

# Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos

Functional status, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with cirrhosis

Lucas H. Galant<sup>1</sup>, Luiz A. Forgiarini Junior<sup>2</sup>, Alexandre S. Dias<sup>3</sup>, Cláudio A. Marroni<sup>1</sup>

## Resumo

**Contextualização:** As doenças hepáticas são responsáveis pelas alterações metabólicas, perda da massa e função muscular que interferem na condição funcional e na qualidade de vida (QV). **Objetivo:** Comparar a capacidade ao exercício, a força muscular respiratória e a QV entre os pacientes com cirrose hepática, candidatos ao transplante de fígado, com as seguintes etiologias: hepatite vírus C (HCV), hepatite vírus B (HBV) e cirrose alcoólica (CA). **Métodos:** Estudo transversal, composto por 86 pacientes, divididos em três grupos: HCV (40 pacientes), HBV (14 pacientes) e CA (32 pacientes). Os pacientes foram avaliados por meio do teste da caminhada de seis minutos (TC6min), manovacuometria e QV pelo questionário SF-36. **Resultados:** O grupo CA apresentou menor distância percorrida no TC6min (metros) quando comparado com os grupos HBV e HCV (373,50±50,48; 464,16±32 e 475,94±27,84, respectivamente, p=0,001). Nos domínios do SF-36, o grupo CA apresentou menores escores na capacidade funcional e limitações por aspectos físicos quando comparado com os grupos HBV e HCV (p=0,001). Na comparação da força dos músculos respiratórios, o grupo CA apresentou menor P<sub>l</sub>máx (cmH<sub>2</sub>O) quando comparado com os grupos HBV e HCV (-65,54±11,28; -71,61±6,96; -82,44±13,71, respectivamente, p=0,001). A P<sub>E</sub>máx (cmH<sub>2</sub>O) no grupo CA foi menor do que nos grupos HBV e HCV (65,13±10,74; 82,44±13,87; 83,44±12,20, respectivamente, p=0,001). **Conclusão:** O grupo CA demonstrou pior capacidade ao exercício, força muscular respiratória e QV quando comparado aos pacientes com HCV e HBV.

**Palavras-chave:** transplante hepático; capacidade funcional; fisioterapia; qualidade de vida.

## Abstract

**Background:** Liver diseases are responsible for metabolic disorders and loss of muscle mass and function that affect functional status and quality of life (QoL). **Objective:** To compare exercise capacity, respiratory muscle strength, and QoL in liver transplant candidates with cirrhosis of the following etiologies: hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), and alcoholic cirrhosis (AC). **Methods:** Cross-sectional study comprising 86 patients divided into three groups: HCV (40 patients), HBV (14 patients), and AC (32 patients). Patients were evaluated using the Six-Minute Walk Test (6MWT), manometry, and the QoL questionnaire SF-36. **Results:** The AC group showed the lowest performance in the 6MWT (meters) compared to the HBV and HCV groups (373.50±50.48, 464.16±32, and 475.94±27.84, respectively, p=0.001). In the domains of the SF-36, the AC group had lower scores for functional capacity and physical limitations when compared to the HBV and HCV groups (p=0.001). In the comparison of respiratory muscle strength, the AC group had lower MIP (cmH<sub>2</sub>O) compared to the HBV and HCV groups (-65.54±11.28, -71.61±6.96, -82.44±13.71, respectively, p=0.001). The MEP (cmH<sub>2</sub>O) in the AC group was also lower than in the HBV and HCV groups (65.13±10.74, 82.44±13.87, 83.44±12.20, respectively, p=0.001). **Conclusion:** The AC group showed worse exercise capacity, respiratory muscle strength, and QoL compared to patients with HCV and HBV.

**Keywords:** liver transplantation; functional status; physical therapy; quality of life.

**Recebido:** 09/04/2011 – **Revisado:** 20/07/2011 – **Aceito:** 27/09/2011

<sup>1</sup>Departamento de Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Vias Aéreas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Escola de Educação Física, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

**Correspondência para:** Lucas Homercher Galant, Avenida Osvaldo Aranha, 522/42, Bom Fim, CEP 90035-190, Porto Alegre, RS, Brasil, e-mail: lucasgalant@hotmail.com

## Introdução

A cirrose é um distúrbio clínico patológico responsável por alterações sistêmicas e metabólicas nos indivíduos. Estudos clínicos demonstram diversas complicações relacionadas ao processo patológico, tais como o comprometimento da função pulmonar, ascite, encefalopatia hepática, icterícia, perda de massa e da função muscular, alterações da pressão na veia porta e alterações cardíacas com conseqüente redução na qualidade de vida (QV)<sup>1,2</sup>.

Entre as complicações causadas pelas hepatopatias estão as alterações metabólicas associadas à desnutrição dos pacientes, já que eles perdem grande quantidade de massa muscular, apresentando repercussões negativas no sistema musculoesquelético<sup>3,4</sup>.

Os pacientes hepáticos crônicos desenvolvem um quadro de desnutrição devido à diminuição na ingestão dos alimentos, déficit na absorção e no transporte de nutrientes e ao aumento do gasto energético em repouso<sup>5,6</sup>. De acordo com Merli et al.<sup>7</sup>, existe relação direta entre o grau de redução dos níveis de albumina e gravidade da doença hepática.

Estudos sugerem que a fadiga muscular persistente proporciona um déficit na condição funcional e na QV desses pacientes. A possível explicação para a persistência da fadiga muscular nesses indivíduos pode estar relacionada à perda de massa muscular, mas também à diminuição da capacidade oxidativa mitocondrial, a qual, irá proporcionar um quadro persistente de descondicionamento físico e caquexia<sup>8,9</sup>.

Por isso, objetivamos avaliar e comparar a condição funcional, a força muscular respiratória e a QV entre os pacientes cirróticos candidatos ao transplante ortotópico de fígado que apresentam as seguintes etiologias; hepatite pelo vírus C (HCV), hepatite pelo vírus B (HBV) e cirrose alcoólica (CA), bem como correlacionar o escore de gravidade *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) com a distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (TC6min) dos pacientes hepáticos crônicos.

## Materiais e métodos

Este estudo caracteriza-se por ser transversal com amostra de conveniência. A amostra analisada foi de 86 pacientes adultos que apresentavam os diagnósticos de HCV, HBV e CA conforme critérios médicos e estavam em acompanhamento no Serviço de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul, Brasil) no período de agosto de 2009 a dezembro de 2010.

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos que apresentavam condições clínicas para realizar os procedimentos propostos e que se encontravam no período pré-operatório para a realização do transplante hepático.

Todos os pacientes tinham acompanhamento médico periódico e possuíam condições de realizar os testes preconizados e também não poderiam apresentar fatores que interferissem nas coletas dos dados (não-colaboração, instabilidade hemodinâmica, dificuldade de locomoção, doença neuromuscular e aqueles que aguardavam o retransplante do órgão).

Os 86 pacientes cirróticos foram divididos em três grupos distintos: 40 encontravam-se no grupo HCV, 14 no grupo HBV e 32 no grupo CA. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de cada paciente, e o trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil (parecer 110/05, protocolo 1036/05).

Os pacientes selecionados foram submetidos, em um único momento, aos seguintes procedimentos: aplicação do questionário de QV autoexplicativo: "Short Form-36" (SF-36), manovacuometria e TC6min. Anteriormente à realização dos testes, os dados referentes às características da amostra foram registrados em uma ficha de avaliação específica, e as mensurações foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador.

Para avaliar a capacidade funcional, ou seja, o nível funcional para as atividades físicas diárias dos pacientes, foi realizado o TC6min. Esse teste exige que o paciente percorra uma distância máxima pelo tempo de seis minutos caminhando o mais rápido possível. Ele foi realizado em um corredor sem obstáculos, reto, plano, com 30 m de comprimento<sup>10</sup>.

O paciente notificava a sensação de dispneia e a fadiga de membros inferiores mensurada por meio da Escala de Borg modificada (escala 0-10), antes e após o teste. Nesses mesmos momentos, foram registradas as frequências cardíaca e respiratória e a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>).

A QV dos pacientes dos grupos foi avaliada pelo questionário autoaplicado de QV SF-36, que descreve e avalia o estado de saúde dos indivíduos por meio de vários domínios (capacidade funcional – SF-36<sub>1</sub>; limitação por aspectos físicos – SF-36<sub>2</sub>; dor – SF-36<sub>3</sub>; estado geral da saúde – SF-36<sub>4</sub>; vitalidade – SF-36<sub>5</sub>; aspectos sociais – SF-36<sub>6</sub>; saúde mental – SF-36<sub>7</sub>; limitação por aspectos emocionais – SF-36<sub>8</sub>). Os escores em cada domínio são obtidos pela soma das respostas daquele item, transformando esses escores brutos em uma escala em que 0 representa saúde deficitária e 100 bom estado de saúde<sup>11</sup>.

Para mensurar a força dos músculos respiratórios, foi utilizado um manovacuômetro digital MVD 500 da marca Globalmed® e, para avaliação da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>), foi solicitado ao indivíduo que realizasse uma expiração máxima até o volume residual e, após o posicionamento adequado do equipamento na boca do paciente, foi realizada uma inspiração forçada até atingir a capacidade pulmonar total. Para avaliar a pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>), foi solicitado ao indivíduo que iniciasse a manobra a partir da capacidade pulmonar total, que foi seguida por uma expiração

forçada máxima. Para a realização das manobras, o equipamento deveria estar adequadamente posicionado na boca do paciente para não existir falha no teste. Os resultados foram obtidos após a realização de cinco manobras, obtendo-se no mínimo três aceitáveis, em que os valores não diferiram entre si por mais de 10% do maior valor. Foi registrada a pressão mais elevada em centímetros de água (cmH<sub>2</sub>O), e foram utilizados os valores de normalidade<sup>12</sup>.

A função pulmonar (capacidade vital forçada – CVF; volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF<sub>1</sub>) foi mensurada por meio da espirometria (utilizou-se um microespirômetro Micromedical/Microplus), seguindo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, descritas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>13</sup>. O teste de espirometria foi realizado de maneira a se obterem três manobras aceitáveis, sendo duas delas reprodutíveis. Os critérios de reprodutibilidade envolveram a diferença entre os dois maiores valores de VEF<sub>1</sub> e CVF abaixo de 0,2 litro, o que significa que o valor máximo foi provavelmente obtido.

Para mensurar a gravidade dos doentes hepáticos, utilizamos o escore de gravidade *Model for End stage Liver Disease* (MELD). O escore MELD foi calculado segundo a fórmula abaixo, disponível em: <http://www.unos.org/resources/MELDPeldCalculator.asp>  $\{0,957 \times \log e [\text{creatinina (mg/dL)}] + 0,378 \times \log e [\text{bilirrubina (mg/dL)}] + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643\}$ <sup>14</sup>.

Para verificar a normalidade da amostra, foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Na comparação entre os grupos em relação ao desempenho do TC6min, à força muscular respiratória e aos escores do questionário de QV SF-36, foi aplicada a análise de variância ANOVA (*post-hoc* de Tukey) e, para correlacionar o MELD com o TC6min, foi utilizada a Correlação de Pearson. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS, versão 16.0. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## Resultados

As características antropométricas e clínicas da amostra estudada encontram-se dispostas na Tabela 1. Observaram-se resultados semelhantes nos grupos avaliados, não havendo diferenças estatísticas entre os participantes.

Os principais diagnósticos de doença hepática foram: cirrose pelo vírus C, cirrose pelo vírus B e CA. O escore de gravidade MELD não difere estatisticamente entre os grupos.

Na comparação da capacidade ao exercício, o grupo CA obteve pior desempenho no TC6min, quando comparado com os grupos HBV e HCV ( $p=0,001$ ). A frequência cardíaca (FC) ao final do TC6min do grupo CA foi significativamente maior do que a apresentada pelos grupos HCV e HBV ( $p=0,03$ ). A Escala de Borg adaptada para avaliar a fadiga dos membros inferiores no momento pós TC6min foi maior no grupo CA, quando comparado

com os grupos HCV e HBV ( $p=0,01$ ). O grupo CA obteve menor PImáx e PEmáx, quando comparado com os grupos HBV e HCV ( $p=0,001$ ), conforme exposto na Tabela 2.

Em relação aos domínios do questionário de QV SF-36 (Tabela 3), o grupo CA demonstrou menores escores em todos os domínios, quando comparado com os grupos HBV e HCV. No entanto, apresentou apenas diferença estatisticamente significativa nos domínios capacidade funcional ( $p=0,001$ ) e limitações por aspectos físicos ( $p=0,001$ ).

Na análise da correlação do MELD com a distância percorrida no TC6min (Figura 1), houve moderada correlação negativa entre essas variáveis  $r=-0,56$ ;  $p=0,001$ .

## Discussão

O respectivo estudo é o primeiro que comparou a condição funcional, a força muscular respiratória e a QV em pacientes brasileiros candidatos ao transplante hepático com diferentes etiologias.

Quando mensuramos a distância percorrida no TC6min nos diferentes grupos, verificou-se a diminuição da condição funcional do grupo CA, quando comparado com os grupos HCV e HBV, evidenciando que existe uma possível deterioração do sistema musculoesquelético em consequência da associação do processo patológico com o álcool. Para corroborar, no estudo realizado por Alameri et al.<sup>15</sup>, foi avaliada a condição funcional dos pacientes candidatos ao transplante hepático. Evidenciou-se que os indivíduos com cirrose hepática Child-Pugh C apresentavam menor capacidade funcional e sobrevida quando comparados com os pacientes Child-Pugh A e B, demonstrando que a gravidade da doença hepática interfere nos aspectos funcionais no momento pré-transplante hepático.

A existência da moderada associação inversa entre as variáveis MELD e a distância no TC6min já foi anteriormente descrita pelo nosso grupo<sup>16</sup>.

O considerável número amostral do respectivo estudo fortalece a ideia de que o escore de gravidade MELD acaba

**Tabela 1.** Características antropométricas e clínicas dos indivíduos.

Características	HCV (n=40)	HBV (n=14)	CA (n=32)	p
Idade (anos)	56,3±8,1	52,3±6,4	54,3±9,7	0,9
Sexo (n°) – M/F	30/10	14/4	20/8	0,8
Peso (Kg)	67,34±8,62	69,23±10,62	71,00±8,50	0,8
Altura (m/cm)	1,67±0,83	1,69±0,73	1,70±0,91	0,9
MELD	16±2	17±3	19±3	0,6
CVF(%)	95,0±19,5	97,0±17,4	93,2±30,5	0,7
VEF <sub>1</sub> (%)	90,9±16,9	88,7±18,0	87,1±14	0,8

As variáveis idade, peso, altura estão descritas em média e desvio-padrão, respectivamente. M/F=masculino/feminino; HCV=Hepatite pelo vírus C; HCB= Hepatite pelo vírus B; CA=Cirrose alcoólica; MELD=Model for End stage Liver Disease; CVF=Capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>=Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

**Tabela 2.** Comparação entre os grupos das variáveis do teste da caminhada de seis minutos e força muscular respiratória.

Características	HCV (n=40)	HBV (n=14)	CA (n=32)	p
Dtc6min	475,94±27,84*	464,16±32,00*	373,50±50,48*	0,001
FC (inicial)	72±16	77±11	74±13	0,9
FC (fim)	87±22 *	91±15*	102±20*	0,02
FR (inicial)	16±2	15±3	16±5	0,8
FR (fim)	23±2	21±3	25±8	0,7
SpO <sub>2</sub> (inicial)	97±2	98±1	97±3	0,9
SpO <sub>2</sub> (fim)	96±4	97±1	95±2	0,8
Borg (inicial)	1±0,5	1±0,6	2±0,4	0,7
Borg (final)	2±1*	2±1*	4±1,5*	0,01
Plmáx	-82,44±13,71*	-71,61±6,96*	-65,54±11,28*	0,001
PEmáx	83,44±12,20*	82,44±13,87*	63±10,74*	0,001
Pred Dtc 6 min (m)	703±95	654±101	701±78	0,8
Pred Plmáx	-165±54	-154±62	-162±57	0,9
Pred PEmáx	259±34	247±41	254±51	0,7

Dados descritos por meio da média e desvio-padrão. HCV=Hepatite pelo vírus C; HBV=Hepatite pelo vírus B; CA=Cirrose alcoólica; ns=ausência de significância estatística entre os grupos; Dtc 6 min (m)=Distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (metros); FC=Frequência cardíaca; FR=Frequência respiratória; SpO<sub>2</sub>=Saturação periférica de oxigênio; Plmáx=Pressão inspiratória máxima; PEmáx=Pressão expiratória máxima; Pred Plmáx=Predito da pressão inspiratória máxima; Pred PEmáx=Predito da pressão expiratória máxima; Anova (post-hoc de Tukey); \* Diferença significativa do grupo CA vs grupo HBV e grupo CA vs grupo HCV, p=nível de significância.

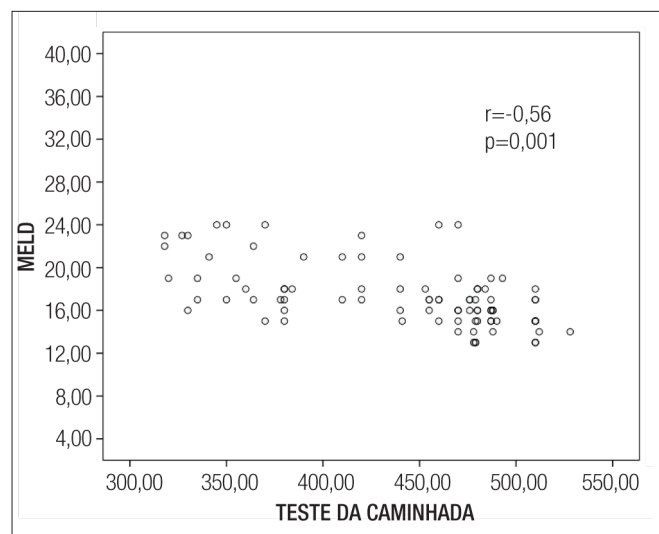
**Tabela 3.** Comparação da qualidade de vida entre os grupos.

Características	HCV (n=40)	HBV (n=14)	CA (n=32)	p
SF-36 <sub>1</sub>	67,08±24,96*	64,60±22,22*	46,59±14,75*	0,001
SF-36 <sub>2</sub>	69,02±11,00*	64,80±21,40*	40,00±12,61*	0,001
SF-36 <sub>3</sub>	56,05±13,97	61,44±25,58	52,66±19,13	0,07
SF-36 <sub>4</sub>	48,87±16,45	51,96±17,50	47,00± 15,41	0,08
SF-36 <sub>5</sub>	56,14±11,07	63,20±26,45	51,52±17,50	0,1
SF-36 <sub>6</sub>	67,89±19,71	71,04±25,40	63,55±24,75	0,08
SF-36 <sub>7</sub>	48,32±12,04	51,61±15,12	44,29±10,95	0,07
SF-36 <sub>8</sub>	66,12±20,05	68,08±16,07	63,00±13,04	0,6

As variáveis estão descritas por meio da média e desvio-padrão. HCV=Hepatite pelo vírus C; HCB=Hepatite pelo vírus B; CA=Cirrose alcoólica; SF-36=Short Form 36; SF-36<sub>1</sub>=capacidade funcional; SF-36<sub>2</sub>=limitação por aspecto físico; SF-36<sub>3</sub>=dor; SF-36<sub>4</sub>=estado geral da saúde; SF-36<sub>5</sub>=vitalidade; SF-36<sub>6</sub>=aspectos sociais; SF-36<sub>7</sub>=saúde mental; SF-36<sub>8</sub>=limitação por aspectos emocionais; \* Diferença significativa do grupo CA vs grupo HBV e grupo CA vs grupo HCV. A análise estatística utilizada foi o teste de ANOVA com o post-hoc de Tukey.

demonstrando interferência no desempenho da análise funcional nos pacientes hepatopatas.

Os indivíduos do grupo CA apresentaram maior sensação de fadiga, quando comparados com os dos outros grupos no final do TC6min. A possível explicação refere-se aos aspectos de adaptação que a as fibras musculares do tipo I (contrações lentas/oxidativas) podem sofrer, transformando-se em fibras de contrações rápidas (tipo IIA/glicolíticas) em decorrência da inatividade física<sup>17</sup>. Esse mecanismo glicolítico tem como característica a não-utilização das rotas metabólicas aeróbias para a formação do substrato energético, havendo o predomínio do metabolismo anaeróbio, que fisiologicamente forma o lactato. O acúmulo do ácido láctico será

**Figura 1.** Correlação do MELD com o teste da caminhada de seis minutos.

responsável pela depleção das reservas de glicogênio das fibras musculares, interferindo, dessa forma, nos aspectos anatomo-funcionais do sistema muscular, ocasionando a fadiga muscular, fator limitante das atividades de vida diária desses pacientes. De acordo com esse conceito, o índice de Adenosina Trifosfato (ATP), Fosfocreatina (PCr) e Magnésio total (Mg<sup>2+</sup>) estará diminuído no músculo esquelético de pacientes cirróticos. Esse conceito foi demonstrado por Jacobsen et al.<sup>18</sup>, pois as maiores taxas de PCr e ATP mitocondrial foram apresentadas por indivíduos com melhores condições clínicas.

Em decorrência das alterações vinculadas aos aspectos da capacidade funcional, esses indivíduos vão apresentar

consequências negativas nos aspectos relacionados com a QV. Em nosso estudo, os pacientes do grupo CA apresentaram piores escores do questionário de QV SF-36 em todos os domínios, no entanto somente a condição funcional e as limitações por aspectos físicos diferiram estatisticamente dos grupos HCV e HBV. Tais resultados ficam limitados em relação à discussão, visto que existem poucos estudos que comparam a QV entre os respectivos grupos. No entanto, van den Berg-Emons et al.<sup>19</sup> compararam a QV dos pacientes submetidos ao transplante de fígado com indivíduos hígidos. Constatou-se que o domínio capacidade funcional nos pacientes transplantados apresentou menor escore quando comparado com o grupo controle<sup>20</sup>.

Apesar de os pacientes submetidos ao transplante hepático apresentarem melhora em seus aspectos sociais, a grande maioria não retorna às suas tarefas sociais anteriormente realizadas. A condição empregatícia, na maioria das vezes, fica diminuída em consequência das alterações físicas e emocionais. Segundo Ratcliffe et al.<sup>21</sup>, 45% dos indivíduos da sua amostra não retornaram a desempenhar suas funções empregatícias após o transplante. Esse fator possui um impacto direto nos aspectos sociais, podendo interferir na QV.

Programas multidisciplinares de reabilitação física no momento pré-transplante podem ser uma alternativa relevante para

esses pacientes, especificamente os com CA, que apresentaram no respectivo estudo maior deterioração da condição funcional, QV e força muscular respiratória. No entanto, existem poucas evidências científicas que mensuram a efetividade dos programas de reabilitação nos doentes hepáticos crônicos<sup>22</sup>.

O respectivo estudo apresenta algumas limitações. O pequeno número amostral do grupo HBV restringe as comparações das variáveis entre os grupos. Tal fator ocorre em decorrência da baixa prevalência de HBV em nossa região. Outro aspecto limitante é a realização de um único teste da caminhada, sabendo-se que o fator aprendizado influencia no desempenho. A utilização do instrumento genérico SF-36 para mensuração da QV pode acabar limitando a influência da doença hepática sobre a QV, visto que existem instrumentos validados específicos para a doença hepática. Diante dessas considerações, concluímos que o grupo CA demonstrou pior condição funcional, força muscular respiratória e QV do que os pacientes dos grupos HCV e HBV, bem como observamos correlação inversa entre o escore de gravidade MELD e a distância do TC6min nos indivíduos que aguardam na lista de espera para o transplante hepático. Portanto, faz-se necessária a realização de outros estudos que avaliem a influência das respectivas variáveis nos diferentes grupos estudados.

## Referências

1. Barcelos S, Dias AS, Forgiarini LA, Monteiro MB. Transplante hepático: repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):186-91.
2. Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(3):235-40.
3. Younossi ZM, Guyatt G. Quality-of-life assessments and chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1037-41.
4. Younossi ZM. Chronic liver disease and health-related quality of life. *Gastroenterology.* 2001;120(1):305-7.
5. van den Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2003;3(10):33-9.
6. Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schakm SW, Busschbach JJ, Darlington AS. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1629-35.
7. Merli M, Romiti A, Riggio O, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(5 Suppl):130-4.
8. Nompelleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology.* 1994;19(2):518-33.
9. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res.* 2000;49(5):311-7.
10. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;167(9):1287.
11. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
12. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27.
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28(3):2-237.
14. Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2008;22(5):651-6.
15. 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(29):3996-4001.
16. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA Jr, Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1729-30.
17. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients' expectations and success criteria for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; doi: 10.1002/lt.22355.
18. Jacobsen EB, Hamberg O, Quistorff B, Ott P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34(1):7-12.
19. van den Berg-Emons, Kazemier G, van Ginneken B, Niuwenhuijsen C, Tilanus H, Stam H. Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver transplantation. *J Rehabil Med.* 2006;38(2):124-9.
20. van den Berg-Emons R, van Ginneken B, Wijffels M, Tilanus H, Metselaar H, Stam H, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(6):928-33.
21. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryans S, Burroughs A, Buxton M, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002;8(3):263-70.
22. van Ginneken BT, van den Berg-Emons HJ, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G, Stam HJ. Effects of a rehabilitation programme on daily functioning, participation, health-related quality of life, anxiety and depression in liver transplant recipients. *Disabil Rehabil.* 2010;32(25):2107-12.