minutos sentados em repouso (ATS, 2002) (Figura 4). Os pacientes caminharam num longo corredor plano com marcações delimitado um espaço de 30 metros e com contínua monitorização da saturação de pulso de oxigênio pela oximetria de pulso, da frequência cardíaca por cardiófrequencímetro e de sintomas limitantes ao exercício. Foram registrados em repouso, imediatamente após o teste e após o primeiro minuto de recuperação os valores de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio, assim como o grau de dispnéia e fadiga dos MMII pela Escala de Borg (BORG, 1998).

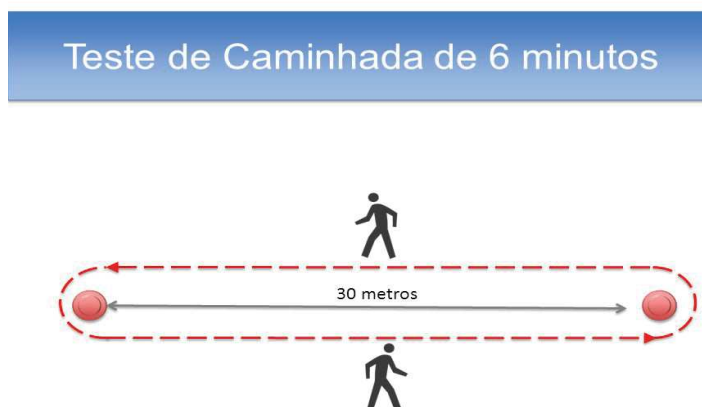


Figura 4. ATS Guidelines. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 111-7

Durante o teste os indivíduos foram orientados a caminhar rápido do início ao final dos 30 metros (entre as marcações), sem correr, enquanto tentavam cobrir a maior distância possível em seis minutos. Foram dadas instruções padronizadas antes do início do teste e *feedback* verbal a cada minuto também recomendados pelas diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS, 2002). Era permitido aos pacientes parar para descansar durante o teste, se necessário, e retomar a caminhada assim que se sentissem capazes. Eles também foram instruídos a interromper a caminhada na presença de desconforto físico ou dispneia intolerável, dor torácica, cãibras ou diaforese. No final do teste, a distância percorrida em metros foi apurada. Embora a diretriz não recomende formalmente, teste foi realizado duas vezes por cada voluntário, e optamos por reproduzir a recomendação de 10 minutos sentados em repouso antes de iniciar o teste (ATS, 2002). Este tempo de 10 minutos foi suficiente para que nossos pacientes retornassem às condições físicas e clínicas basais nas quais se encontravam antes do primeiro teste. Foi considerado para análise o teste que atingiu o maior valor da distância alcançada nos seis minutos (Figura 5).



Figura 5. Realização do TC6M

4.3.5 Seguimento do paciente por 12 meses

As informações de acompanhamento sobre a ocorrência de descompensação clínica ou hospitalização (e, eventualmente, óbito) foram coletadas pelos assistentes de pesquisa por meio de ligações telefônicas trimestrais para os participantes ou seus familiares.

O telefonema era conduzido de acordo com questionário previamente idealizado e que consta entre os apêndices (APÊNDICE C).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade dos dados numéricos e sua cedasticidade (homogeneidade de variâncias) foi avaliada pelo teste de Levene. Foi realizada uma análise descritiva na qual as variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como frequência ou porcentagem. Quando pertinente, foi calculado o tamanho do efeito para as diferenças de médias entre variáveis numéricas. As diferenças entre os grupos - na presença ou ausência de descompensação clínica ao longo do período de acompanhamento de 12 meses - foram avaliadas por meio do teste t de amostras independentes. As possíveis associações entre as variáveis categóricas e o desfecho (presença ou ausência de descompensação) foram verificadas por meio do teste do qui-quadrado. A sensibilidade e a especificidade do TC6M foram determinadas por meio da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), da respectiva área sob a curva e seus intervalos de confiança (IC95%). O valor de corte do TC6M que melhor previu a presença ou ausência de descompensação foi determinado usando o índice de Youden (SILVA; BORGES, 2016) e parâmetros de eficácia (CASTANHO et al., 2004). Para ilustrar as diferenças na ocorrência de descompensação clínica ao longo do tempo, as curvas de Kaplan-Meier foram construídas para sobrevida cumulativa em consideração ao ponto de corte do TC6M encontrado na curva ROC. Para testar a diferença entre essas curvas, usamos o teste de log-rank.

Para avaliar o efeito conjunto das variáveis como gênero, idade, IMC, distância percorrida no TC6M, Child e MELD sobre a variável de desfecho (descompensação clínica) fizemos um modelo de regressão logística binária, no qual a descompensação clínica foi a variável dependente. O ajuste do modelo de regressão foi avaliado pela área sob a curva ROC da regressão e pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Todos os testes foram bicaudais e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados usando o aplicativo SPSS versão 26.0, exceto a regressão logística, que foi modelada por meio do aplicativo MedCalc versão 14.8. Os gráficos foram construídos usando o programa GraphPad Prism versão 8.

5 RESULTADOS

Foram analisados, no estudo, 55 pacientes cirróticos (65% homens) e as principais etiologias, nesta amostra, foram álcool, vírus C e esteatohepatite não-alcóolica. Em três pacientes não foi identificada a causa para a doença e as outras causas menos frequentes foram: colangite esclerosante primária, síndrome de Budd Chiari, hepatite autoimune, doença de Wilson e cirrose biliar primária. A maioria dos doentes da amostra pertencia, no momento da inclusão, à classe A do escore de Child. Pacientes com pontuação MELD \geq 11, valor correspondente ao ponto de corte para inclusão na lista de espera para transplante hepático (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), corresponderam a 49,1% da amostra. A descrição das características clínicas e antropométricas está sintetizada na Tabela 1.

TABELA 1: Características clínicas e antropométricas da população.

Variáveis	n = 55 pacientes
Sexo (M/F)	36 / 19
Idade (anos)	56,3 \pm 10,5
IMC	28,6 \pm 5,5
Etiologias da cirrose	
Álcool	20 (36,4%)
Vírus C	13 (23,6%)
NASH	11 (20%)
Outras	8 (14,5%)
Indeterminada	3 (5,5%)
Bilirrubina total (mg/dL)	1,7 \pm 1,4
AST (U/L)	49.9 \pm 30.3
ALT (U/L)	39.4 \pm 27.0
Albumina (g/dL)	3,6 \pm 0,6
RNI	1,3 \pm 0,4
Plaquetas (mm ³)	93.583 \pm 44.292
Creatinina (mg/dL)	0,9 \pm 0,6
Child (A/B)	36 (65,4%) / 19 (34,6%)
MELD < 11	28 (49,9%)

Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão e frequência (%). IMC, índice de massa corpórea; NASH, esteatohepatite não-alcóolica; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; RNI, relação normatizada internacional.

A distância média percorrida no TC6M pelos 55 pacientes avaliados foi de $434,04 \pm 105,08$ m. Houve diferença significativa da distância caminhada ($p < 0,01$) entre o grupo sem descompensação clínica da cirrose (33 pacientes) e o grupo com descompensação clínica da cirrose (22 pacientes) durante o seguimento de 12 meses. Houve um predomínio de pacientes da classe B de Child no grupo com descompensação clínica em relação ao grupo que não apresentou descompensação. Os dois grupos apresentaram pacientes com $\text{MELD} \geq 11$, mas sem diferença significativa entre os grupos. Durante o período de acompanhamento, cinco pacientes foram a óbito. A Tabela 2 apresenta a comparação entre os grupos com e sem descompensação clínica da cirrose.

TABELA 2: Distância caminhada no TC6M e características antropométricas e clínicas dos grupos sem e com descompensação clínica da cirrose durante o acompanhamento de 12 meses.

Variáveis	Grupo sem descompensação n= 33 (60%)	Grupo com descompensação n= 22 (40%)	Valor-p	Tamanho do efeito (d de Cohen)
Distância no TC6M	470,94 \pm 76,17	378,69 \pm 19,18	< 0,01*	1,55
Sexo (M/F)	20 / 13	16 / 6	0,35	
Idade (anos)	55,2 \pm 7,8	57,9 \pm 13,7	0,36	0,26
IMC	29,4 \pm 6,0	27,3 \pm 4,5	0,16	0,39
Etiologia da cirrose			0,03**	
Álcool	8 (24,2%)	12 (54,5%)	-	-
Vírus C	11 (33,3%)	2 (9,1%)	-	-
NASH	5 (15,2%)	6 (27,3%)	-	-
Outras	6 (18,2%)	2 (9,1%)	-	-
Indeterminada	3 (9,1%)	0	-	-
Child (A/B)	26 / 7	10 / 12	0,01*	-
MELD \geq 11	15 (45,4%)	12 (54,5%)	0,59	

TC6M: teste de caminhada de seis minutos; IMC, índice de massa corpórea; NASH, esteatohepatite não-alcóolica. (*) $p < 0,05$. (**) Qui-quadrado de etiologia vs desfecho.

A icterícia foi registrada em 6 pacientes, sangramento de varizes esofágicas em 5, ascite em 4 e peritonite bacteriana espontânea em 2 pacientes durante o seguimento de um ano. Também neste período de um ano de acompanhamento, 7 pacientes foram hospitalizados. Os

participantes internados por descompensação da cirrose tiveram desempenho significativamente inferior no TC6M ($328,2 \pm 77,3$ m) em comparação aos que não foram internados ($418,8 \pm 95,6$ m; $p = 0,03$). Deve ser apontado que o número total de óbitos no período ($n = 5$) foi, felizmente, muito limitado. Desta forma, uma análise com poder estatístico robusto, no que se refere a uma possível relação entre a DCT6 e a ocorrência de morte durante o seguimento, não seria confiável, do ponto de vista metodológico. Registra-se ainda que 7 pacientes apresentaram mais de um tipo de descompensação no seguimento e o óbito foi o primeiro evento em 3 pacientes.

Os resultados obtidos pela análise da curva ROC foram os seguintes: área sob a curva igual a 0,75 (IC95%: 0,61 a 0,88) e ponto de corte para DTC6 de 401,8 m com sensibilidade = 64% e especificidade = 82%. Para este valor de ponto de corte o índice de Youden [(sensibilidade + especificidade) - 1] foi de 0,45 e eficiência (média aritmética de especificidade e sensibilidade) de 73 (Figura 6).

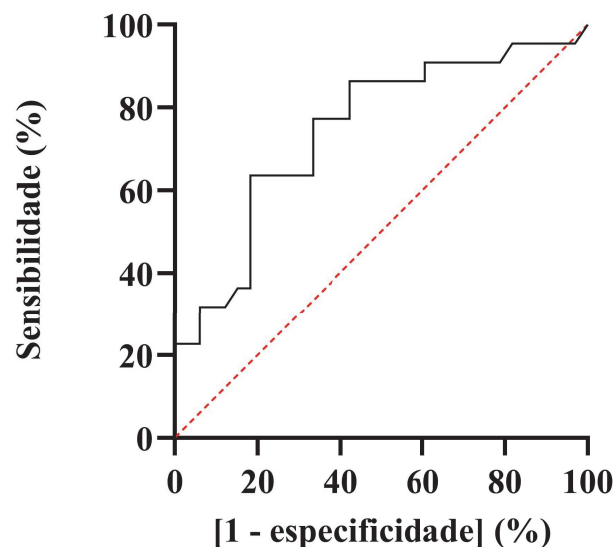


Figura 6 - Curva ROC do ponto de corte no TC6M para discriminar pacientes com presença ou ausência de descompensação de cirrose hepática em um ano de acompanhamento. O ponto de corte foi 401,8 m; sensibilidade = 64%; especificidade = 82%; área sob a curva ROC = 0,75 metros (IC 95%: 0,61 a 0,88).

Por fim, foi utilizada a comparação das curvas de Kaplan-Meier de pacientes que caminharam mais que 401,8 m e de pacientes que caminharam menos que este valor no TC6M a fim de verificar se houve distribuição diferente para indivíduos com resultado acima e abaixo deste ponto de corte. O teste de Log-Rank mostrou que o grupo que caminhou menos que 401,8

m apresentou maior número de descompensação clínica no seguimento de um ano do que aquele que caminhou acima deste valor ($p < 0,01$), sugerindo que há influência da distância atingida no TC6M na probabilidade de descompensação clínica em um ano (Figura 7).

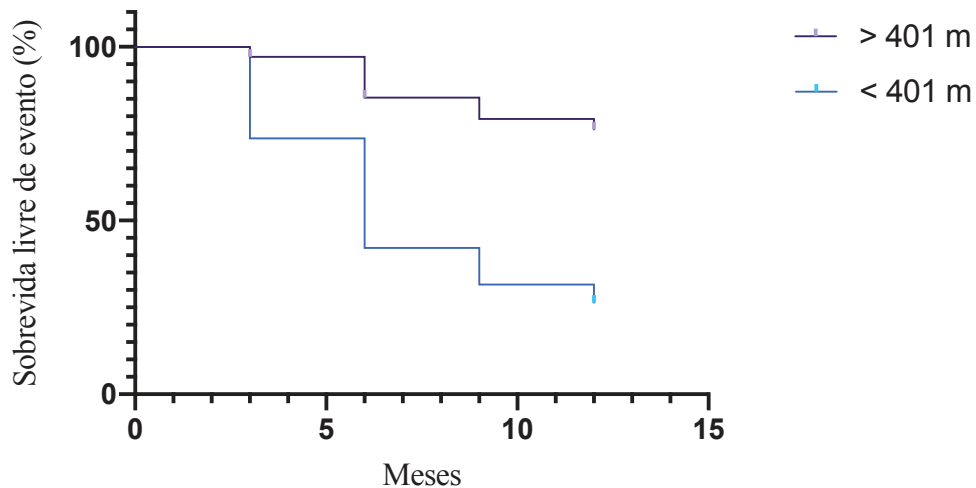


Figura 7 – Participantes que caminharam < 401 m durante TC6M tiveram uma taxa de sobrevivência livre de descompensação de 30% em comparação com 75% para aqueles que caminharam > 401 m ($p < 0,001$), IC 95%: 4,16 a 7,84.

Cabe ainda ressaltar que se utilizou do software PASS, versão 11, para avaliar o tamanho da amostra necessária para realizar a análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Usando um teste z bilateral a um nível de significância de 0,05, uma amostra de 30 pacientes do grupo com descompensação e 20 pacientes do grupo sem descompensação atingiu 99% de poder para detectar uma diferença de 0,30 entre uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,50 na hipótese nula e AUC de 0,80 na hipótese alternativa. Os dados consistiam em respostas contínuas. A AUC é calculada entre taxas de falsos positivos de 0 e 1. Além disso, um tamanho de amostra total de 50 (dividido igualmente entre os dois grupos), ou 25 eventos, atinge 100% de poder para detectar uma taxa de risco de 1,7937 quando as proporções de sobreviventes em cada grupo são de 0,60 e 0,40, usando um teste de log rank bilateral (HINTZE, 2011).

Uma vez que constatamos uma maior prevalência de pacientes da classe B de Child no grupo com descompensação clínica, realizou-se uma análise da amostra em função do estadiamento da cirrose pela classificação prognóstica de Child e pudemos confirmar que não

houve diferença significativa na distância caminhada no TC6M entre os pacientes da classe A e B de Child (Tabela 3).

TABELA 3: Características clínicas da população de acordo com a classificação de Child.

Variáveis	Child-Pugh A n = 36 (65.4%)	Child-Pugh B n = 19 (34.6%)	Valor-p	Tamanho do efeito (d de Cohen)
Sexo (M/F)	24/12	12/7	0,51	
Idade (anos)	58.5 ± 8.7	52.2 ± 12.4	0,03*	0.63
IMC	28.3 ± 5.6	29.1 ± 5.5	0,65	0.14
Etiologia da cirrose			0,09**	
• Alcool	10 (27.8%)	10 (52.6%)		
• Vírus	11 (30.5%)	2 (10.5%)		
• NASH	7 (19.5%)	4 (21.2%)		
• Outras	8 (22.2%)	3 (15.8%)		
Bilirrubina total (mg/dL)	1.4 ± 1.2	2.3 ± 1.6	0,02*	0.68
Albumina (g/dL)	3.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4	< 0,01*	2,29
AST (U/L)	41.6 ± 21.1	65.8 ± 38.5	< 0,01*	0,87
ALT (U/L)	35.7 ± 25.3	46.3 ± 29.5	0,17	0,40
RNI	1.2 ± 0.2	1.5 ± 0.7	< 0,01*	0.69
Plaquetas (/mm ³)	95.223 ± 42,553	90.475 ± 48.464	0,71	0,11
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.8	1.2 ± 1.0	0,02*	0.47
TC6M (m)	451 ± 95	401 ± 117	0,9	0,49

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão e frequência (%). NASH, esteatohepatite não-alcoólica; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; RNI, relação normalizada internacional; TC6M, teste de caminhada de seis minutos. (*) p < 0,05. (**) Qui-quadrado de etiologia vs classificação de Child.

A análise de regressão logística mostrou que, considerando todas as variáveis do modelo, o incremento no Child de A para B aumentou o risco de descompensação em 6,9 vezes. Esse resultado já está ajustado pelo modelo de regressão para sexo, IMC e distância caminhada no TC6M. As variáveis idade e MELD não se mostraram significantes no modelo (*stepwise*) por terem apresentado um valor-p > 5%. A qualidade do ajuste do modelo (*goodness of fit*) foi assegurada pelo cálculo da área sobre a curva (0,91 [IC 95%: 0,70 a 0,97]) e pelo teste de Hosmer-Lemeshow (p = 0,24 [> 0,05]). O resultado da regressão logística está apresentado na Tabela 4, que mostra o “risco” (*odds ration*) com respectivo intervalo de confiança de 95% para

cada variável independente que se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao desfecho (descompensação clínica).

TABELA 4: Resultados do modelo de regressão logística

Variáveis	<i>Odds ratio</i>	IC 95%
Classificação pelo Child	6,9066	1,3411 a 35,5676
Distância no TC6M	0,9793	0,9679 a 0,9909
IMC	0,7874	0,6587 a 0,9413
Sexo	0,0829	0,0121 a 0,5707

TC6M: teste de caminhada de seis minutos; IMC, índice de massa corpórea.

6 CONCLUSÕES:

Na amostra estudada, o TC6M foi capaz de prever o surgimento de descompensação clínica da cirrose no seguimento de um ano com sensibilidade = 64% e especificidade = 82%.

No seguimento de um ano de pacientes com cirrose hepática compensada, um pior desempenho no TC6M foi capaz de prever maior risco de descompensação clínica e de necessidade de hospitalização por descompensação clínica da doença.

O ponto de corte de 401,8 metros na distância caminhada no TC6M foi relacionado ao aumento do risco de descompensação clínica, na amostra estudada.

7 ARTIGO

ORIGINAL PAPER

Six-minute walking test as a predictor of clinical decompensation in patients with cirrhosis.

Diane Michela Nery Henrique¹, Carla Malaguti², Tuany Mageste Limongi³, Marcela Rodrigues de Siqueira³, Thiago Martins Fernandes Paticcie², Pedro Augusto Carvalho Mira³, Mateus Camaroti Laterza³, Carlos Alberto Mourao-Junior⁵, Fábio Heleno de Lima Pacce¹, Júlio Maria Fonseca Chebli¹.

- (1) Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Federal University of Juiz de Fora, Brazil.
- (2) Graduate Program on Rehabilitation Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.
- (3) Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.
- (4) Graduate Program in Public Health, Federal University of Juiz de Fora, Brazil.
- (5) Department of Physiology, Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

Abstract

Background & Aims: The 6-minute walk test (6MWT) is a measure of the overall functional capacity and is associated with the risk of mortality in patients with liver cirrhosis and in those listed for liver transplantation. Nevertheless, physical performance has not yet been established as a predictor of the risk of clinical decompensation in patients with cirrhosis. Therefore, here, we aimed to determine the capacity of the 6MWT to predict the clinical decompensation in patients with cirrhosis after 1 year of follow-up.

Methods: This prospective cohort study included patients with compensated cirrhosis of several etiologies. All participants had stable clinical conditions for at least 6 months prior to baseline. At baseline, patients performed the 6MWT and were followed up for 1 year to detect the decompensation outcomes.

Results: A total of 55 participants completed the evaluation and follow-up. The mean age was 56.3 ± 10.5 years, and 65% were men. Around 65.4% were classified as Child-Pugh class A. In

the receiver operating characteristic analysis, a walking distance ≤ 401.8 m during the 6MWT was set as the threshold for predicting clinical decompensation with 64% sensitivity and 82% specificity. Kaplan-Meier curve analysis revealed that patients who covered a distance of < 401.8 m during the test had a decompensation-free outcome rate of 30% as compared to the rate of 75% of those who walked > 401.8 m ($p < 0.01$).

Conclusions: The 6MWT was a significant predictor of clinical decompensation in patients with cirrhosis. A cutoff of 401.8 m was related to an increased risk of clinical decompensation in cirrhotic patients with a stable clinical condition at baseline. The 6MWT should be added to the clinical assessment of the cirrhotic population.

Keywords: liver cirrhosis, 6-minute walk test, clinical decompensation, functional capacity, mortality

Background & Aims

Cirrhosis is a chronic disease that involves an anatomical architectural distortion and functional impairment of the liver [1]. The Global Burden of Disease Study data show that, worldwide, 1.3 million people died of liver cirrhosis worldwide in 2015. This value is close to that attributed to diabetes mellitus (DM; 1.5 million deaths) and chronic renal failure (CKD; 1.2 million) [2]. Liver cirrhosis has an insidious and long asymptomatic phase (characterized as a compensated stage) until its progressive evolution toward clinical decompensation, which is manifested by ascites, variceal bleeding, encephalopathy, and jaundice. In the decompensation stage, cirrhosis follows an unfavorable and accelerated course toward the need for transplantation or death [1].

Transition to a decompensated cirrhosis stage occurs at a rate of 5-7% per year [3]. Due to the high burden imposed by clinical decompensation, its prevention is a major target of the current management strategies for liver cirrhosis. In contemporary cirrhosis guidelines, decompensation is used to guide the choice of the initial and subsequent treatments [4]. Therefore, it is necessary to devise tools that can predict the deterioration of the disease. The 6-minute walk test (6MWT) is a simple and widely used measure for evaluating the clinical status of several chronic cardiopulmonary conditions [5,6] and has recently been used to identify candidates for liver transplantation [7] and evaluate the risk of mortality in cirrhosis. It has also been associated with the occurrence of the hepatopulmonary syndrome [8,9].

From this perspective, it is compelling to test the predictive validity of the 6MWT for identifying patients with cirrhosis who are most likely to present with clinical decompensation in the short- and medium term of the disease. Therefore, this study aimed to determine whether the 6MWT could predict clinical decompensation in patients with liver cirrhosis who were followed over a 12-months period.

Methods

Design and participants

This prospective, longitudinal, observational study assessed the ability of the 6MWT to predict clinical decompensation of liver cirrhosis in the short- and medium terms of the disease. Clinical decompensation of liver cirrhosis during follow-up was defined as the development of any of the following signs or symptoms: jaundice, ascites, *bleeding from esophageal varices*, or spontaneous bacterial peritonitis. The study was conducted between January 2018 and December 2019 on adult outpatients. It was approved by the institutional ethics committee (number 2.458.177). All patients voluntarily signed an informed consent form before being included in the investigation.

The inclusion criteria were as follows: 1) diagnosis of liver cirrhosis established by clinical, laboratory, and imaging data or liver histology, 2) age between 18 and 80 years, 3) cirrhosis classified as compensated based on the absence of or a previous history of variceal bleeding, ascites, jaundice, or encephalopathy in the last 6 months. The exclusion criteria were as follows: 1) history of clinical decompensation of liver cirrhosis in the preceding 6 months, 2) surgery in the last 6 months, 3) class II or III obesity (body mass index [BMI] ≥ 35 kg/m²), 4) human immunodeficiency virus co-infection, 5) hepatocarcinoma, 6) significant concomitant cardiac diseases including ventricular or atrial arrhythmia as detected on clinical examination or baseline electrocardiogram, 7) neuromuscular disorders, 8) other associated underlying chronic diseases, 9) malignancy (except non-melanoma skin cancer), 10) hemoglobin level below 11 g/dL at baseline, 11) participation in a formal exercise training program in the preceding 6 months, 12) pregnancy, and 13) any physical limitations that would make walking impossible.

Measures and the 6-minute walk test

This phase included clinical evaluation with history-taking and physical examination to determine the co-morbidities and to certify the physical and cognitive conditions for performing the walk test. During this assessment, anthropometric data, cirrhosis etiology, and the Child-

Pugh classification were recorded. A conventional resting electrocardiography was performed. Blood tests were performed on the day of the evaluation, and included serology for the human immunodeficiency virus, international standardized ratio (INR), and the bilirubin, albumin, platelets, aminotransferases (AST/ALT), and creatinine levels.

Two 6MWTs were performed indoors along a flat, straight 50-m corridor supervised by a trained researcher. Heart rate, pulse oxygen saturation, arterial blood pressure, and perception of symptoms according to the Modified Borg Scale [10] were recorded at rest, immediately after the test, and after the first minute of recovery.

The test speed was not controlled and was determined by the participants themselves. Participants were instructed to walk for 6 minutes to as far as they could, without running. They received standardized instructions before the start of the test and verbal feedback at each minute of the test, in accordance with the American Thoracic Society guidelines [11]. Of the two 6MWTs, the one in which a longer 6-minute walk distance was achieved was considered the better one, and was thus, used for the analysis.

Outpatient follow-up

Follow-up information on new clinical decompensation episodes was collected by the research assistant during outpatient visits and/or via a phone call with the participants or their relatives at four distinct time points, namely 3, 6, 9, and 12 months after the 6MWT was conducted. The presence or absence of clinical decompensation, as well as information on the requirement of hospitalization, was registered throughout the 12-month follow-up.

Statistical analyses

We used the PASS software, version 11, to evaluate the sample size required for performing the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Using a two-sided z-test at a significance level of 0.05, a sample of 30 patients from the group with decompensation and 20 patients from the group without decompensation achieved 99% power for detecting a difference of 0.30 between an area under the ROC curve (AUC) of 0.50 under the null hypothesis and an AUC of 0.80 under the alternative hypothesis. The data comprised of continuous responses. The AUC is computed between false positive rates of 0 and 1. Moreover, a total sample size of 50 (split equally between the two groups), or 25 events, achieves 100% power to detect a hazard rate of 1.7937 when the proportions surviving in each group are 0.60 and 0.40, using a two-sided log rank test [12].

The Kolmogorov–Smirnov test was used to test the normality of the data. A descriptive analysis was performed. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviations, while categorical variables as frequencies or percentages. The inter- group differences in the presence or absence of any clinical decompensation throughout the 12-month follow-up period were evaluated using independent *t*-tests. Patients were divided into two subgroups according to whether decompensation occurred or not during the follow-up: patients with clinical decompensation that is that presented during 12 months follow-up with any of the following findings: jaundice, ascites, *bleeding from esophageal varices*, hepatic encephalopathy, or spontaneous bacterial peritonitis, while the other group comprised of those without any decompensation.

The possible associations between categorical variables and the outcome (i.e., presence or absence of decompensation) were verified using the χ^2 test. The sensitivity and specificity of the 6MWT were determined using the ROC curves, AUC curves, and their respective 95% confidence intervals (CIs). The cutoff 6MWT value that best predicted the presence or absence of decompensation was determined using the Youden index [13] and effectiveness parameters [14]. To illustrate the differences in the occurrence of clinical decompensation over time, Kaplan–Meier curves were constructed for cumulative survival in consideration of the 6MWT cutoff point found on the ROC curve. To compare the differences between these curves, we used the log-rank test. All tests were two-tailed, and *p*-values <0.05 were considered significant. Data were analyzed using SPSS Statistics, version 26.0 (Armonk, NY).

Results

A total of 450 patients with liver cirrhosis underwent screening for the inclusion criteria. Among these, 102 were eligible, and 66 of these patients agreed to participate in the research and were referred for initial evaluation. However, nine (13.6%) patients were not enrolled, because they: 1) gave up on performing the 6MWT ($n=5$), 2) had difficulty walking due to an osteoarticular cause ($n=2$), or 3) presented an underlying cardiac disease ($n=2$; aortic stenosis and chronic coronary insufficiency). In addition, two (3%) patients were lost to follow-up. The remaining 55 (83.3%) participants completed the evaluation and follow-up of the study. Figure 1 shows the flowchart of the participants during the study.

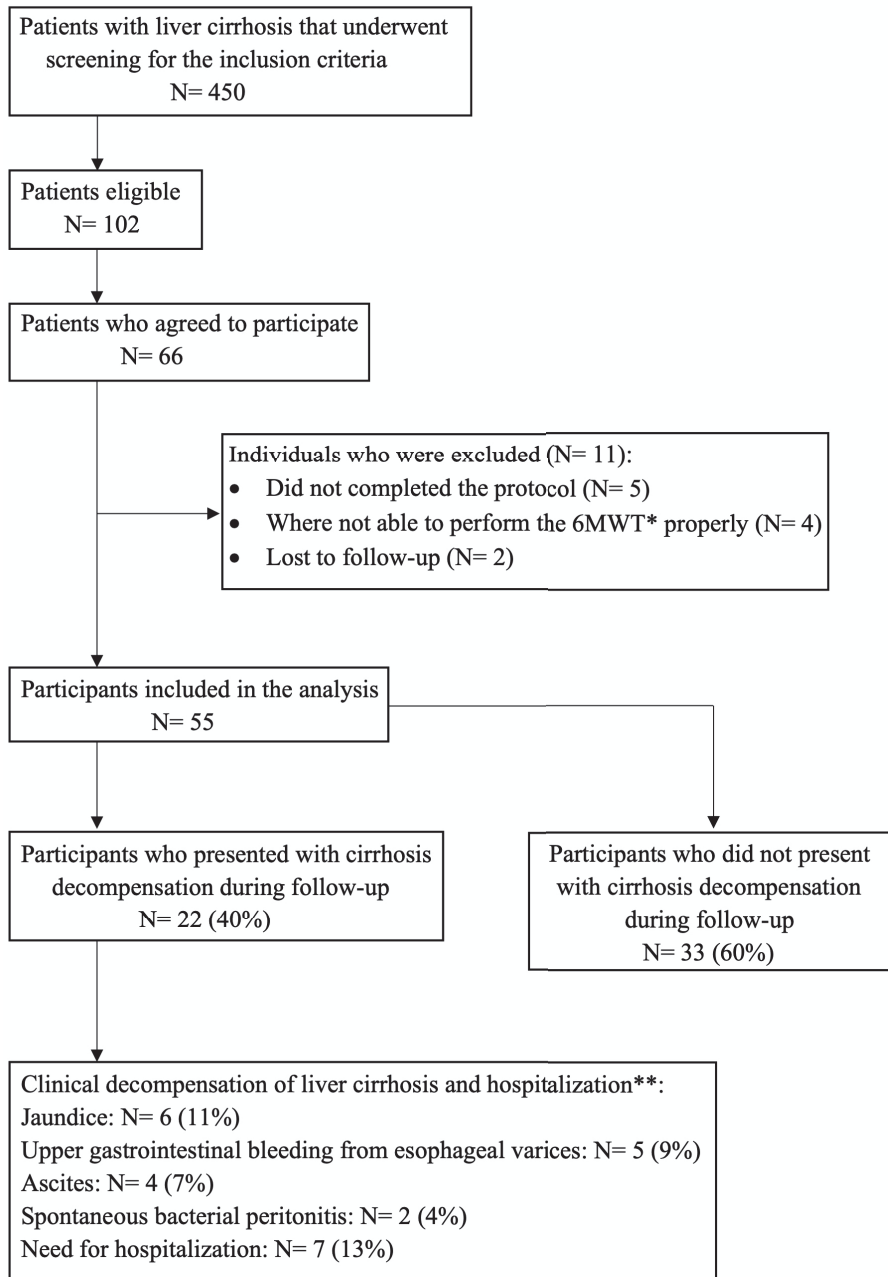


Figure 1. Flow chart of the participants.

*6MWT: 6-minute walk test. **Some patients experienced more than one of these conditions.

The baseline characteristics of the participants are shown in Table I. The mean age was 56.3 ± 10.5 years, and 65.5% were men. No patient was classified as Child-Pugh class C, whereas most patients were classified as class A ($n = 36$; 65%). The most common etiologies for cirrhosis were alcohol, hepatitis C virus infection, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Patients classified as Child-Pugh class A and B were similar in terms of their BMI. The mean age of the patients classified as Child-Pugh class A was greater than that of those classified as Child-Pugh class B. As expected, patients classified as Child-Pugh class B had lower levels of

albumin, higher levels of bilirubin, and a higher INR than those classified as Child-Pugh class A. At baseline, the exercise capacity (as assessed using the 6MWT) did not differ between the patients classified as Child-Pugh classes A and B.

Table I: Clinical and anthropometric characteristics of the patients.

Variables	All n = 55	Child-Pugh class A n = 36 (65.4%)	Child-Pugh class B n = 19 (34.6%)
Sex (M/F)	36/19	24/12	12/7
Age (years)	56.3 ± 10.5	58.5 ± 8.7	52.2 ± 12.4
Body mass index (kg/m ²)	28.6 ± 5.5	28.3 ± 5.6	29.1 ± 5.5
Etiology of cirrhosis			
Alcohol	20 (36.4%)	10 (27.8%)	10 (52.6%)
Virus	13 (23.6%)	11 (30.5%)	2 (10.5%)
NASH	11 (20%)	7 (19.5%)	4 (21.2%)
Others	11 (20%)	8 (22.2%)	3 (15.8%)
Total bilirubin (mg/dL)	1.7 ± 1.4	1.4 ± 1.2*	2.3 ± 1.6*
Albumin (g/dL)	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.4*	3.0 ± 0.4*
AST (U/L)	49.9 ± 30.3	41.6 ± 21.1 *	65.8 ± 38.5 *
ALT (U/L)	39.4 ± 27.0	35.7 ± 25.3	46.3 ± 29.5
INR	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2 *	1.5 ± 0.7 *
Platelets (/mm ³)	93,583 ± 44,292	95,223 ± 42,553	90,475 ± 48,464
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.8 *	1.2 ± 1.0 *
6MWT (m)	434 ± 105	451 ± 95	401 ± 117

Data are presented as mean ± standard deviation and frequencies (%). NASH, nonalcoholic steatohepatitis; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international standardized ratio; 6MWT, 6-minute walk test. (*) indicates significant differences observed between the groups.

A total of 22 (40%) participants presented with decompensation during the follow-up period. Child-Pugh class B was more predominant in the group that presented with decompensation as compared to the group that did not (54% vs. 22%, p=0.01, respectively) (Table II). Clinical decompensations observed during the follow-up included the onset of jaundice (n = 6), upper gastrointestinal bleeding from *esophageal varices* (n = 5), ascites (n = 4), and spontaneous bacterial peritonitis (n = 2). During this period, seven (13%) patients were

hospitalized. Their performance on the 6MWT was significantly lower (328.2 ± 77.3 m) than that of those who were not hospitalized (418.8 ± 95.6 m; $p = 0.03$). Figure 2 shows the number and causes of decompensation at each follow-up time point.

Table II. Comparison of inter-group differences in the presence or absence of clinical decompensation during the 12-month follow-up.

Variables	Clinical Decompensation NO (n=33)	Clinical Decompensation YES (n=22)	p value
Gender (M/F)	20/13	16/6	0.35
Body mass index (kg/m ²)	29.4 ± 6.0	27.3 ± 4.5	0.16
Etiology of cirrhosis			
Alcohol	8 (24.2%)	12 (54.5%)	0.03**
Virus	11 (33.3%)	2 (9.1%)	-
NASH	5 (15.2%)	6 (27.3%)	-
Others	9 (27.3%)	2 (9.1%)	-
Child-Pugh class (A/B)	26/7	10/12	0.01*
6MWT (m)	470.9 ± 76.1	378.6 ± 19.1	< 0.001*

Data are presented as means \pm standard deviations *and* frequencies (%). NASH: nonalcoholic steatohepatitis, 6MWT: 6-minute walking test.

(*) indicates significant differences observed between the groups. (**) χ^2 test.

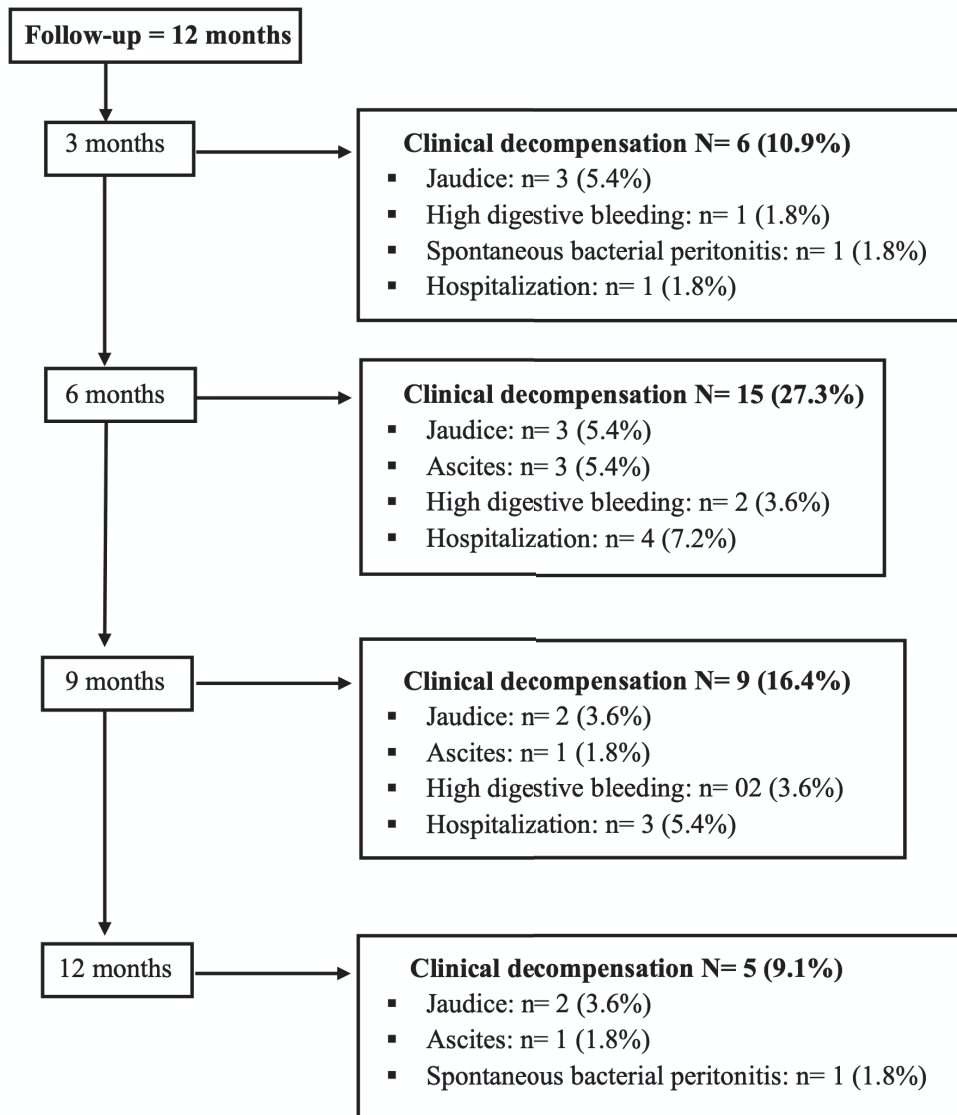


Figure 2. Flowchart illustrating the numbers and causes of clinical decompensation of liver cirrhosis at each time point during the follow-up period. *Some patients had more than one episode of clinical decompensation of liver cirrhosis during the follow-up.

Patients who did not present with decompensation of liver cirrhosis walked longer distances during the 6MWT than those who presented with decompensation (470.9 ± 76.1 m and 378.6 ± 119.1 m, respectively; $p < 0.001$) (Table II). The ROC curve indicated a cutoff point of 401.8 m and an AUC of 0.75 (95% CI: 0.61-0.88) for discriminating patients who presented with clinical decompensation from those who did not. For this cutoff value, the Youden index [(sensitivity + specificity) – 1] was 0.45 and the efficiency (arithmetic mean of the specificity and sensitivity) was 73 (Figure 3).

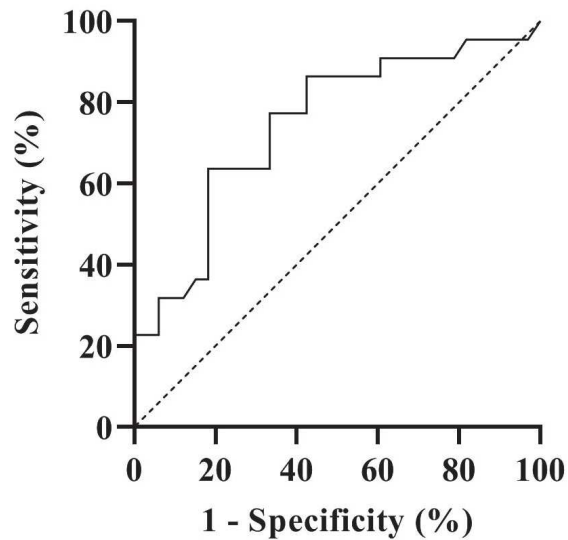


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve for the cutoff point of the 6-minute walk test to discriminate patients with the presence or absence of decompensation of liver cirrhosis at 1 year of follow-up. The cutoff point was 401.8 m; sensitivity = 64%; specificity = 82%; area under the ROC curve = 0.75 meters, 95% confidence interval: 0.61-0.88.

Kaplan–Meier survival curve analysis was used to assess the patients with liver cirrhosis in terms of the distance walked (Figure 4). Patients were dichotomized according to a cutoff of 401.8 m of distance walked during the 6MWT (< 401.8 or ≥ 401.8 m). Log-rank test showed that those who walked < 401.8 m were more likely to present with clinical decompensation at 12 months of follow-up ($p < 0.01$) than those who walked ≥ 401.8 m, suggesting that clinical decompensation is linked to lower exercise capacity.

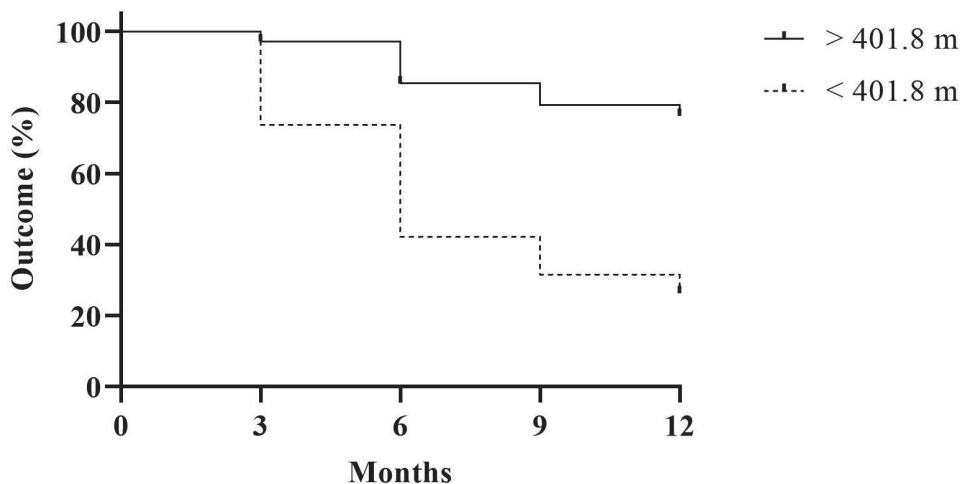


Figure 4. Participants who walked < 401.8 m during the 6-minute walk test had a decompensation-free survival rate of 30% as compared to the 75% for those who walked > 401.8 m ($p < 0.01$), 95% confidence interval: 4.16-7.84.

Discussion

This study showed that the 6MWT is a feasible, safe, and acceptable test for adults with liver cirrhosis. The main findings suggest that patients with compensated cirrhosis who walked < 401.8 m in the 6MWT may have a higher risk of clinical decompensation of cirrhosis in the short- and medium-term and that preventive strategies should be particularly intensified in such patients.

Clinical decompensation is a landmark in patients with cirrhosis because it represents a new stage characterized by a drastic drop in the survival rate by around 2 years [3]. The clinical features of cirrhosis include progressive periods of decompensation and reduced exercise capacity. Although progressive reduction in the liver function and exercise capacity is inevitable, there can be considerable variations in the rate of disease progression among patients. In addition, longitudinal changes can be discrepant between the various measures used to assess clinical status, as periods of transient stability in one marker may be associated with a significant decline in others and vice versa [15]. Faced with a highly variable clinical course, the identification of predictors of clinical decompensation that are accurate and easy to apply in clinical practice is timely and has important clinical implications for the management of patients with cirrhosis [16].

In our sample, the most frequent etiologies of cirrhosis were alcohol-related liver disease, chronic viral hepatitis, and NASH [4]. The patients who presented and did not present with clinical decompensation were similar in terms of the demographic or anthropometric characteristics; however, they differed in the etiology of cirrhosis. Specifically, in the group that did not present with decompensation, there was a higher prevalence of a viral etiology, whereas in the group that presented with decompensation, an alcoholic etiology was more prevalent. This is consistent with the findings of a previous study that showed that the natural evolution of cirrhosis varies with its etiology and that annual rates of decompensation in alcoholic cirrhosis, especially with continuous alcohol use, are higher than those associated with viral etiology [17].

The present study also shows that new decompensation events were significantly more prevalent in the group of patients with a decreased liver functional reserve, as well as in those who covered the shortest distance during the 6MWT (Table II). These results are consistent with those of a remote study involving subjects with more severe cirrhosis who showed poor performance at submaximal exercise [18]. Similarly, Alameri et al. found that these severity characteristics were related to a shorter distance walked in the 6MWT [19].

Of note, the present study also shows that participants who ambulated less at 6MWT also had more hospitalizations. This finding is consistent with that also observed in patients with chronic heart failure [20] and chronic obstructive pulmonary disease [21], in which walking distances less than 300 and 350 m, respectively, were independent predictors of hospitalization.

In the present study, we examined the specific contribution of the 6MWT as a predictor of short- and medium-term clinical decompensation in a representative population of patients with liver cirrhosis. A baseline walking distance in the 6MWT of < 401.8 m predicted the risk of developing clinical decompensation within a year. To the best of our knowledge, this is the first study to describe the use of the 6MWT to predict clinical decompensation in patients with cirrhosis. Interestingly, in agreement with our study, Pereira et al. [9] identified a distance of < 410 m on the 6MWT to be a predictor of mortality in a cohort of patients with cirrhosis who were followed up for 3 years. Carey et al. found that the 6MWT was an independent predictor of mortality in candidates for liver transplantation [7]; a distance of 250 m was the threshold for survival in these patients. It is important to highlight that patients on the waitlist for transplant are usually at an advanced stage of liver disease and present with severe liver dysfunction.

Limitations in performing the 6MWT exercise arise from a dysfunction in the interaction of systems such as the cardiovascular system, respiratory system, and/or peripheral muscle function. Particularly, in cirrhotic individuals, the reduced tolerance to exercise is due to a decreased aerobic capacity and is directly associated with an impaired liver function [22]. It is speculated that the cause of this reduction is multifactorial and involves multiple systems due to port-pulmonary hypertension [8], circulatory hyperdynamic state [23], physical deconditioning, and sarcopenia [24]. The repercussions of these dysfunctions are clearly manifested in the outcome of 6MWT.

The 6MWT is well-established and is the most commonly used field test to assess the functional capacity in a wide range of severely impaired patients [11]. Furthermore, this test has the advantages of being easy to perform, inexpensive, reliable, and not requiring advanced training or special equipment [11], and can be a major contribution to the daily practice of hepatology. Although the Child-Pugh score is a valid measure to predict the risks in this population, it is subject to variability because the clinical judgment of ascites and encephalopathy can be arbitrary, as can be the cutoff definition in this score. The advantage of detecting the risk of clinical decompensation is having the opportunity to optimize the treatment

(including physical rehabilitation) to avoid or delay decompensation. Therefore, we suggest adding the 6MWT to the clinical model to increase the prediction of the informational risk of clinical decompensation in patients with cirrhosis.

Another issue to consider is that due to sarcopenia, physical inactivity, and fatigue, which accompany the progression of liver cirrhosis, a rehabilitation program is necessary for these patients to potentially improve the functional state and change the risk of clinical decompensation.

Our study has some limitations. First, the 1-year follow-up period was not sufficiently long. Although the advantage of a longitudinal analysis is that changes can be analyzed in individual patients, a longer follow-up period might be more informative. Second, the modest number of patients in the cohort requires other future studies to confirm our important findings.

Conclusions

The findings of the present study suggest that the 6MWT predicts the development of clinical decompensation in the short- and medium-term in patients with compensated liver cirrhosis. A clinical risk was identified when the distance covered in the 6MWT was < 401.8 m, which was predictive for clinical decompensation at 1 year in patients with cirrhosis; the 6MWT can be used to further refine the prognosis of individual patients and to guide clinical decisions.

Further research and wide implementation of the 6MWT in patients with cirrhosis will help to confirm its validity.

References

1. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014;60: 241-242. doi:10.1016/j.hep.2013.10.023
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392: 1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44: 217-231. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
4. National Institute for Health and Care Excellence. Cirrhosis in Over 16s: assessment and management. Nice guidelines (NG50) 2016. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng50/resources/cirrhosis-in-over-16s-assessment-and-management-pdf-1837506577093>

5. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110: 325-332. doi: 10.1378/chest.110.2.325
6. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23: 28-33. doi: 10.1183/09031936.03.00034603
7. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2010;16: 1373-1378. doi: 10.1002/lt.22167
8. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, de MelloBrandão AB, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol* 2015;14: 361-368. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31276-1
9. Faustini Pereira JL, Galant LH, Rossi D, Telles Da Rosa LH, Garcia E, De Mello Brandão AB, et al. Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016: 6940374. doi: 10.1155/2016/6940374
10. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. In: Kinetics H, ed. *Administration of the Borg Scales*. 1st ed. Illinois: Human Kinetics; 1998: 44-52.
11. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
12. Hintze, J. PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. 2011. Available from: <http://ncss.com>
13. Borges LS. Diagnostic accuracy measures in cardiovascular research. *Int J Cardiovasc Sci* 2016;29: 218-222. doi: 10.5935/2359-4802.20160030
14. Castanho MJ, Yamakami A, Barros LC, Vendite LL. Avaliação de um teste em medicina usando uma curva roc fuzzy. *Biomatemática* 2004;14: 19-28.
15. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1- and 5-year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol* 2014;60(2): 282-289. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.027

16. Abraldes JG, Garcia-Tsao G. Simple clinical tools to predict decompensation in patients with compensated cirrhosis: an unmet need. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17: 2179-2181. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.026
17. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371: 838-851. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9
18. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol* 1990;10: 163-167. doi: 10.1016/0168-8278(90)90046-T
19. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, et al. Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol* 2007;13: 3996-4001. doi: 10.3748/wjg.v13.i29.3996
20. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, DiBenedetto A-M, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2010;21: 13–21. doi: 10.1097/01823246-201021010-00003
21. Beghé B, Fabbri LM, Garofalo M, Schito M, Verduri A, Bortolotti M, et al. Three-year hospitalization and mortality in elderly smokers with chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *Respiration* 2019;97: 223–233. doi: 10.1159/000492286
22. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Nevriere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation* 2008;86(8): 1077–1083. doi: 10.1097/TP.0b013e318187758b
23. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2001;15: 94–106. doi: 10.1155/2001/603012
24. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montaña-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transplant* 2018;24: 122–139. doi: 10.1002/lt.24958

7.1 JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE [JGLD] EDITOR DECISION

Gmail - [JGLD] Editor Decision

28/12/2020 09:02



Diane Michela <dianemichela.salute@gmail.com>

[JGLD] Editor Decision

Lidia Munteanu <editorjgld@gmail.com>

23 de dezembro de 2020 05:51

Para: Diane Michela Nery Henrique <dianemichela.salute@gmail.com>, CARLA MALAGUTI <carlamalaguti@gmail.com>, Tuany Mangeste Limonge <tuanymageste@gmail.com>, Marcela Rodrigues Siqueira <marcelarsiqueira@hotmail.com>, Thiago Martins Fernandes Paticcie <paticcie@hotmail.com>, Pedro Augusto Carvalho Mira <pedroaugustocm@hotmail.com>, Mateus Camaroti Laterza <mateuslaterza@hotmail.com>, Carlos Alberto Mourão-Junior <camouraojr@gmail.com>, Fabio Heleno de Lima Pacce <fabiohlpacce@gmail.com>, Júlio Maria Fonseca Chebli <chebli@globo.com>

Dear Professor/Dr. Diane Michela Nery Henrique; CARLA MALAGUTI, Tuany Mangeste Limonge, Marcela Rodrigues Siqueira, Thiago Martins Fernandes Paticcie, Pedro Augusto Carvalho Mira, Mateus Camaroti Laterza, Carlos Alberto Mourão-Junior, Fabio Heleno de Lima Pacce, Júlio Maria Fonseca Chebli,

We have reached a decision regarding your submission to Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, "Six-minute walk test as a predictor of clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis".

Our decision is to: Accept Submission

Best regards,

Prof. Dan L. Dumitrascu, MD, PhD, AGAF
Editor-in-chief
Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases

Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases

Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados observados, é possível inferir a influência da CF sobre a probabilidade de descompensação clínica na cirrose hepática. A descompensação clínica no cirrótico é, como esperado, um desfecho multifatorial e a distância alcançada durante o TC6M pode ser considerada um fator preditor / influenciador para nossa variável de resposta (descompensação).

Os achados do presente estudo sugerem que o comprometimento da CF avaliada pelo TC6M relaciona-se ao desenvolvimento de descompensação clínica em curto e médio prazo em pacientes com cirrose hepática. Um maior risco clínico foi identificado quando a distância percorrida no TC6M foi $< 401,8$ m, a qual foi preditiva de descompensação clínica da cirrose em um ano. Acreditamos que o TC6M pode ser usado para refinar ainda mais o prognóstico individualizado dos pacientes de forma a melhor orientar a tomada de decisões clínicas.

Embora nossa amostra tenha sido modesta, ao apresentar diferença significativa, nossos resultados apontam para a importância da continuidade nesta linha de pesquisa a fim de confirmar o impacto destes achados na abordagem clínica e terapêutica de pacientes com cirrose hepática, uma vez que a avaliação do desempenho físico para prever risco de descompensação clínica ainda não foi estabelecida nestes pacientes. Portanto, sugerimos incluir o TC6 no modelo de avaliação clínica para aumentar a previsão do risco informativo de descompensação clínica neste cenário.

Outra questão a se considerar é que, devido à sarcopenia, inatividade física e fadiga que acompanham a progressão da cirrose hepática, é necessário um programa de reabilitação desses pacientes, que possibilite melhorar o estado funcional e alterar o risco de descompensação clínica. Outras pesquisas e a ampla implementação do TC6M em pacientes com cirrose ajudarão a confirmar sua validade.

REFERÊNCIAS

- ABRALDES, J. G.; GARCIA-TSAO, G. Simple Clinical Tools to Predict Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis: An Unmet Need. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 1, n. 17, p. 2179–2181, 2019.
- ALAMERI, H. F. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 29, p. 3996, 2007.
- ANGELI, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 406–460, 2018.
- APPEL-DA-SILVA, M. C. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 46, p. 10219–10225, 2016.
- ARAÚJO, A. R. et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. **Liver International**, v. 38, n. Suppl.1, p. 47–51, 2018.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111–117, 2002.
- BELLENTANI, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 37, n. Suppl.1, p. 81–84, 2017.
- BIGGINS, S. W. et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. **Hepatology**, v. 41, n. 1, p. 32–39, 2005.
- BLACHIER, M. et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 3, p. 593–608, 2013.
- BORG, G. **Borg's perceived exertion and pain scales**. 1st. ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998.
- BORON, W. F.; BOULPAEP, E. L. **Medical Physiology E-Book**. 3rd. ed. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2016.
- CAHALIN, L. P. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. **Chest**, v. 110, n. 2, p. 325–332, 1996.
- CAMPILLO, B. et al. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 163–167, 1990.
- CAREY, E. J. et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 12, p. 1373–1378, 2010.
- CARVALHO, J. R. DE et al. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 691–700, 2014.

- CASTANHO, M. J. P et al. Avaliação de um teste em medicina usando uma curva roc fuzzy. **Biomatemática**, v. 14, p. 19–28, 2004.
- D'AMICO, G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 241–242, 2014.
- D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 217–231, 2006.
- DE FREITAS, A. C. T. et al. Impact of meld sodium on liver transplantation waiting list. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 32, n. 3, p. 3–7, 2019.
- DHARANCY, S. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. **Transplantation**, v. 86, n. 8, p. 1077–83, 2008.
- DU, H. et al. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. **Current Heart Failure Reports**, v. 14, n. 3, p. 158–166, 2017.
- DUARTE-ROJO, A. et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. **Liver Transplantation**, v. 24, n. 1, p. 122–139, 2018.
- EBADI, M.; MONTANO-LOZA, A. J. Insights on clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis and sepsis. **Liver Int.**, v. 38, n. 5, p. 786–88, 2018.
- FARRELL, S. W. et al. Relevance of Fitness to Mortality Risk in Men Receiving Contemporary Medical Care. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 13, p. 1538–1547, 2020.
- FAUSTINI-PEREIRA, J. L. et al. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. **Annals of Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 361–368, 2015.
- GARCIA-TSAO, G. et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. **Hepatology**, v. 65, n. 1, p. 310–335, 2017.
- GINÈS, P. et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 397–417, 2010.
- INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Findings from the Global Burden of Disease Study 2017**. Seattle, WA: IHME, 2018.
- HINTZE, J. **PASS 11. NCSS, LLC**. Kaysville, Utah, USA, 2011. Disponível em: <http://www.ncss.com/>
- KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464–470, 2001.

- KIM, H. Y.; JANG, J. W. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 25, p. 7637–7647, 2015.
- KUBO, H. et al. Safety and Feasibility of the 6-Minute Walk Test in Patients with Acute Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1632–1638, 2018.
- LONGO, D. L.; FAUCI, A. S. **Harrison's Gastroenterology & Hepatology**. 1st. ed. [s.l.] McGraw-Hill Professional, 2010.
- MARTINELLI, A. L. C. Icterícia. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 37, n. 3/4, p. 246–252, 2004.
- MERION, R. M. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant. **Liver Transplantation**, v. 10, n. (10 Suppl 2), p. S69–S73, 2004.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. Datasus. **Sistema de Informações de Mortalidade**. Brasília, 2017. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br>>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. **PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO No 4, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017**. DOU, 2017b.
- MØLLER, S.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J. H. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 2, p. 94–106, 2001.
- MØLLER, S.; HENRIKSEN, J. H.; BENDTSEN, F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15499–15517, 2014.
- MOREAU, R. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 144, n. 7, p. 1426–1437, 2013.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE; NICE. Cirrhosis in over 16s: assessment and management. **NICE Guideline**, n. July 2016, 2016.
- PADILLA, J. et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, v. 21, n. 4, p. 550–559, 2008.
- PEREIRA, J. L. F. et al. Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2016, 2016.
- PINTO-PLATA, V. M. et al. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. **European Respiratory Journal**, v. 23, n. 1, p. 28–33, 2004.
- PORTO, M. et al. Prevalência de icterícia em pacientes cirróticos em ambulatório terciário, de acordo com sua etiologia. v. 1, n. 5, p. 32–32, 2015.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, 1973.

RATIB, S. et al. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: A large population study. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 282–289, 2014.

ROSS, R. et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 134, n. 24, p. e653–e699, 2016.

ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736–1788, 2018.

SCAGLIONE, S. et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States a population-based study. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 49, n. 8, p. 690–696, 2015.

SILVA, L.; BORGES, R. Diagnostic Accuracy Measures in Cardiovascular Research. **J Cardiovasc Sci**, v. 29, n. 3, p. 218–222, 2016.

SINCLAIR, M. et al. sarcopenia in cirrhosis—etiology, implications and potential therapeutic interventions. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 43, n. 7, p. 765–777, 2016.

SOLWAY, S. et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, 119, p. 256–270, 2001.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, 2014.

WALSH, R et al. **Hurst's the Heart Manual of Cardiology**. 13th. ed. [s.l.] McGraw-Hill Education / Medical, 2012.

WANG, H. et al. Visualizing liver anatomy, physiology and pharmacology using multiphoton microscopy. **Journal of Biophotonics**, v. 10, n. 1, p. 46-60, 2017.

WILLIAMS, F. R. et al. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 50, n. 9, p. 988–1000, 2019.

APÊNCIDE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
(HU-CAS-EBSERH/UFJF)

PESQUISADORAS:

Diane Michela Nery Henrique

E-mail: dianemichela.salute@gmail.com

ENDEREÇO: DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – BAIRRO DOM BOSCO.

CEP: 36038 - 330 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 98523-0101.

Tuany Mageste Limonte

E-mail: tuanymageste@gmail.com

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO.

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 99142-2124.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: UM ESTUDO PROSPECTIVO”.

Nesta pesquisa pretendemos investigar como está o seu coração antes, durante e depois de uma caminhada de seis minutos e quantos metros o(a) senhor(a) consegue caminhar neste tempo. Após o dia desta caminhada, entraremos em contato a cada três meses para saber como está sua saúde até completar um ano.

Examinaremos o senhor(a) para registrar uma série de informações. O peso, através de uma balança; a altura, com uma fita métrica; a pressão arterial, com um aparelho usual para esta medida; os batimentos do coração, através do registro do eletrocardiograma e do acompanhamento por um relógio que faz esse registro e é chamado cardiofrequencímetro; a quantidade de oxigênio no sangue com um aparelho chamado oxímetro e que é colocado em um dos dedos da mão. Nenhum dos aparelhos causa dor, corte ou perfuração. A caminhada de seis minutos será feita em um corredor longo e tranquilo do hospital, e o(a) senhor(a) deve caminhar rápido, sem correr, para cobrir a maior distância possível neste tempo. É possível que após este esforço o(a) senhor(a) se sinta um pouco cansado, como quando faz uma caminhada mais vigorosa no seu dia a dia.

Todas as avaliações serão realizadas no Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS-EBSERH/UFJF), sem qualquer custo para

o senhor ou sua família. Um benefício da sua participação será uma avaliação da sua capacidade para o exercício complementando sua consulta no ambulatório de hepatologia, que poderá contribuir na avaliação da sua saúde. Não oferecemos qualquer vantagem financeira.

Caso aceite ser voluntário, o(a) senhor(a) pode tirar suas dúvidas a respeito em qualquer momento e mesmo interromper sua participação, retirando seu consentimento, caso mude de ideia durante a pesquisa. Sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarreta em qualquer penalidade ou modificação na forma de atendimento neste centro de tratamento.

Sua identidade será tratada com os padrões profissionais do sigilo que é exigido na lei brasileira (Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para fins científicos. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou material que indique sua participação não serão liberados sem a sua permissão e o(a) senhor(a) não será identificado em nenhuma publicação que resulte desta pesquisa.

Este termo encontra-se impresso em duas vias. A primeira via lhe será entregue e a cópia será arquivada, pela equipe de pesquisa, no setor de Avaliação Física do HU-CAS-EBSERH/UFJF. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados conosco pelo período de cinco anos e, após este tempo, serão destruídos.

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: UM ESTUDO PROSPECTIVO” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações ou modificar minha decisão de participar. Declaro que concordo voluntariamente em participar deste estudo e recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Juiz de Fora, ____ de _____ de ____ .

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

ASSINATURA DA PESQUISADORA

NOME / ASSINATURA DA TESTEMUNHA

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, consultar:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – HU
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO/UNIDADE DOM BOSCO, SALA297
TELEFONE: 4009-5336
E-MAIL: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B - Ficha de avaliação individual

FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO INDIVIDUAL

Ambulatório de Cirrose / Av. Capacidade Funcional

PESQUISA “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA:
UM ESTUDO PROSPECTIVO”.

Data da avaliação: ____ / ____ / _____ Horário: _____

ANAMNESE

Nome: _____

Idade: _____ (DN: ____ / ____ / _____) Naturalidade: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Acompanhante (nome/parentesco/telefone): _____

Profissão/atividade laborativa: _____

Tempo de diagnóstico de CH: _____ Etiologia: _____

Child: _____ MELD: _____

- Varizes de esôfago/ligadura? _____

- Ascite/paracentese? _____

Queixas atuais: _____

Patologias associadas: _____

Medicações em uso contínuo (nome/posologia): _____

- Betabloqueador (nome/posologia)? _____

HPP: _____

HFam: _____

HFis: _____

- Fuma (tempo/quantidade)? _____

- Bebe (tempo/quantidade)? _____

- Atividade física (padrão)? _____

EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Ectoscopia: _____

Sist. Respiratório: _____

Sist. Cardiovascular: _____

Abdome: _____

ECG: _____

1º TC6M: _____

2º TC6M: _____

- FCmáx prevista: _____

- Observações: _____

EXAMES LABORATORIAIS: _____

ANOTAÇÕES COMPLEMENTARES RELEVANTES:

APÊNDICE C – Questionário padronizado para seguimento trimestral

SEGUIMENTO TRIMESTRAL DA PESQUISA “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: UM ESTUDO PROSPECTIVO”

Nome: _____

Data da avaliação inicial: ____ / ____ / _____

REAVALIAÇÃO I – 3 meses:

Questão zero (não deve ser feita diretamente): Paciente está vivo? _____

- Se relato de óbito, registrar a data e motivo:

Questão 1: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) sentiu-se mal por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- O que o(a) senhor(a) sentiu? _____
- Quando foi isso? _____

Questão 2: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) procurou o hospital por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- Quando foi isso? _____
- Qual foi o motivo? _____
- O médico falou que o(a) senhor(a) estava com ascite/água na barriga? _____
- O(A) senhor(a) vomitou sangue? _____
- O(A) senhor(a) ficou internado? _____
 - Se ficou internado, em qual hospital, data e quanto tempo: _____

Questão 3: Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) apresentou qualquer outro problema de saúde ou sofreu algum acidente? _____

REAVALIAÇÃO II – 6 meses:

Questão zero (não deve ser feita diretamente): Paciente está vivo? _____

- Se relato de óbito, registrar a data e motivo:

Questão 1: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) sentiu-se mal por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- O que o(a) senhor(a) sentiu? _____
- Quando foi isso? _____

Questão 2: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) procurou o hospital por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- Quando foi isso? _____
- Qual foi o motivo? _____
- O médico falou que o(a) senhor(a) estava com ascite/água na barriga? _____
- O(A) senhor(a) vomitou sangue? _____
- O(A) senhor(a) ficou internado? _____
 - Se ficou internado, em qual hospital, data e quanto tempo: _____

Questão 3: Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) apresentou qualquer outro problema de saúde ou sofreu algum acidente? _____

REAVALIAÇÃO III – 9 meses:**Questão zero** (não deve ser feita diretamente): Paciente está vivo? _____

- Se relato de óbito, registrar a data e motivo:

Questão 1: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) sentiu-se mal por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- O que o(a) senhor(a) sentiu? _____
- Quando foi isso? _____

Questão 2: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) procurou o hospital por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- Quando foi isso? _____
- Qual foi o motivo? _____
- O médico falou que o(a) senhor(a) estava com ascite/água na barriga? _____
- O(A) senhor(a) vomitou sangue? _____
- O(A) senhor(a) ficou internado? _____
 - Se ficou internado, em qual hospital, data e quanto tempo: _____

Questão 3: Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) apresentou qualquer outro problema de saúde ou sofreu algum acidente? _____REAVALIAÇÃO IV – 12 meses:**Questão zero** (não deve ser feita diretamente): Paciente está vivo? _____

- Se relato de óbito, registrar a data e motivo:

Questão 1: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) sentiu-se mal por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- O que o(a) senhor(a) sentiu? _____
- Quando foi isso? _____

Questão 2: Nos últimos três meses o(a) senhor(a) procurou o hospital por algum motivo relacionado ao fígado? () NÃO () SIM => se positivo, continuar com as perguntas abaixo:

- Quando foi isso? _____
- Qual foi o motivo? _____
- O médico falou que o(a) senhor(a) estava com ascite/água na barriga? _____
- O(A) senhor(a) vomitou sangue? _____
- O(A) senhor(a) ficou internado? _____
 - Se ficou internado, em qual hospital, data e quanto tempo: _____

Questão 3: Nos últimos três meses, o(a) senhor(a) apresentou qualquer outro problema de saúde ou sofreu algum acidente? _____