

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

Daniel Pfeifer Campani

**CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES,
MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE
HEPÁTICA ASSOCIADA AO VÍRUS C**

**PORTO ALEGRE- RS
2015**

Daniel Pfeifer Campani

**CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES,
MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE
HEPÁTICA ASSOCIADA AO VÍRUS C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano da Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

**Porto Alegre- RS
2015**

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Campani, Daniel Pfeifer
CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES E
MORFOLÓGICAS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA
ASSOCIADA AO VÍRUS C / Daniel Pfeifer Campani. --
2015.
81 f.

Orientador: Alexandre Simões Dias.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa
de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano,
Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. cirrose. 2. força muscular. 3. funcionalidade.
4. eletromiografia. 5. espessura muscular. I. Dias,
Alexandre Simões, orient. II. Título.

Daniel Pfeifer Campani

**CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES,
MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA
ASSOCIADA AO VÍRUS C**

Conceito Final

Aprovado emdede

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. LUIZ ALBERTO FORGIARINI JUNIOR – IPA (Centro Universitário
Metodista)

Prof. Dr. RONEI SILVEIRA PINTO – UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande
do Sul)

Prof. Dr. CLAUDIO AUGUSTO MARRONI- UFCSPA (Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre)

AGRADECIMENTOS

À minha família, pela riqueza de valores e orientação na vida. Pela oportunidade de troca de experiências e análise de perspectivas entre diferentes gerações, sempre fundamentados pela união e amor incondicional dentro deste círculo. Em especial, à minha esposa Maria Carolina e filhas Maria Clara e Maria Fernanda, em breve João Pedro, por serem incentivadores e inspiração para superação e aperfeiçoamento deste ser de cabeça dura e coração mole.

Ao meu orientador Alexandre Simões Dias pela amizade, confiança e ensinamentos passados, aliados ao exemplo de conduta profissional e pessoal.

À todos os colegas do Grupo de Pesquisa Experimental e Clínica em Fisioterapia, em especial Fernando de Aguiar Lemos, Rodrigo Casalles e Joana Noronha por toda sua contribuição na realização deste trabalho.

Aos doutores Mário Reis e Matheus Michalczuk pelo acesso e colaboração dentro do Ambulatório de Gastroenterologia do HCPA.

À Daniel Umpierre e Lucas Porto Santos por abrirem as portas e nos receber no Lafix- HCPA, para realização desta pesquisa.

À todos os professores pelos quais passei, que dentro de suas áreas contribuíram para minha formação.

À todos os familiares, amigos e pacientes com cirrose causada pelo vírus da hepatite C, pela sua contribuição espontânea em participar deste estudo.

MUITO OBRIGADO!

“Combati o bom combate, terminei a batalha, guardei a fé.”
(São Paulo)

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) afeta aproximadamente 3% da população mundial, sendo responsável por cerca de 27% da totalidade dos casos de cirrose. A sarcopenia é apontada como uma das principais complicações extra-hepáticas, tanto a perda de massa como a função muscular parecem ser dependente da etiologia e evolução da doença. Este estudo tem como objetivo avaliar e comparar as características morfológicas, neuromusculares e funcionais entre pacientes cirróticos com vírus positivo, negativo e indivíduos saudáveis.

Métodos: Participaram do estudo 20 pacientes com cirrose causada pelo VHC classificados como Child Pugh A, sendo 12 com vírus positivo (GP) e 8 com vírus negativo (GN), além de 12 indivíduos saudáveis (GC). Após a avaliação antropométrica e do nível de atividade física, os indivíduos foram submetidos a ultrassonografia para avaliar morfologia do quadríceps e a espessura muscular, ângulo de penação (AP) e comprimento do fascículo (CF) da arquitetura muscular do vasto lateral (VL) do membro dominante. Após foi realizado o teste de funcionalidade de sentar e levantar em 30 segundos, seguido do teste força dos extensores de joelho (contração voluntária máxima isométrica (CVMI), aplicado concomitante com a avaliação do *root mean square* (RMS) do sinal eletromiográfico associado à utilização do gatilho de disparo visual para análise do tempo de reação neuromuscular. A partir destas avaliações, também foram calculadas a qualidade muscular (QM), taxa de produção de força (TPF) e eficiência neuromuscular (ENM).

Resultados: Os grupos foram pareados por sexo, idade, estatura e massa corporal, não havendo diferença significativa entre os mesmos. A avaliação do nível de atividade física também não apresentou diferença significativa entre os grupos. Os pacientes do GP apresentaram uma espessura muscular do quadríceps (EMQ) significativamente menor que o GN (2,2 [2,1; 2,5] x 3 [2,8; 3,3], respectivamente) e o GC (2,2 [2,1; 2,5] x 2,8 [2,5; 3,2], respectivamente) ambos com $p < 0,001$, bem como menor espessura do vasto lateral (EMVL) do que o GC, (1,7 [1,6; 2,2] x 2,3 [2,1 x 2,7], $p < 0,006$). Não houve diferença no AP e CF entre os 3 grupos. Em relação a QM e CVMI não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos, porém no sinal RMS durante o pico de força, o GC foi significativamente maior que o GP (0,39 [0,34; 0,44] x 0,31 [0,29; 0,35], $p \leq 0,02$). Os grupos não apresentaram diferença quanto ao tempo de reação total (TRT), tempo pré-motor (TPM) e tempo motor (TM). A TPF do GC foi significativamente maior que o GP ($p \leq 0,05$) nos seguintes tempos: 30 milisegundos (ms), 75 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms e 250 ms. Quanto a ENM o GC foi significativamente maior que o GP ($p \leq 0,05$) nos tempos 250 ms, 300 ms, 350 ms, 400 ms e 450 ms. No teste funcional de sentar e levantar em 30 segundos o GC foi significativamente maior que o GP (16 [14; 19,7] x 11,5 [10; 13], $p \leq 0,001$). **Conclusão:** Os dados deste estudo demonstraram que pacientes com vírus positivo apresentam maior prejuízo neuromuscular, morfológico e funcional do que indivíduos saudáveis. Ao passo que pacientes com cirrose com vírus negativo apresentaram resultados neuromusculares e morfológicos similares aos indivíduos saudáveis.

Palavras-chaves: Cirrose; Força muscular; Funcionalidade; Espessura Muscular; Eletromiografia.

ABSTRACT

Introduction: Infection with hepatitis C virus (HCV) affects about 3% of the world's population, accounting for about 27% of all cases of cirrhosis. Sarcopenia is considered one of the main extrahepatic complications among patients, both weight loss and muscle function appear to be dependent on the etiology and evolution of the disease. This study aims to evaluate and compare the morphological, neuromuscular and functional characteristics between virus positive and negative cirrhotic patients and healthy individuals. **Methods:** The study included 20 patients with cirrhosis caused by HCV classified as Child Pugh A, 12 with positive virus (PG), 8 with negative virus (NG) and 12 healthy individuals (CG). Following the anthropometric and the level of physical activity assessments, the subjects underwent ultrasonography to evaluate morphology of the quadriceps and muscle thickness, pennation angle (PA), fascicle length (FL) of the vastus lateralis (VL) muscular architecture of dominant member. After that, the functionality test was performed sitting and standing in 30 seconds and testing the strength of knee extensors (maximal isometric contraction, MIC) concurrent with the *root mean square* (RMS) assessment of the electromyographic signal associated with the use of a visual stimulation device for analysis of the neuromuscular reaction time. From these assessments, the muscle quality (QM), rate of force development (RFD) and neuromuscular efficiency (NME) were also calculated. **Results:** The groups were matched by sex, age, height and body mass, with no significant difference in these parameters. The evaluation of the physical activity level also showed no significant difference between the groups. The PG patients showed muscle thickness of the quadriceps (MTQ) significantly lower than the NG (2.2 [2.1; 2.5] x 3 [2.8; 3.3], respectively) and CG (2.2 [2.1; 2.5] x 2.8 [2.5; 3.2], respectively) both with $p < 0.001$, as well as lesser thickness of the vastus lateralis (MTVL) than the CG (1.7 [1.6; 2.2] x 2.3 [2.1 x 2.7], $p < 0.006$). There was no difference in PA and FL among the 3 groups. Regarding MQ and MIC no significant differences were identified, however, the RMS signal during peak strength, the CG was significantly higher than the PG (0.39 [0.34; 0.44] x 0.31 [0.29; 0.35], $p \leq 0.02$). The groups did not differ on total reaction time (TRT), premotor time (PMT) and motor time (MT). The CG's RFD was significantly higher than the PG ($p \leq 0.05$) at the following times: 30 milliseconds (ms), 75 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms and 250 ms. The CG rate of force development (RFD) was significantly higher than in the PG ($p \leq 0.05$) at the following times: 30 ms, 75 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms and 250 ms. As for the NME, the CG was significantly higher than the PG ($p \leq 0.05$) in times 250 ms, 300 ms, 350 ms, 400 ms and 450 ms. In the functional testing of sitting and standing in 30 seconds CG was significantly higher than the PG (16 [14; 19.7] x 11.5 [10; 13], $p \leq 0.001$). **Conclusion:** Data from this study demonstrated that the virus positive patients showed increased neuromuscular, morphological and functional damage than healthy individuals. While virus negative patients with cirrhosis showed neuromuscular and morphological results similar to that of healthy individuals.

Keywords: Cirrhosis; Muscle strength; Functionality; Muscle thickness; Electromyography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação das variáveis avaliadas.....	30
Figura 2: Etapas utilizadas no estudo.....	32
Figura 3 Representação esquemática das variáveis avaliadas.....	37
Figura 4: Modelo utilizado para avaliar a arquitetura muscular do vasto lateral.....	40
Figura 5: Espessura muscular do quadríceps (EMQ) dos diferentes grupos.....	44
Figura 6: Espessura muscular do vasto lateral (EMVL) dos diferentes grupos.....	44
Figura 7: Comparação da taxa de produção de força (TPF) (Média ± EP) dos diferentes grupos	46
Figura 8: Eficiência neuromuscular (ENM) (Média ± EP) dos diferentes grupos.....	46
Figura 9: Somatório da atividade eletromiográfica (Srms) dos extensores de joelho (Média ± EP) dos diferentes grupos.....	47
Figura 10: Teste funcional de Sentar e Levantar em 30 segundos entre os grupos.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação do nível de atividade física por meio do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ).....	33
Tabela 2: Parâmetros anatômicos para coleta das imagens de ultrassonografia.....	38
Tabela3: Características dos indivíduos inseridos no estudo.....	42
Tabela 4: Parâmetros morfológicos, de arquitetura muscular e qualidade muscular do quadríceps e vasto lateral.....	43
Tabela 5: Valores da contração voluntária máxima isométrica (CVMI) e RMS durante o pico de força dos extensores de joelho a 60 graus.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AE- ativação elétrica
AP- ângulo de penação
AST- área de secção transversa
CF- comprimento do fascículo
CFu- capacidade funcional
CH- cirrose hepática
CPA- Score de Child-Pugh A
CPB- Score de Child-Pugh B
CPC-Score de Child-Pugh C
CVMI- contração voluntária máxima isométrica
EIAS- espinha ilíaca ântero superior
EM- espessura muscular
EMT- espessura muscular transversa
EMQ- espessura muscular do quadríceps
EMVL- espessura muscular do vasto lateral
EMG- eletromiografia
ENM- eficiência neuromuscular
FMR- força dos músculos respiratórios
GC- grupo controle
GN- grupo vírus C negativo
GP- grupo vírus C positivo
HCPA- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICC- coeficiente de correlação intra- classe
IMP- índice de massa do psoas
IPAC- Questionário Internacional de Nível de Atividade Física
MELD- Model End Liver Disease
PEmax- pressão expiratória máxima
PImax- pressão inspiratória máxima
QM- qualidade muscular
RF- reto femoral
RMS- *root mean square* (média da raiz quadrada)
SNM- sistema neuromuscular

Srms- somatório do RMS da atividade eletromiográfica

TC- tomografia computadorizada

TM- tempo motor

TPF- taxa de produção de força

TPM- tempo pré-motor

TRT- tempo de reação total

Tx- transplante

VHC- vírus da hepatite C

VL- vasto lateral

VM- vasto medial

SUMÁRIO

1 Introdução.....	13
2 Objetivos.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 Referencial Teórico	17
3.1 Cirrose e fisiopatologia associada a disfunção neuromuscular.....	17
3.1.1 Aumento da média de idade no doente hepático crônico.....	19
3.1.2 Presença da sarcopenia do período pré ao pós transplante hepático...19	
3.1.3 Complicações e severidade da doença associadas ao vírus C.....	20
3.2 Evidências morfológicas, neuromusculares e mecânicas.. ..	20
3.2.1 Disfunção dos músculos respiratórios.....	20
3.2.2 Disfunção muscular dos membros superiores.....	21
3.2.2.1 Força de preensão palmar.....	21
3.2.2.2 Força dos membros superiores.....	22
3.2.3 Disfunção muscular dos membros inferiores.....	22
3.2.3.1 Morfologia muscular.....	22
3.2.3.2 Força dos membros inferiores.....	25
4 Problema de pesquisa.....	28
5 Pacientes e métodos.....	29
5.1 Delineamento do estudo.....	29
5.2 Cálculo amostral.....	29
5.3 Definição operacional das variáveis.....	29
5.4 População e amostra.....	30
5.5 Critérios de inclusão e exclusão.....	30
5.6 Procedimentos éticos.....	31
5.7 Avaliações.....	31
5.7.1 Avaliação do nível de atividade física.....	32
5.7.2 Avaliação funcional.....	34
5.7.3 Avaliação do sistema neuromuscular.....	34

5.7.3.1 Propriedades neuromecânicas musculares.....	36
5.7.4 Morfologia muscular.....	37
5.7.5 Arquitetura Muscular	38
5.8 Análise estatística.....	40
6 Resultados.....	42
7 Discussão.....	49
8 Limitações do estudo.....	59
9 Conclusão.....	60
10 Direções futuras.....	61
11 Referência bibliográfica.....	62
12 Anexos.....	75

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema comum no mundo atual, afetando aproximadamente 3% da população mundial, dos quais 85% desenvolverão a forma crônica da doença, sendo que entre 15-30% desenvolverão cirrose. Neste estágio avançado da doença o VHC é responsável por 27% da totalidade dos casos (Assellah *et al*,2003; El-Zayad *et al*,2012; Zaltron *et al*,2012; WHO, 2014). A cirrose é uma doença hepática crônica e difusa, caracterizada pela substituição progressiva do parênquima hepático por tecido fibrótico com formação de nódulos regenerativos, alterando a arquitetura e a função do fígado devido à morte dos hepatócitos. É uma doença que se manifesta de modo indolor, assintomático e insuspeito até o surgimento das primeiras complicações, momento em que os danos hepáticos podem ser permanentes (Gottschall,2004; Conchillo *et al*,2007; Lee *et al*,2008; Schuppan *et al*, 2008).

A progressão da doença é resultante da resposta do tecido hepático frente aos eventos inflamatórios, tóxicos, metabólicos e congestivos, que cronicamente culminam em sinais clínicos com manifestações extra-hepáticas decorrentes basicamente da insuficiência hepatocelular e da hipertensão portal. Estes dois fatores podem gerar alteração da função pulmonar, alterações metabólicas e hormonais, ascite, encefalopatia hepática, varizes gastroesofágicas e alterações cardíacas (Conchillo *et al*,2007; Galant *et al*,2012). Além disto, a ingestão calórica insuficiente desencadeada por desconforto pós-prandial aliada ao estado hipermetabólico, eleva a demanda por calorias e proteínas contribuindo para a fraqueza muscular e fadigabilidade presente nos pacientes cirróticos (Kachaamy *et al*, 2012; Lemyse *et al*, 2013).

Nos indivíduos com cirrose, a sarcopenia constitui-se um forte e independente preditor de mortalidade, porém não está relacionada ao estágio da doença (Montano-Loza *et al*, 2012). Este fato pode ser controverso, pois não há consenso a respeito da influência do estágio da doença sobre a massa muscular. Aagaard, et al, (2002) demonstraram em pacientes com cirrose causada por álcool, que tanto a massa quanto a força muscular decaem conforme aumenta evolução do Score de Child Pugh. Da mesma forma, a etiologia da doença também parece afetar de forma

desigual a força muscular. Em um estudo que avaliou a força dos músculos respiratórios e a funcionalidade entre pacientes com cirrose causada por álcool, vírus B e vírus C, os autores mostraram que os pacientes com cirrose causada por álcool apresentaram os piores desempenhos (Galant *et al*, 2012). Apesar disto, os estudos que avaliam a massa e a força muscular entre os indivíduos cirróticos, de forma comum compõem sua amostra com pacientes estratificados por severidade da doença, porém com distintas etiologias no mesmo grupo (Galant *et al*, 2011; Pereira *et al*, 2011). Ou, dividem os grupos segundo a etiologia mas com diferentes graus de severidade da doença (Tarter *et al*, 1997; Andersen *et al*, 1998). Estas escolhas metodológicas impedem que se possa atribuir o dano estrutural ou funcional do músculo à etiologia ou à evolução da cirrose hepática.

Adicionalmente, o declínio da função muscular ocorre não somente pela diminuição da massa muscular, mas também pode estar relacionado com as alterações neurais centrais e periféricas na doença hepática. Estes fatores no contexto da cirrose decorrente do VHC, podem ser prejudicados pela encefalopatia hepática e pela neuropatia periférica decorrente da infecção do VHC (Butz *et al*, 2009; Merli *et al*, 2013; Monaco *et al*, 2012). Estudos demonstram por biópsia muscular e neural que a presença do VHC nos tecidos analisados está associada a miosite e neuropatia periférica, respectivamente. Sendo estas complicações relacionadas a presença ou não do VHC e não propriamente a cirrose hepática (Ayabe *et al*, 1997; Younis *et al*, 2007). Esta interação de problemas estruturais e neurais pode afetar diretamente a morfologia e arquitetura muscular, diminuindo desta forma a área de secção transversa, comprimento das fibras musculares, ângulo de penação e volume dos músculos, além do grau de ativação das unidades motoras. Estes fatores influenciam diretamente a relação força- velocidade e força-comprimento segundo Baptista *et al*, 2009 (Raj *et al*, 2010). Produzem mudanças que levam a uma diminuição na *performance* mecânica do músculo, traduzidas pelas limitações para realização de tarefas diárias (Russ *et al*. 2012).

Contudo ainda, não foram encontrados na literatura estudos que indiquem as condições da estrutura e função neural e muscular de pacientes com cirrose causada especificamente pelo vírus da hepatite C, tanto em seu estado ativo como após tratamento e negativação de sua carga viral. Estas informações tornam-se relevantes para que o profissional da saúde possa dispor, de um ponto de partida

para elaboração de um programa de reabilitação com estratégias específicas de intervenções para cada paciente conforme estágio e etiologia da doença.

Desta forma este trabalho teve como objetivo avaliar e caracterizar as propriedades morfológicas, neuromusculares e funcionais entre pacientes cirróticos com vírus C positivo, negativo e indivíduos sem doença hepática.

2 OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar e comparar as características morfológicas, neuromusculares e funcionais entre os pacientes cirróticos com VHC positivo, VHC negativo e sujeitos sem doença hepática.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1) Avaliar e comparar as seguintes variáveis entre pacientes cirróticos com VHC positivo, VHC negativo e sujeitos sem doença hepática:

A) contração voluntária máxima isométrica dos músculos extensores de joelho;

B) *root mean square* do sinal eletromiográfico no pico de força dos extensores de joelho;

C) parâmetros morfológicos dos músculos extensores de joelho;

D) valores da arquitetura muscular do vasto lateral;

E) qualidade muscular;

F) o tempo de reação total dos extensores de joelho;

G) a taxa de produção de força e eficiência neuromuscular dos extensores de joelho;

H) desempenho no teste funcional de sentar e levantar em 30 segundos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Considerando que as adaptações neuromusculares normalmente são influenciadas por fatores como: o histórico de atividade física, biótipo, idade, gênero, raça e fatores cineantropomórficos, a presença de uma doença crônica adiciona particularidades a plasticidade do sistema neuromuscular. Portanto, a revisão bibliográfica apresentará inicialmente um capítulo sobre as características da fisiopatologia da cirrose que agem negativamente sobre o sistema neuromuscular (SNM) e após, uma revisão sobre as evidências morfológicas, neuromusculares e mecânicas na doença hepática (cirrose de diferentes etiologias) agrupadas conforme os músculos avaliados, uma vez que a falta de material específico ao VHC e ao músculo avaliado na presente pesquisa impediriam o desenvolvimento desta.

3.1) CIRROSE E FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Na cirrose hepática (CH), a ação necroinflamatória de origens etiológicas distintas é responsável pelo avanço da fibrose, provocando alterações estruturais do parênquima hepático, remodelamento vascular e aumento da pressão portal. Seu tratamento é baseado no controle da doença de base e das complicações provocadas pela hipertensão portal e pela perda da função dos hepatócitos. O insucesso desta medida terapêutica pode resultar em falência do órgão e indicação para transplante (Tx) hepático (Montano-Loza, 2014).

Todavia como o fígado é um órgão central do metabolismo, sua deterioração resulta em manifestações clínicas por todo o organismo. Uma das complicações mais frequentes na cirrose é a sarcopenia, síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular e força (Merli *et al*, 2013; Hamaguchi *et al*, 2014). Em seu estudo, Montano-Loza *et al*, (2012) demonstram que 45% dos pacientes com cirrose podem apresentar fraqueza muscular.

Mais especificamente, a cirrose causa alterações metabólicas específicas da doença que prejudica o desenvolvimento do músculo esquelético. Isto inclui a oxidação dos ácidos graxos, cetogênese, gliconeogênese de aminoácidos, glicogenólise, utilização seletiva de aminoácidos aromáticos no fígado e aminoácidos de cadeia ramificada como fonte de energia no músculo. Além disso, pode-se observar anormalidades neurológicas e bioquímicas, nas citocinas e nos

níveis hormonais semelhantes às encontradas em outras doenças crônicas (Dasarathy, 2012).

As modificações descritas acima favorecem o desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica, necessários para a manutenção da massa muscular. A diminuição da expressão dos fatores hormonais que promovem a síntese proteica e a elevação dos fatores endócrinos e inflamatórios que contribuem para a ativação das vias de degradação muscular tem como produto o processo de sarcopenia (Lang *et al.*, 2010).

A diminuição da massa muscular aliada a degeneração de fatores neuromusculares contribuem para a perda de força muscular. Com relação a fatores neurais centrais, atribui-se a perda da força muscular à incapacidade do sistema nervoso em ativar completamente o músculo esquelético. Provavelmente estes componentes centrais podem estar ligados a fatores psicológicos como a motivação pessoal e as condições mentais, bem como distúrbios metabólicos como a hipoglicemia e a hiperamonemia. Na encefalopatia hepática, causada pela amônia circulante que cruza a barreira hematoencefálica, é possível identificar *déficits* motores mesmo em estágios iniciais não detectáveis através dos testes psicométricos (Butz *et al.*, 2009). Por outro lado, danos neuroperiféricos também podem ocorrer por influência das complicações metabólicas, endócrinas e inflamatórias e suas devidas contribuições sobre a degeneração da junção neuromuscular, dano sobre motoneurônio e axônio e alteração no processo de acoplamento excitação e contração muscular (Grounds *et al.*, 2008; Deschenes *et al.*, 2010; Ijzerman *et al.*, 2011). Clinicamente é possível avaliar e sugerir indiretamente o grau de envolvimento das estruturas responsáveis pela resposta neuromuscular. Variando entre a concepção sensorial, integração sensório-motora, função córtex-motor e velocidade de condução do neurônio motor ou a alteração no processo de acoplamento de excitação e contração (Laroche *et al.*, 2007).

Com relação aos estudos existentes sobre a capacidade de geração de força em cirróticos, as pesquisas existentes avaliam a força através da mensuração do torque isocinético e isométrico. A força muscular destes doentes apresenta-se reduzida em diferentes grupos musculares em relação a indivíduos saudáveis (Tarter *et al.*, 1997; Andersen *et al.*, 1998; Peng *et al.*, 2006; Periyalwar *et al.*, 2012). Porém, estes estudos não apresentam uma caracterização adequada do sistema muscular, com dados que indiquem o dano causado pela doença. Na literatura é

possível identificar alguns aspectos que podem contribuir para o avanço da debilidade motora e da inatividade física na hepatopatia crônica causada ou não pelo vírus C.

3.1.1) Aumento da média de idade no paciente hepático crônico

Em um estudo recente, observou-se um aumento do número de pacientes hepáticos com mais de 50 anos. Isto é, além do próprio efeito fisiopatológico da doença hepática na massa muscular, também se observa a influência do processo de envelhecimento sobre o desenvolvimento da sarcopenia. Neste sentido existe um aumento no número de pacientes com mais de 50 anos aguardando na lista de espera para Tx hepático (Dasarathy, 2012).

Outro fator que contribui para o aumento na média de idade entre os doentes, é o crescente tempo na lista de espera devido ao decréscimo no número de Tx realizados anualmente (Zarrinpar *et al.*, 2012). Além disto, se considerarmos a evolução silenciosa da doença e seu consequente diagnóstico tardio, o doente poderá sofrer a influência desse intervalo de tempo entre o contágio e o momento do diagnóstico sobre a função e a massa muscular. Concomitantemente, os artigos apontam para uma lacuna com uma grande área não explorada e com doentes necessitando de um processo de intervenção na busca do aumento do condicionamento muscular, melhor qualidade de vida e maior independência funcional (Fanzini *et al.*, 2012).

3.1.2) Presença da sarcopenia do período pré ao pós-transplante hepático

Sabe-se que a mortalidade é duas vezes maior entre os sarcopênicos e relacionada à alta freqüência de morte por sepse e não por falência hepática. Além disto, a perda de massa muscular pode não estar correlacionada com o grau de disfunção hepática avaliada pelos scores convencionais, o Child Pugh e o MELD (Montano-Loza *et al.*, 2012). O caráter agressivo da doença sobre o músculo-esquelético acarreta em disfunção do movimento (Karolczak *et al.*, 2009; Lieber *et al.*, 2011). Em função disso, o tecido muscular pode apresentar redução de potência (Força x tempo), força muscular, resistência à fadiga e alinhamento postural (Faria *et al.*, 2003). O comprometimento da função e estrutura neuromuscular na cirrose abrange os principais grupos musculares, fator compatível com os aspectos sistêmicos e crônicos da doença. Estudos com intervenções baseados em programa de reabilitação física começam a ser implementados, visando contribuir com a

preservação ou recuperação do tecido e função muscular, ainda em doentes em estágio inicial da doença (Zenith *et al*, 2014;).

3.1.3) Complicações e severidade da doença associada ao vírus C

Devido à agressividade do vírus C estes pacientes apresentam mais baixa sobrevivência pós-transplante entre todas as indicações. O risco de infecção repetida após o Tx é maior e esta recorrência pode causar danos 3 meses após o Tx com 20-30% dos transplantados evoluindo para cirrose dentro de 5 anos (Zarrinpar *et al*, 2013). Além disso, infecção pelo vírus C está associada a múltiplas manifestações extra-hepáticas, entre elas a neuropatia e polimiosite, que repercutirão negativamente sobre músculos distais e do tronco (Monaco *et al*, 2012). Existe uma divergência quanto aos mecanismos causadores destas complicações, alguns estudos apontam para o cérebro como um local capaz de replicar o vírus C, além disto o efeito das citocinas inflamatórias circulantes que cruzam a barreira hematoencefálica também contribuiriam para estas disfunções neurológicas (Monaco *et al*, 2012; Younis *et al.*, 2007). Estes fatores demonstram que a doença age de forma sistêmica, com influência negativa sobre o sistema neuromuscular e as características morfológicas.

3.2) EVIDÊNCIAS MORFOLÓGICAS, NEUROMUSCULARES E MECÂNICAS

3.2.1) Disfunção dos músculos respiratórios

A pressão inspiratória máxima (P_Imax) e a pressão expiratória máxima (P_Emax) são comumente avaliadas através da manovacuometria a partir da capacidade residual e da capacidade pulmonar total, respectivamente. A força dos músculos respiratórios em pacientes candidatos a Tx hepático, quando relacionada a presença de ascite em doentes com e sem esta complicação extrahepática, acúmulo de líquido intraperitoneal secundário a hipertensão portal, apresenta redução significativa entre aqueles que desenvolveram ascite (P_Imax (-72±20 x 103±28 % do predito). Demonstrando que esta complicação da cirrose representa um fator mecânico restritivo ao desenvolvimento de força. Além disto, há significativa correlação entre a dispneia crônica e diminuição da P_Imax (r=-0,42, p<0,001) e P_Emax (r=-0,53, p< 0,01) (Kaltsakas *et al.*, 2013).

A P_Imax e a P_Emax também foram investigadas em relação ao seu comprometimento conforme a evolução da doença. O estudo de Pereira *et al.*,

(2011) coloca que a P_{lmax} decai na comparação entre Score de Child Pugh B (CPB) e o Score de Child Pugh C (CPC), P_{lmax} (cmH₂O), (-86,05±23,89 x -57,94±14,14, p=0,001), havendo uma correlação positiva entre a P_{lmax} e o teste da caminhada dos 6 minutos.

Um terceiro tipo de interferência é investigado, o efeito da etiologia da cirrose sobre os músculos respiratórios. Os dois estudos demonstram que a cirrose viral é menos agressiva em comparação à alcoólica (Peng *et al.*, 2006; Galant *et al.*, 2012). Peng *et al.*, (2006) através da força dos músculos respiratórios (FMR) demonstra que a cirrose viral (84±3 cmH₂O) é significativamente menos agressiva em comparação a alcoólica (69±6 cmH₂O, p=0,021) e a outras doenças hepáticas (67±4 cmH₂O). Da mesma forma, no estudo de Galant *et al.*, (2012) o grupo com cirrose causada por álcool obteve a menor P_{lmax} e P_Emax quando comparado com os grupos HBV e HCV (p=0,001). Sendo possível constatar que a etiologia da doença influi de forma diferente sobre a força dos músculos respiratórios.

Ainda, em outro estudo Galant *et al.*, (2011) hipotetizaram que o menor consumo máximo de oxigênio pode ser associado a uma disfunção muscular. Ao verificarem a P_{lmax} e P_Emax, obtiveram uma correlação positiva entre a P_{lmax} e o volume máximo de oxigênio (VO₂max), (r=0,64, p=0,001).

3.2.2) Disfunção muscular dos membros superiores

3.2.2.1) Força de preensão palmar

A força de preensão palmar entre os cirróticos é associada aos aspectos neurocognitivos e de composição corporal. Através de um dinamômetro de mão o estudo de Merli *et al.*, (2013) expõem que a encefalopatia elevada está mais associada a pacientes que apresentam fraqueza muscular em comparação aos que não apresentam (29% x 16%, p=0,005). Da mesma forma há predominância de encefalopatia moderada entre aqueles que apresentam diminuição da força muscular em comparação aos que não apresentam, 48% x 29% p=0,004. Estes dados permitem concluir que a diminuição da força muscular de preensão palmar ocorre concomitantemente ao desenvolvimento de perdas neurocognitivas. Novamente a evolução da cirrose é investigada em relação a força muscular, havendo diferença significativa de força entre: cirrose viral (33,9±0,8 Kg), álcool

($28,1 \pm 1,4$ Kg, $p=0,0004$), doença hepática colestática ($28,6 \pm 1,5$ kg, $p=0,002$) e outras ($28,7 \pm 1,5$ Kg, $p=0,0004$).

3.2.2.2) Força dos membros superiores

Em outras populações acometidas por processos crônicos que influem negativamente sobre o sistema musculoesquelético, o prejuízo funcional dos MsSs parece não ser tão afetado quanto nos Msls. Este fato parece estar ligado à manutenção das atividades de vida diária, cuidados básicos com alimentação e higiene, que envolvem os braços (Miranda *et al.*, 2011).

No estudo de Andersen *et al.*, (1998) a contração máxima avaliada através pico de torque compara o desempenho muscular entre o grupo de pacientes com cirrose por álcool com uma diminuição significativa em relação ao grupo controle, nos seguintes grupos musculares: de flexores de punho ($p<0,05$), flexores e extensores de cotovelo ($p<0,01$) e adutores e abdutores de ombro ($p<0,01$). Os pacientes com cirrose causada por álcool ou em lista de espera para Tx resultante de outras etiologias apresentam diminuição da CVM, independente do tipo de contração, nos grupos musculares dos membros superiores em comparação ao grupo saudável. Na contração concêntrica e excêntrica, ambos grupos de cirróticos apresentam diminuição do pico de torque e pico de força em comparação ao controle. Enquanto as variáveis de CVM, concêntrica ou excêntrica, indicam para a falta de diferença significativa entre doentes com cirrose alcoólica e pacientes em lista de espera para Tx por cirrose não alcoólica (Tarter *et al.*, 1997).

Tarter *et al.*, (1997) complementam sua pesquisa com dados da eletromiografia, os autores não os apresentam, apenas relatam na sua discussão que o resultado não tem relação com a perda de força muscular, a preservação da amplitude do sinal sugere que a diminuição da força não é causada por degeneração axonal.

3.2.3) Disfunção muscular dos membros inferiores

3.2.3.1) Morfologia Muscular

A morfologia dos músculos dos cirróticos tem sido avaliada através da TC dos membros inferiores em pacientes com cirrose, este exame é considerado padrão

aúreo na quantificação da massa musculoesquelética. Portanto, o método é apresentado como uma boa e objetiva forma de identificar a sarcopenia. Quanto a amostra, os estudos identificados apresentam uma diversidade quanto ao estágio da doença e etiologia da cirrose, HCV, HBV, álcool e hepatite autoimune, porém a média de idade dos participantes dos estudos é similar, variando de 52 a 56 anos (Montano-Loza *et al.*, 2012; Glass *et al.*, 2013; Durand *et al.*, 2014; Hamaguchi *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014).

Os estudos de Montano-Loza *et al.*, (2012) e Glass *et al.*, (2013) avaliaram praticamente os mesmos músculos, o primeiro nomeia todos os músculos envolvidos (quadrado lombar, transverso do abdômen, oblíquo interno, oblíquo externo, reto abdominal, paravertebrais e psoas) enquanto Glass *et al.*, (2013) cita psoas, paravertebrais e músculos da parede abdominal. Ambos utilizam a área de secção transversa (AST) como ponto de investigação, e suas metodologias diferem somente quanto ao ponto de coleta da imagem. Montano-Loza *et al.*, (2012) utilizaram imagens de tomografia computadorizada (TC) feitas em L3 e fazem a quantificação de sua variável através da contagem de pontos de pixels multiplicados pela área da superfície dos pontos de pixels. Já Glass *et al.*, (2013) avaliaram os músculos na altura de L4, justificando a escolha destes ao fato da TC ser um exame de rotina no acompanhamento clínico dos pacientes, que neste caso foram internados com cirrose descompensada. Ambos autores, utilizaram um método (*Hounsfield Unit*) que não permite que as mensurações sejam influenciadas pela presença da ascite. No entanto, é possível identificar uma importante diferença entre a forma de apresentação dos valores da AST. Montano-Loza *et al.*, (2012) normalizaram o valor da área muscular pela altura dos pacientes, este cuidado minimiza o efeito de diferenças entre gêneros ou raças, tornando o dado mais confiável.

Por outro lado, Montano-Loza *et al.*, (2012) não utilizaram grupo controle em seu estudo, mas a partir de um ponto de corte para sarcopenia, relacionado a imagem obtida em L3 ($\leq 38,5 \text{cm}^2/\text{m}^2$, mulheres e $\leq 52,4 \text{cm}^2/\text{m}^2$ homens) eles concluem que 40% da sua amostra tem perda de massa muscular dos grupos musculares supracitados. Sendo a sarcopenia um forte e importante preditor de mortalidade na cirrose e não correlacionada com o grau de doença mensurado por seus scores tradicionais. Já Glass *et al.*, (2013) compararam a AST de cirróticos descompensados com um grupo controle saudável pareado por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Eles constataram uma diferença significativa entre os

grupos musculares de cirróticos e controles respectivamente: psoas ($24\pm 6,6\text{cm}^2 \times 35,9\pm 9,5\text{cm}^2$); paravertebrais ($55,5\pm 9,7\text{cm}^2 \times 59,7\pm 9,6\text{cm}^2$) e abdominais ($74,5\pm 20,7\text{cm}^2 \times 91,2\pm 20,4\text{cm}^2$, $p < 0,01$).

Um terceiro estudo também avaliou por TC a AST do psoas na altura da cicatriz umbilical, em pacientes inclusos na lista de espera para Tx hepático entre doadores vivos (Hamaguchi *et al.*, 2014). Estes autores, assim como Montano-Loza *et al.*, (2012) também normalizaram a AST $\text{cm}^2/\text{altura m}^2$. Também sem a presença de um grupo controle, eles calcularam um valor para ponto de corte do índice de massa do psoas (IMP) na curva ROC, conforme o pior prognóstico (morte) após Tx. Este IMP foi calculado previamente ao Tx, sendo constatado que os pacientes com valores pré-Tx abaixo do ponto de corte tinham menor tempo de sobrevida pós-Tx (17,6 meses), enquanto os que apresentavam valores equivalentes ou acima do ponto de corte alcançavam 33,9 meses de sobre-vida.

A outra variável morfológica utilizada para representar a perda de massa muscular no cirrótico, é a espessura muscular. Kim *et al.*, (2014) e Durand *et al.*, (2014), estabeleceram um ponto de corte com a espessura do psoas direito para indicar mortalidade por um ano e mortalidade na lista de espera para Tx hepático, respectivamente. Somente Durand *et al.*, (2014) justificaram a escolha do músculo envolvido, alegando tratar-se de um músculo profundo, não afetado pela presença da ascite e facilmente identificável na TC. Apesar das diferenças existentes entre as amostras, evidentes pelo score do MELD, ambos grupos apresentam ascite. Os pesquisadores também utilizaram níveis idênticos de imagem da TC, avaliando a espessura do psoas ao nível da L4 e ambos normalizaram o resultado pela altura.

A forma como cada pesquisador obteve a espessura muscular também é semelhante, ambos consideram a espessura do psoas como a razão entre o maior diâmetro perpendicular pelo maior comprimento axial. Kim *et al.*, (2014) apresentaram uma espessura média do psoas de $16\pm 3,8 \text{ mm/m}$ e seu ponto de corte para mortalidade dentro de um ano foi de 14 mm/m . Durand *et al.*, (2014) apresentaram valores absolutos em um subgrupo de seu estudo, no qual os pacientes que morreram em lista de espera do Tx, 41% apresentavam ascite refratária e tinham espessura do psoas= $18,1\pm 4,7 \text{ mm/m}$. Por outro lado, os pacientes que não morreram na lista de espera, 19% com ascite apresentaram uma maior espessura muscular média= $20,8\pm 4,1 \text{ mm/m}$. O ponto de corte obtido neste

estudo foi de 16,8mm/m, no qual os pacientes com massa muscular do psoas abaixo deste indicador apresentaram maior taxa de mortalidade.

A utilização da massa muscular do psoas para avaliar a sarcopenia pode ser sustentada pela sua utilização em outras populações, nas quais o psoas se mostra altamente acessível, preciso e correlacionado com a quantificação do volume musculoesquelético corporal (Shen *et al.*, 2004; Mourtzakis *et al.*, 2008). Porém nenhum estudo aqui revisado estabeleceu qualquer relação da perda muscular do psoas com a qualidade de vida e a capacidade funcional do doente hepático. Lembrando que alterações nas características estruturais do musculoesquelético tem influência sobre a capacidade do movimento humano. A espessura muscular, que foi revisada em dois estudos, tem associação com o número de sarcômeros em paralelo, este um indicador da capacidade de produção de força. Isto equivale dizer que uma menor espessura muscular pode acarretar em prejuízos sobre a qualidade de vida e funcionalidade dos doentes (Baptista *et al.*, 2009). Nenhum estudo justificou a escolha do psoas devido a fatores biomecânicos ou funcionais.

3.2.3.2) Força dos Membros Inferiores

O quadríceps femoral e o tibial anterior, devido a sua importância como músculos fundamentais da locomoção foram os mais avaliados entre os estudos encontrados. No artigo de Aagaard, *et al.*, (2002), em pacientes com cirrose causada por álcool, a redução nos níveis de magnésio muscular foi considerada um preditor independente de fraqueza muscular. Esta que se mostrou consideravelmente reduzida nos pacientes com cirrose, foi avaliada pelo pico de torque de extensores do joelho. Entretanto o autor não informa o tipo de contração realizada nem fornece valores absolutos a respeito do teste de dinamometria. É demonstrado por gráficos que a queda do pico de torque é mais pronunciada em pacientes com Score de Child Pugh B (CPB) e Score de Child Pugh C (CPC) ($p < 0,01$) em comparação ao controle do que entre os classificados como Child Pugh A (CPA) ($p < 0,05$) em comparação aos saudáveis.

Os achados de Andersen *et al.* (1998) para força de membros inferiores indicam que a fraqueza muscular nos pacientes com cirrose alcoólica ocorre em todos os grupos musculares. Um aspecto foi relacionado aos extensores de joelho, uma correlação positiva e significativa entre período sem ingestão de álcool e força do quadríceps ($r^2 = .35$, $p < 0,003$). O que talvez possa ser explicado por outra

correlação, o maior tempo sem ingerir álcool com um melhor índice de massa magra ($r^2=.20, p<0,04$). Neste artigo os valores do pico de torque, que foi reduzido no grupo cirrose em comparação a controle, são expostos em gráficos com os respectivos valores de significância para cada grupo muscular: flexores e extensores de tornozelo ($p<0,001$), extensores de quadril e joelho ($p<0,001$) e flexores de joelho e quadril ($p<0,01$). Com relação a integridade da condução da atividade elétrica dos músculos dos Msls, os resultados vão na mesma direção dos achados nos MsSs, nenhuma relação pode ser estabelecida entre diminuição da força muscular resultante de neuropatia.

A cirrose além de prejudicar a capacidade de gerar torque e força máxima dos membros inferiores, também afeta a potência, fator definido como produto da força pela velocidade de movimento, sendo expressa em Watts. Este decréscimo é secundário a sarcopenia, influencia de forma negativa o desempenho motor funcional e a independência dos indivíduos acometidos (Beltran Valls *et al.*, 2014). Alguns estudos colocam a potência como um preditor melhor do que a força para desempenho de atividades de vida diária como, levantar de uma cadeira, subir escadas, manutenção do equilíbrio e prevenção de quedas (Bean *et al.*, 2002; Taaffe, 2006; Beltran Valls *et al.*, 2014). Tarter *et al.*, (1997) quando comparam os valores de força, pico de torque máximo e potência demonstram uma diminuição significativa nos valores do grupo cirrose alcoólica versus controle, no modo de contração concêntrica. A queda da função concêntrica de Msls é esperada em doenças crônicas e em processos de envelhecimento, consequente a ausência de atividade física (Roig *et al.*, 2010). Entretanto, não houve diferença significativa na comparação das variáveis entre os grupos que desenvolveram cirrose. Porém, considerando a cronicidade da doença, houve um fator contraditório à literatura, a qual refere fortes evidências sobre preservação da força excêntrica em adultos idosos e doentes crônicos. Os cirróticos apresentaram decréscimo nesta modalidade de contração, o que hipotetiza um dano sobre as estruturas passivas do músculo (Roig *et al.*, 2010).

Outro estudo buscou aprofundar o conhecimento sobre a origem da diminuição da força nos cirróticos, investigando se ela estaria relacionada a uma disfunção na mitocôndria do músculo (Gam *et al.*, 2011). Estes autores, avaliaram a força dos dorsiflexores em sete pacientes com cirrose, sendo seis por álcool e homens, em comparação a um grupo controle. Os cirróticos apresentaram uma

CVMI 54% menor do que os saudáveis (194 ± 61 x 421 ± 104 N, $p < 0,005$) respectivamente. Opostamente Biagini *et al.*, (2006) quando avaliaram dezesseis mulheres com cirrose causada por disfunção biliar primária, não encontraram diferença significativa na mediana da CVMI dos dorsiflexores em comparação ao grupo controle. Cabe exaltar que a amostra difere completamente quanto ao gênero e a etiologia da cirrose, sugerindo que o processo de sarcopenia possa ser influenciado por estes dois fatores.

A fadiga também foi avaliada em pacientes com cirrose biliar primária. Considerada como falta de energia, cansaço extremo ou sentimento de exaustão, este sintoma pode ser causado pela interação de fatores físicos, psicossociais e cognitivos, sendo a depressão um parâmetro significativamente associado a fadiga. Porém este ponto não foi significativo entre os participantes do estudo, assim como não houve diferença significativa entre as variáveis de eletromiografia dos pacientes caso versus controle. Este fato evidenciou que a fadiga pode ser associada a uma disfunção central e não periférica como foi postulado (Biagini *et al.*, 2006).

4 PROBLEMA DA PESQUISA

Considerando que o doente hepático crônico pode apresentar redução na capacidade de tolerância ao exercício, na função e na massa muscular, sendo dependente de etiologia e evolução da doença, questiona-se:

Quais são as características neuromusculares, morfológicas e funcionais dos extensores de joelho entre o doente cirrótico com VHC positivo, VHC negativo e pessoas sem doença hepática?

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo caracterizado como caso-controle no qual, sujeitos acometidos por cirrose causada pelo vírus da hepatite C com classificação “*Child Pugh A*” e indivíduos sem doença hepática foram submetidos à avaliação das propriedades neuromusculares, morfológicas e funcionais. Posteriormente os indivíduos cirróticos foram divididos entre os que apresentavam carga viral positiva e aqueles que após tratamento demonstravam negatificação da carga viral no exame do PCR-VHC.

5.2 CÁLCULO AMOSTRAL:

O cálculo amostral foi realizado através do Software Winpepi, baseado na variável força muscular de quadríceps. Para tal, foi utilizado o estudo de Wiesinger GF *et al*,(2001), no qual foram comparados 26 pacientes com cirrose hepática de diferentes etiologias alocados em três grupos, sendo o Score de Child-Pugh (A, B e C) parâmetro utilizado para a divisão destes grupos. A média da força máxima e seu desvio padrão nos grupos A,B e C foi respectivamente 134 ± 14 Nm, 114 ± 19 Nm e 81 ± 11 Nm, com diferença significativa de $p\leq 0,05$, na comparação da força máxima entre os grupos. Para o presente cálculo foram eleitos os desvios padrão 14 Nm e 19 Nm com diferença de força de 20 Nm entre os grupos. A equação do programa apontou para 12 indivíduos com cirrose hepática por grupo.

5.3 DEFINIÇÃO OPERACIONAL DAS VARIÁVEIS:

Classificação das variáveis:



Figura 1: Classificação das variáveis avaliadas.

5.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população investigada foi composta por pacientes com cirrose causada por VHC e indivíduos saudáveis.

Os doentes hepáticos foram abordados durante o acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Crônicas do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A equipe médica que acompanha os pacientes auxiliou na seleção dos sujeitos aptos a participar do estudo e colocou os pesquisadores em contato com os pacientes. Os indivíduos saudáveis foram selecionados de forma intencional para o pareamento entre os grupos por: a) idade, b) gênero, c) estatura, d) massa corporal, e) níveis de atividade física.

A amostra foi constituída por 32 indivíduos, 12 com VHC positivo (GP), 8 com VHC negativo (GN) e 12 indivíduos sem doença hepática (GC). A cirrose hepática foi diagnosticada através de sinais e sintomas clínicos.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Foram considerados aptos a participar do estudo, indivíduos com cirrose hepática causada por vírus C e classificação Child-Pug A, sem comprometimento cardíaco ou pulmonar, que não estavam recebendo nenhum tipo de tratamento por até três meses antes da coleta. Os pacientes foram selecionados independente do gênero, com indivíduos maiores de 18 anos de idade e que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites Crônicas do Serviço de

Gastroenterologia do HCPA . Após a seleção dos participantes via análise dos prontuários, os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa e somente iniciaram os procedimentos de avaliação aqueles que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1,2).

Foram excluídos todos os indivíduos que:

1- Apresentaram outras causas de doença hepática, esplenomegalia, varizes esofágicas, anemia, dislipidemia em tratamento, coinfeção com os vírus HBV e HIV e ou outros vírus, insuficiência renal crônica, dispnéia em repouso, usuário de álcool e ou drogas ilícitas;

2- Contra-indicações absolutas ou relativas à realização de testes de força máxima;

3- Dificuldade de compreensão dos procedimentos propostos pelos pesquisadores;

4- Não concordaram em participar do estudo por meio do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram considerados como perdas amostrais não sendo incluídos na análise dos resultados os indivíduos que apresentaram dificuldade de compreensão ou realização dos testes durante a coleta de dados.

5.6 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi encaminhado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do HCPA, sob o número 140.268.

Só participaram do estudo os pacientes que foram liberados pela equipe médica. Os participantes foram adequadamente instruídos em relação a execução dos testes de avaliação, sendo que os procedimentos ofereceram um risco mínimo ao paciente. Ao final da coleta os pacientes foram reconduzidos ao ambulatório de hepatologia ou liberados para suas atividades.

5.7 AVALIAÇÕES

A equipe médica do HCPA que acompanha periodicamente os pacientes diagnosticados com cirrose hepática realizou a avaliação clínica dos indivíduos.

(ANEXO 3) foi aplicado na forma de entrevista ou respondido com auxílio do pesquisador (Matsudo *et al.*, 2002).

O IPAQ classifica o nível de atividade física em: Sedentário – não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana; Insuficientemente ativo – realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo; Ativo – faz exercícios vigorosos três ou mais dias por semana/20 minutos por sessão, ou faz atividades moderadas ou caminhadas cinco dias ou mais por semana/30 minutos por sessão, ou faz caminhada mais atividade moderada, mais atividade vigorosa cinco dias ou mais por semana (somando 150 minutos por semana); Muito Ativo – faz atividades vigorosas mais de cinco dias por semana/20 minutos por sessão ou faz atividades vigorosas três dias por semana/20 minutos por sessão mais atividades moderadas ou caminhadas cinco dias na semana/30 minutos/sessão (Matsudo *et al.*, 2002). Esta classificação está apresentada na tabela abaixo.

Tabela 1- Classificação do nível de atividade física por meio do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ).

Nível de atividade física	Descrição das atividades
Sedentário:	Não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
Insuficientemente Ativo:	Realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo. Pode ser dividido em dois grupos: A) Atinge pelo menos um dos critérios <ul style="list-style-type: none"> • Frequência: 5 dias /semana OU • Duração: 150 min/semana B) Não atingiu nenhum dos critérios do item A
Ativo:	Cumpriu as recomendações a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão b) MODERADA OU CAMINHADA: ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/semana e ≥ 150 minutos/sem (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA)
Muito Ativo:	Cumpriu as recomendações e: a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão OU b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão

5.7.2 Avaliação Funcional

O teste de sentar e levantar em 30 segundos foi realizado em uma cadeira e foi iniciado com o participante sentado com as costas eretas, joelhos e quadris a 90° e pés apoiados sobre uma superfície plana e afastados na largura dos ombros. Os braços ficaram cruzados e fixos sobre o peito. Ao comando verbal o participante levantou até a posição ereta completa e após retornou a posição inicial sentado. O participante foi incentivado a realizar o maior número de repetições possíveis durante os 30 segundos. A contagem foi feita verbalmente pelo examinador, apenas dos movimentos válidos (Jones *et al.*, 1999).

5.7.3 Avaliação do Sistema Neuromuscular

Tendo em vista a inviabilidade de se avaliar o sistema neuromuscular por completo, comumente se utiliza um grupo muscular para representar o funcionamento do sistema como um todo. Nesse sentido, diante da importância que os músculos extensores de joelho (vasto medial, vasto intermédio, vasto lateral e reto femoral - quadríceps) possuem para a locomoção e demais atividades de vida diária dos indivíduos, este grupo muscular foi utilizado para investigar a integridade das propriedades morfológicas e elétricas do sistema neuromuscular em pacientes com cirrose por vírus C positivo, negativo e grupo controle.

5.7.3.1 Propriedades Neuromecânicas Musculares

Variáveis biomecânicas e equipamentos: Para a análise da força isométrica voluntária máxima dos extensores de joelho foi utilizado uma célula de carga HBM do Brasil acoplada a uma cadeira extensora Cybergym. Concomitante a extensão de pernas o registro da atividade eletromiográfica dos músculos vasto lateral (VL), reto femoral (RF) e vasto medial (VM) foi realizado por meio de um sistema de eletromiografia (EMG) de 8 canais (Miotool), e pares de eletrodos de superfície passivos (Ag/AgCl, Meditrace-100, diâmetro de dois centímetros, Kendall, Canadá). Todos os procedimentos de processamento dos sinais biológicos (força e EMG) para a obtenção das variáveis do estudo foram desenvolvidos por meio de rotinas matemáticas em plataforma Matlab® (Mathworks, USA).

Procedimentos de avaliação da força: Os sujeitos foram posicionados sentados na cadeira extensora, com o quadril e joelhos flexionados (90° e 60° respectivamente) (Aragão *et al.*, 2015). Após aquecimento articular e familiarização com o protocolo, os indivíduos realizaram três contrações voluntárias máximas isométricas (CVMI) de extensão de joelhos com duração de cinco segundos com um intervalo de 1 minutos entre cada contração. O teste foi repetido perante as seguintes situações: (1) quando a contração não for sustentada durante o período determinado; (2) quando algum tipo de contra-movimento inicial for identificado; (3) quando houver uma diferença acima de 10% no valor de torque entre as contrações (Herzog *et al.*, 1988; Aagaard *et al.*, 2002).

Processamento da força: Para a análise da força foi utilizado filtro passa-baixa de 15 Hz a fim de eliminar ruídos de alta frequência. O início da força foi estabelecido a partir da diferença de 2,5% em relação à linha de base e o pico de força durante a CVMI (Aagaard *et al.*, 2002).

Taxa de Produção de Força (TPF): A curva de maior força foi selecionada para a análise da taxa de produção de força (TPF), pela razão entre a variação da força em relação ao tempo (Força/tempo) sempre iniciando de zero milissegundo (ms) até faixas de variação de 0-15ms, 0-30ms, 0-100ms, 0-150ms, 0-200ms, 0-250ms, 0-300ms (Aagaard *et al.*, 2002; Laroche *et al.*, 2009; Laroche *et al.*, 2011).

Cálculo da eficiência neuromuscular (ENM) dos extensores de joelho: A eficiência neuromuscular dos extensores de joelho foi calculada por meio da razão entre a força dos extensores de joelho e o somatório da atividade eletromiográfica dos músculos extensores do joelho (VL, RF, VM) nas faixas de variação de 0-15ms, 0-30ms, 0-75ms, 0-100ms, 0-150ms, 0-200ms, 0-250ms, 0-300ms, 0-350ms, 0-400ms, 0-450ms e no pico de força (Lemos *et al.*, 2008).

Procedimento para avaliação da ativação elétrica muscular (AE): Concomitante a execução da CVMI, a AE dos músculos vasto lateral (VL), reto femoral (RF) e vasto medial (VM) foi obtida por meio de eletromiografia (EMG) de superfície. Para a coleta da AE foram utilizados pares de eletrodos de superfície passivos em configuração bipolar. Antes da colocação dos eletrodos, a impedância elétrica da pele foi reduzida pela raspagem dos pêlos seguido de limpeza com algodão embebido em álcool, a fim de remover as células mortas e a oleosidade no local. A seguir, os eletrodos foram fixados na pele e uma leve pressão aplicada sobre

eles para aumentar o contato entre o gel do eletrodo e a pele. Os eletrodos foram colocados sobre o ventre muscular, paralelo às fibras musculares, distantes 2 cm um do outro. Para o RF os eletrodos foram posicionados a 50% na linha entre a EIAS e a parte superior da patela, para o VL foram posicionados a 2/3 da linha formada entre a espinha íliaca ântero-superior (EIAS) e a borda lateral da patela e para o VM a 30% da distância entre EIAS e borda superior da patela (SENIAM). Os sinais eletromiográficos foram digitalizados com uma frequência de 2000 Hz por canal e armazenados em um computador para uma subsequente análise.

Processamento da AE: Para a correção do “*offset*” do sinal eletromiográfico, realizou-se o ajuste da linha de base. Em seguida, os sinais passaram por um filtro passa-banda com frequências de corte entre 20 Hz e 500 Hz. Valores de *root mean square* (RMS) das musculaturas foram calculados durante a CVMI por meio de uma janela móvel de 1ms. Em seguida os sinais foram normalizados pelos os valores máximos eletromiográficos obtidos no mesmo instante do ponto máximo do platô de força. Determinou-se automaticamente início da ativação muscular quando o sinal EMG filtrado assumiu valores superiores a três vezes o desvio padrão da média do sinal referente à linha de base (Correia, 2004).

Procedimento para a avaliação do tempo de reação total (TRT): O indivíduo foi instruído a fazer força “o mais rápido e mais forte possível” após o acionamento do dispositivo luminoso, disparado pelo pesquisador. O TRT foi definido como o tempo decorrente entre o estímulo visual luminoso e o início da produção de força, este tempo pode ser dividido em: (1) Tempo pré-motor (TPM), que é definido como o tempo entre o estímulo visual e o início do sinal EMG. O TPM é utilizado para representar a quantidade de tempo necessário para que o sistema nervoso central (SNC) processe o sinal visual até que ocorra a chegada de estimulação neural no músculo. (2) Tempo motor (TM), definido como o tempo entre a chegada de estimulação neural no músculo e o início do desenvolvimento da força. O TM representa o tempo de acoplamento excitação-contração muscular (Laroche *et al.*, 2007).

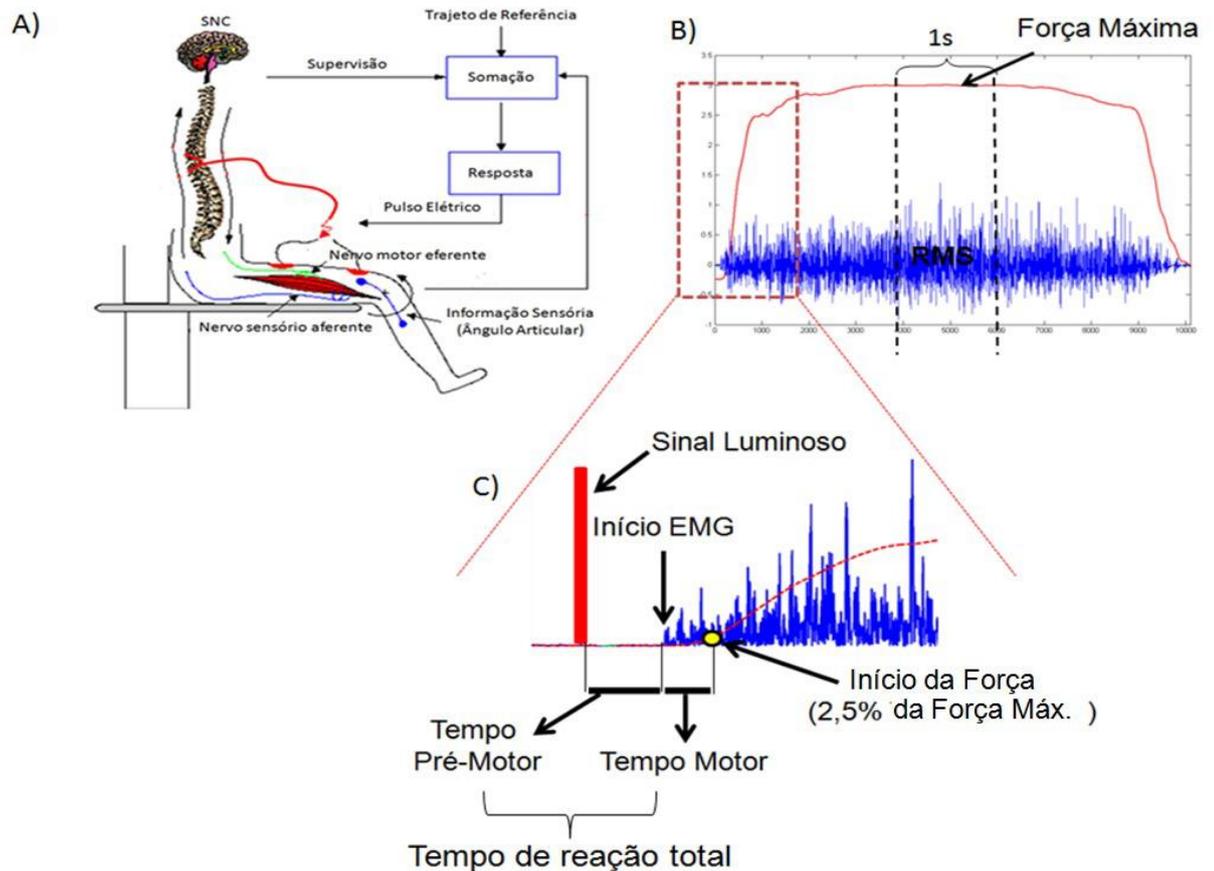


Figura 3. Representação esquemática das variáveis avaliadas. A) Contração voluntária máxima isométrica (CVMI), B) *root mean square* (RMS) na força máxima e C) representação do tempo de reação total e suas subdivisões.

5.7.4 Morfologia Muscular

As propriedades morfológicas dos músculos de membro inferior dominante foram determinadas por meio de procedimentos de ultrassonografia já descritos na literatura (Narici *et al.*, 1999; Reeves *et al.*, 2003^a; 2003^b; 2004). Imagens dos músculos reto femoral e vasto intermédio foram obtidas com a utilização de equipamento de ultrassonografia modelo HD7.XE. Phillips Medical Systems Ltda. com as sondas Sonosite. Um único pesquisador foi responsável pela coleta de todas as imagens, obtidas com a musculatura em repouso e a sonda posicionada sobre uma quantidade adequada de gel transmissor solúvel em água, o que promove contato acústico da sonda com a pele e evita o contato direto entre as duas e a possível deformação de tecidos em função da pressão exercida pela sonda (Blazevich *et al.*, 2006).

Espessura Muscular do Quadríceps (EM): Para a avaliação da espessura muscular transversal por meio de ultrassom os sujeitos foram posicionados deitados em decúbito dorsal e as análises obtidas por meio de uma sonda de arranjo linear.

Critérios para posicionamento da sonda: Primeiramente, foram feitas marcações do comprimento do segmento que será considerado pela distância entre cômulo lateral do fêmur até a espinha íliaca antero- superior (EIAS). A região de coleta de imagens será determinada por meio de parâmetros anatômicos, conforme:

Tabela 2: Parâmetros anatômicos para coleta das imagens de ultrassonografia

Estudo	Amostra	Característica da amostra ou intervenção	Parâmetros anatômicos para arquitetura	Parâmetros anatômicos para EM
Radaelli R., et al, 2013	20 mulheres idosas saudáveis	Treinamento de força em diferentes volumes e cargas de trabalho	Vasto lateral a 50% do comprimento do fêmur	Reto femoral e vasto intermédio– 50% do comprimento do fêmur

Coletas das imagens: Após demarcações foi obtida uma imagem transversal ao qual seja possível visualizar as musculaturas do quadríceps. Assim, para a avaliação da espessura muscular transversal foram feitas medidas por meio do ultrassom entre borda externa óssea do fêmur até a borda interna da aponeurose superior dos músculos selecionados.

Qualidade Muscular (QM): Foi calculada a partir da razão entre a CVMI dos extensores de joelho e a espessura muscular transversa dos extensores de joelho, esta mensurada a 50% do comprimento do fêmur captando imagem do reto femoral e vasto intermédio.

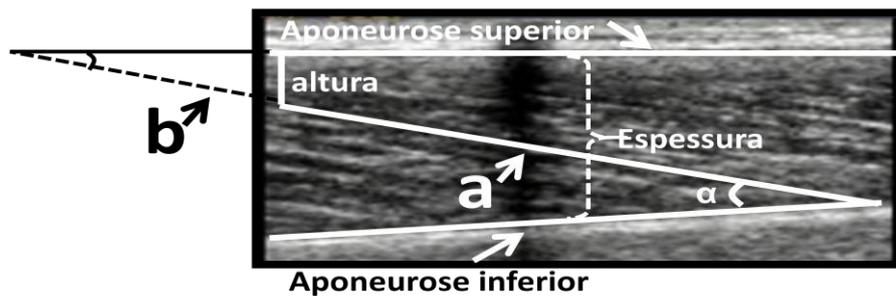
5.7.5 Arquitetura Muscular

Para a avaliação da arquitetura muscular por meio de ultrassom foram coletadas as imagens nos respectivos pontos do ventre muscular de maior conteúdo de tecido contrátil. A arquitetura muscular do músculo vasto lateral (VL) foi avaliada em um equipamento de ecografia XD7.XE. Phillips Medical System Ltda., por meio de uma sonda de arranjo linear (3,6 mm, 7,5 MHz). O protocolo de posicionamento e

a região de medição escolhidos conforme outros estudos da literatura (Abe *et al.*, 2001).

Critérios para posicionamento da sonda: Após marcações do comprimento do segmento a mensuração da arquitetura muscular foi realizada com a sonda posicionada longitudinalmente ao músculo, a 50% do comprimento do fêmur, região de maior área de secção transversa do VL. Todos os sujeitos foram posicionados em decúbito dorsal com o segmento inferior estendido e sem rotações do quadril.

Coletas das imagens: Para obtenção das imagens a sonda foi embebida em um gel de transmissão solúvel em água promovendo contato acústico sem deprimir a superfície da pele. Por meio da imagem, parâmetros da arquitetura muscular como: 1) comprimento de fascículo (CF), determinado assumindo-se a distância linear entre sua origem na aponeurose profunda e sua inserção na aponeurose superior, que representa o comprimento da fibra muscular e é um parâmetro que denota o número de sarcômeros alinhados em série e superficial; 2) ângulo de penação (AP) dos fascículos é definido como o ângulo formado entre o fascículo e a aponeurose profunda e 3) espessura muscular do vasto lateral (EMVL) determinada pela distância entre a aponeurose superficial e a aponeurose profunda do músculo (Abe *et al.*, 2000; 2001) que se constitui em um indicativo do calibre das fibras musculares (ou seja, o número sarcômeros alinhados em paralelo) (Narici *et al.*, 2003). Todas as imagens foram avaliadas no software ImageJ (National Institute of Health, USA). A figura 4 ilustra a medida dos parâmetros de arquitetura. Três medidas foram usadas para calcular a média dos valores de cada variável. O comprimento do fascículo foi normalizado pelo comprimento da coxa de cada sujeito (Abe *et al.*, 2000).



$$b = \text{altura} / \text{seno} (\alpha)$$

$$\text{Cf} = a + b$$

Figura 4. Modelo utilizado para avaliar a arquitetura muscular do vasto lateral. **a**: comprimento do fascículo muscular na imagem; **b**: parte do comprimento do fascículo muscular estimado; **Cf**: comprimento total do fascículo muscular estimado. **Altura**: distância vertical entre o fascículo na imagem e a aponeurose superior; **α**: ângulo de penação das fibras entre o fascículo na imagem e a aponeurose inferior. **Espessura**: espessura muscular entre borda interna da aponeurose superior e a borda interna da aponeurose inferior.

Confiabilidade das medidas de Ultrassonografia: Para validar a confiabilidade das medidas do CF, AP, EM e EMT foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intra-Classe (ICC). Foram escolhidas seis imagens aleatórias entre os grupos e mensuradas três vezes os parâmetros pelo mesmo avaliador em dias distintos. Os valores dos coeficientes de confiabilidade variam de zero a um, onde valores mais próximos de um indicam maior confiabilidade. As seguintes categorias para os níveis de confiabilidade serão aplicadas: superior a 0,75 = confiabilidade elevada; entre 0,4 e 0,75 = confiabilidade razoável e menor que 0,4 = confiabilidade pobre (Shrout et al., 1979).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram desenvolvidas através do software SPSS 18.0, aplicando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e poder de 80%. Primeiramente foi aplicada a análise descritiva para todas as variáveis. Após foi utilizado o teste de Chi-Quadrado para a análise das proporções das variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas foi executado o teste não paramétrico de

Kruskal-Wallis com seus valores representados pela mediana e intervalo interquartil, seguido do post-hoc de Dunn para casos com diferença significativa, para as seguintes variáveis: idade, comprimento do fêmur, estatura, massa corporal, espessura do quadríceps, espessura do vasto lateral, comprimento de fascículo, ângulo de penação e contração isométrica voluntária máxima. Para as variáveis de taxa de produção de força, eficiência neuromuscular e somatório de RMS foi utilizado o Modelo de Equações de Estimação Generalizada, no qual foi utilizada uma matriz de covariância de estimador robusto, uma matriz de correlação trabalho não estruturada e distribuição normal com função de ligação identidade. Após foi aplicado o post-hoc de Bonferroni.

6 Resultados

A amostra foi composta por 20 pacientes distribuídos entre o grupo cirrose vírus positivo (GP) n=12 e grupo cirrose vírus negativo (GN) n=8, conforme o resultado do exame PCR-VHC. No momento da avaliação todos os pacientes encontravam-se com a cirrose em estágio compensado e sem tratamento prévio a pelo menos 3 meses. Devido a logística da coleta, que associou o dia de consulta no ambulatório ao convite para participar do estudo e imediata aplicação dos testes, não houve perda amostral.

Os dados referentes às características antropométricas: estatura e massa corporal além da idade e gênero, foram avaliados visando garantir a homogeneidade da amostra. Estas variáveis não apresentaram diferença significativa na sua distribuição entre os grupos (Tabela 3).

O nível de atividade física dos participantes foi avaliado através do resultado do questionário de atividade física diária IPAQ (ANEXO 3.), não apresentando diferença significativa na distribuição entre os 3 grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Caracterização dos indivíduos inseridos no estudo.

	GC (n=12)	GN (n=8)	GP (n=12)	p
Gênero (M/F)	4(33,3%)/8(66,7%)	4(50%)/4(50%)	4(33,3%)/8(66,7%)	0,72
Idade (anos)	60 [52; 67]	59 [52,5; 62]	55 [53; 66,5]	0,82
Comprimento do Fêmur (cm)	42 [40; 43]	39,7 [38,1; 43,2]	39,5 [37; 42,5]	0,42
Estatura (cm)	1,57 [1,52; 1,65]	1,64 [1,55; 1,66]	1,61 [1,54; 1,66]	0,72
Massa Corporal (Kg)	67,5 [54,5; 74,2]	67,7 [65,1; 73,7]	74,9 [68,4; 86,3]	0,15
IPAQ				0,83
Muito ativo	30%	37,5%	50%	
Insuficientemente ativo	50%	37,5%	25%	
Sedentário	20%	25%	25%	

GC: grupo controle, GN: grupo vírus negativo, GP: grupo vírus positivo, cm: centímetro, Kg: quilograma, M/F: masculino/feminino, IPAQ: Questionário Internacional de Nível de Atividade Física. Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil med [q1; q3]; nível de significância $p \leq 0,05$.

6.1 Variáveis de Arquitetura e Morfologia Muscular

A tabela 4 apresenta os valores relacionados a morfologia e arquitetura muscular.

Tanto o comprimento do fascículo da fibra muscular do vasto lateral que foi normalizado pelo tamanho do fêmur quanto o ângulo de penação não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos.

Tabela 4: Parâmetros morfológicos, de arquitetura muscular e qualidade muscular do quadríceps e vasto lateral.

	GC	GN	GP	p
EM Q (cm)	2,8 [2,5; 3,2]	3,0 [2,8; 3,3]	2,2 [2,1; 2,5]	a,b: p= 0,001
EMVL (cm)	2,3 [2,1; 2,7]	2,3 [2,1; 2,4]	1,7 [1,6; 2,2]	a: p= 0,006
CF (cm)	0,18 [0,16; 0,20]	0,17 [0,16; 0,20]	0,15 [0,14; 0,19]	ns
ÂP (°)	15,1 [14,3; 16,4]	16,1 [13,3; 17,4]	15 [13; 16,6]	ns
QM	10,7 [9,4; 13,2]	8,9 [6,5; 11,5]	9,8 [8,6; 14]	ns

AP: ângulo de penação em graus; CF: comprimento do fascículo; EMQ: espessura muscular do quadríceps; EMVL: espessura muscular do vasto lateral; QM: qualidade muscular, ns: não significativo; a: GC x GP; b: GN x GP. Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil med [q1; q3]; nível de significância $p \leq 0,05$.

Por outro lado a espessura do quadríceps foi significativamente menor no GP em comparação ao GC e GN ($p=0,001$) (Figura 5). Enquanto a espessura do músculo vasto lateral foi significativamente menor no GP somente quando confrontado com o GC ($p<0,006$) (Figura 6). Cabe ressaltar que o GN apresenta a pior QM entre os 3 grupos avaliados.

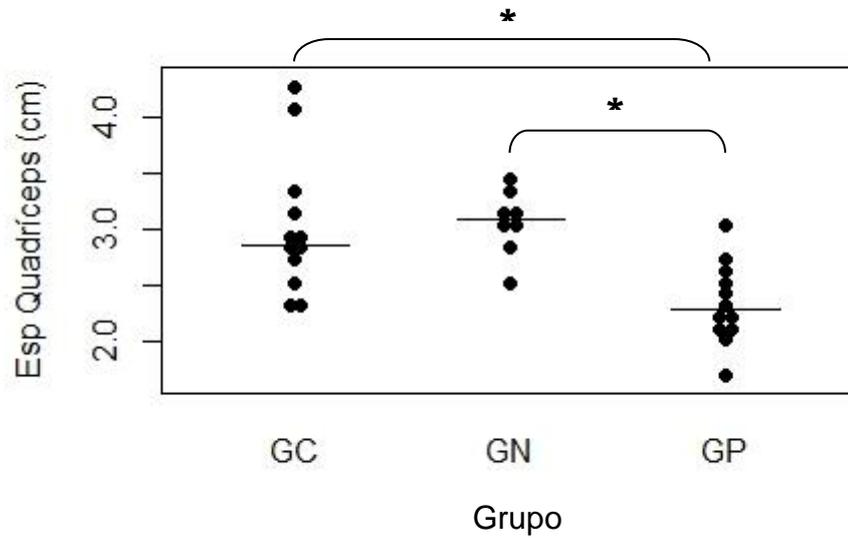


Figura 5: Espessura muscular do quadríceps (EMQ) dos diferentes grupos. Centímetro (cm), Grupo controle (GC), Cirróticos com vírus C negativo (GN), Cirróticos com vírus C positivo (GP). * para $p \leq 0,001$.

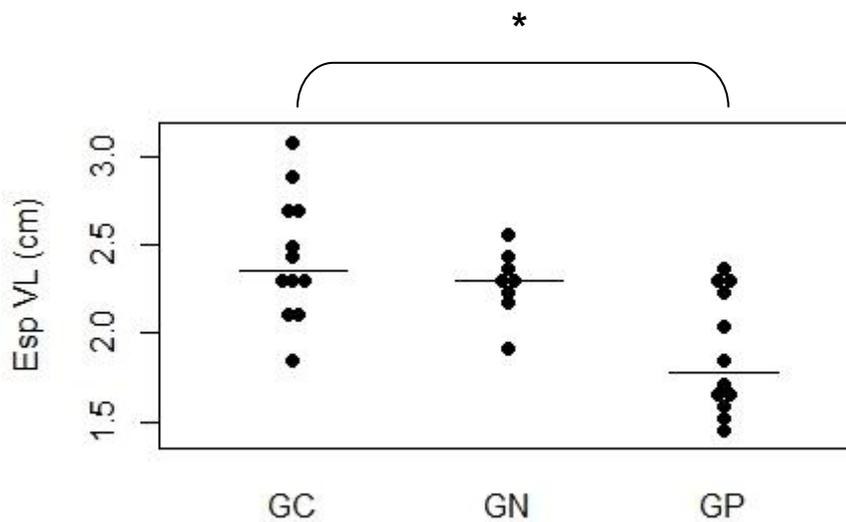


Figura 6: Espessura muscular do Vasto Lateral dos diferentes grupos. cm: centímetro, Grupo Controle (GC), Cirróticos com Vírus C Negativo (GN) e Cirróticos com Vírus C Positivo (GP). * $p \leq 0,006$.

5.2 Variáveis Neuromusculares

A variável para representação da força muscular dos extensores de joelho à 60°, CVMI não apresentou diferença significativa entre os três grupos estudados (Tabela 5). Por outro lado, o valor RMS durante o pico de força foi significativamente maior no GC em comparação ao GP ($p=0,02$).

Tabela 5: Valores de contração voluntária máxima isométrica e RMS durante o pico de força dos extensores de joelho a 60 graus.

	GC	GN	GP	p
CVMI (KgF)	28,3 [26,7; 45,6]	25,5 [22,1; 35,5]	23,4 [20,7; 30,5]	ns
RMS	0,39 [0,34; 0,44]	0,35 [0,30; 0,42]	0,31 [0,29; 0,35]	0,02

CVMI: contração voluntária máxima isométrica; GC: grupo controle; GN: Cirróticos com Vírus C Negativo; GP: Cirróticos com Vírus C Positivo; KgF: quilograma força; ns: não significativo; RMS: *root mean square*. Dados apresentados em mediana e intervalo interquartil med [q1; q3]; nível de significância $p \leq 0,05$.

O tempo de reação total e seus derivados, tempo pré-motor e tempo motor, dos músculos: vasto lateral, reto femoral, vasto medial e bíceps femoral não apresentaram diferenças significativas em nenhum dos grupos analisados.

Os dados referentes a taxa de produção de força (TPF) demonstram valores significativamente maiores para o GC em comparação ao GP em todos os tempos avaliados ($p \leq 0,006$). Com exceção do tempo 0-15, o GP também foi inferior ao GN, em todos os momentos, 0-30, 0-75, 0-100, 0-150, 0-200 e 0-250 milisegundos (ms) ($p \leq 0,005$). Enquanto na comparação entre GC e GN, somente no tempo 0-15 o GC foi superior estatisticamente ao GN ($p \leq 0,00$) e no momento seguinte, de 0-30 o GN foi superior ao GC. (Figura 7).

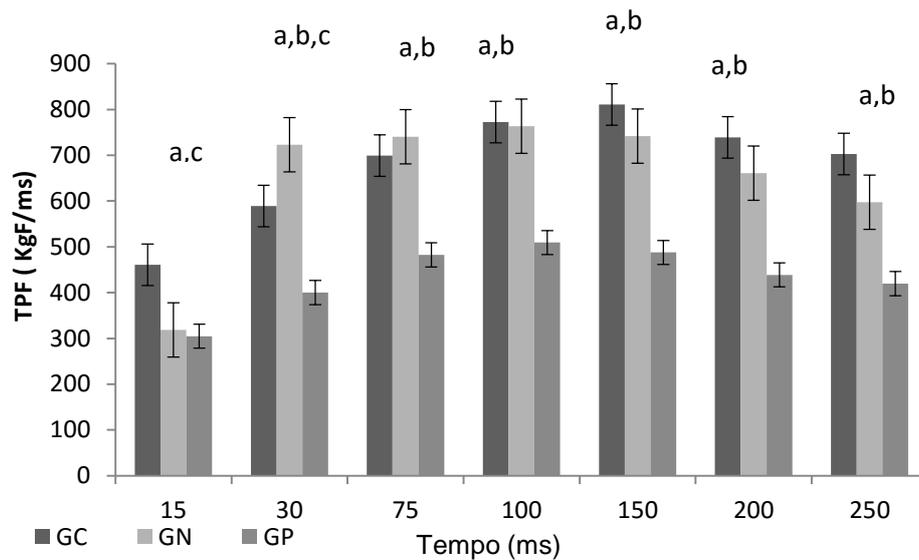


Figura 7: Comparação da Taxa de Produção de Força (TPF) (Média \pm EP), dos diferentes grupos. GC: grupo controle; GN: Cirróticos com Vírus C Negativo; GP: Cirróticos com Vírus C Positivo; KgF: quilograma força; a: GC x GP ($p \leq 0,006$); b: GN x GP ($p \leq 0,005$) e c: GC x GN ($p \leq 0,001$).

Quanto a eficiência neuromuscular (ENM), ela foi calculada pela razão da força absoluta pela ativação elétrica no respectivo momento da curva força/tempo. A figura 8 demonstra um melhor desempenho significativo para o GC em comparação ao GP a partir do tempo 250 ms até o 450 ms ($p \leq 0,05$). O GC sobressai ao GN apenas no tempo 350 ms ($p \leq 0,05$), enquanto o GN supera o GP na eficiência neuromuscular no tempo 300 ms ($p \leq 0,05$).

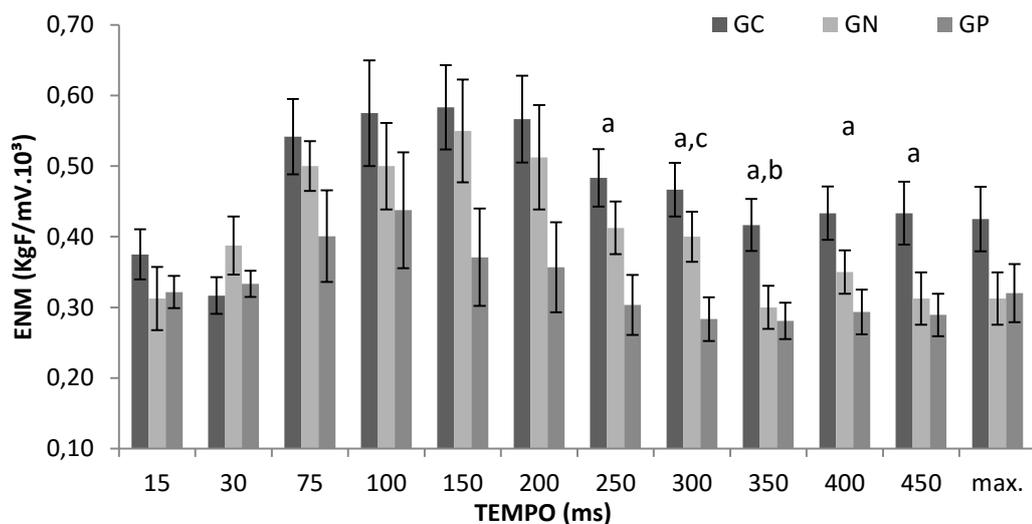


Figura 8: Eficiência Neuromuscular (Média \pm EP), dos diferentes grupos. ENM: eficiência neuromuscular; GC: grupo controle; GN: Cirróticos com Vírus C Negativo; GP: Cirróticos com Vírus C Positivo; ms: milissegundos; a: GC x GP ($p \leq 0,05$); b: GC x GN ($p \leq 0,05$) e c: GN x GP ($p \leq 0,05$).

O somatório da atividade eletromiográfica dos músculos VL, VM e RF é representada na figura 9. O GC é significativamente superior ao GP nos tempos 15 e 30ms ($p=0,001$) e ao GN em 15 ms ($p=0,004$). Enquanto o GN supera o GP em 30 ms ($p=0,00$).

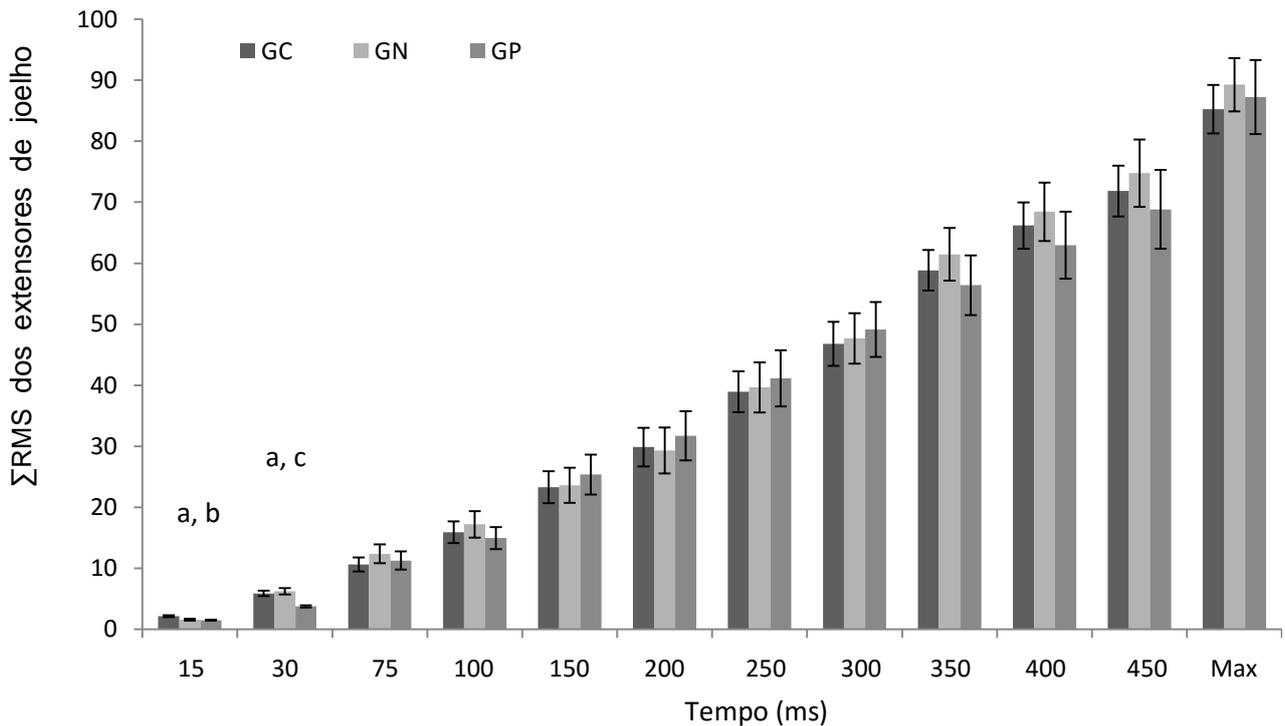


Figura 9: Somatório da atividade eletromiográfica (Srms) dos extensores de joelho (Média \pm EP) dos diferentes grupos.

GC: grupo controle; GN: Cirróticos com Vírus C Negativo; GP: Cirróticos com Vírus C Positivo; ms: milissegundos; Σ RMS: somatório do *root mean square*; a: GC x GP ($p \leq 0,05$); b: GC x GN ($p \leq 0,05$) e c: GN x GP ($p \leq 0,05$).

A figura 10 apresenta o desempenho dos grupos no teste de sentar e levantar em 30 segundos, havendo uma diminuição significativa na capacidade funcional dos cirróticos do GP 11,5 [10; 13] em comparação ao GC 16 [14; 19,7], com $p \leq 0,001$. Nas comparações com o GN 12 [11; 15,2] não houve diferenças estatisticamente significativas.

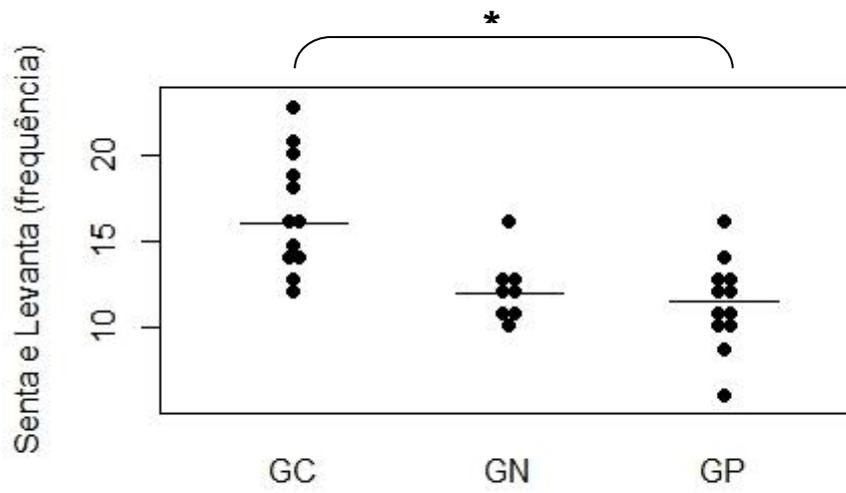


Figura 10: Teste funcional de Sentar e Levantar em 30 segundos entre os grupos.
GC: grupo controle; GN: Cirróticos com Vírus C Negativo; GP: Cirróticos com Vírus C Positivo.* para $p=0,001$.

7 DISCUSSÃO

Este trabalho teve como proposta investigar as diferenças neuromusculares, morfológicas e funcionais entre pacientes com cirrose causada pelo VHC e indivíduos saudáveis. Suas maiores contribuições para a literatura residem nos seguintes fatores: a) é o primeiro estudo a avaliar as condições neuromusculares e morfológicas exclusivamente em doentes com a mesma etiologia (VHC) e estágio de evolução da cirrose (Child-Pugh A) e b) também o primeiro a comparar a influência do VHC sobre morfologia, função neuromuscular e funcionalidade distinguindo os cirróticos entre vírus positivo e pacientes que foram submetidos a tratamento e negativaram a sua carga viral.

Através da análise dos resultados tornou-se perceptível o decréscimo das características neuromusculares, morfológicas e mecânicas do GP em relação ao GC e GN. De maneira oposta, existem mínimas diferenças na comparação entre GC e GN. Estas variações ficam evidentes também pelo baixo desempenho do GP no teste funcional de sentar e levantar. Ao longo da discussão será possível distinguir as seguintes perspectivas como acréscimo ao conhecimento científico: a) apontar as condições das estruturas morfológicas, função neuromuscular e funcionalidade no cirrótico; b) comparar estas condições no cirrótico após a negativação do vírus C e c) apontar para a VHC ativo como potente deteriorador da morfologia, função do sistema neuromuscular e funcionalidade.

Desta maneira, a discussão dos resultados será dirigida primeiramente aos aspectos da estrutura muscular, qualidade muscular e capacidade de produção de força, após os dados neuromusculares serão também relacionados com a funcionalidade, e por fim a funcionalidade, produto das alterações neuromusculares e morfológicas.

Aspectos Morfológicos e Mecânicos

O uso da ultrassonografia para avaliar a espessura muscular tem sido constantemente utilizado para detectar as adaptações musculares relacionadas a processos patológicos crônicos (Malas *et al.*, 2013; Morse *et al.*, 2004). No presente estudo, a diminuição da espessura muscular do quadríceps nos pacientes com cirrose em comparação ao GC era uma resposta esperada em nossas hipóteses.

Esta suspeita é baseada em artigos que apontam para a associação da desnutrição na cirrose com a perda de massa muscular. Considerando que há um aumento da degradação proteica concomitante a queda da síntese proteica muscular (Morrison *et al.*, 1990; Tessari *et al.*, 2002; Peng *et al.*, 2007).

Quando a quantidade muscular foi avaliada através EMQ, o GP apresentou uma diminuição significativa em relação ao GC ($p \leq 0,001$). Por outro lado, esperava-se que a espessura muscular de cirróticos com vírus negativo não apresentasse um valor significativamente maior ($p > 0,001$) em comparação ao GP ($3,0[2,8; 3,3] \times 2,2[2,1; 2,5]$), e inclusive superior ao GC ($3,0[2,8; 3,3] \times 2,8[2,5; 3,2]$ respectivamente), ainda que não tenha sido significativa. Os artigos que avaliam a quantidade muscular em cirróticos, demonstraram através de tomografia computadorizada (TC) a diminuição da AST do músculo psoas em cirróticos com avançado estágio da doença e independente da etiologia. Porém, nestes estudos a sarcopenia é estudada a fim de estabelecer sua relação como fator preditor de mortalidade, influência sobre período pré e pós transplante e expectativa de vida (Glass *et al.*, 2013; Hamaguchi *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2014). Logo, estes artigos não contemplam a comparação da quantidade e da função muscular. Supõe-se que a elevada espessura muscular do GN possa ser explicada pela alteração na composição corporal deste grupo. Esta suposição é apoiada pelo pior resultado da qualidade muscular avaliada por ultra-sonografia do GN, entre os três grupos. Na qual o GN possuidor da maior espessura muscular demonstra o pior desempenho na produção de força por unidade de área muscular. Fenômenos semelhantes são reproduzidos em estudos que indicam os menores valores de atenuação muscular da TC, ou seja, com maior conteúdo lipídico intermuscular sendo associados a pior qualidade muscular em diferentes populações (Goodpaster *et al.*, 2001; Addisson *et al.*, 2014).

Como fatores que suportam a modificação da composição corporal entre os cirróticos podemos citar, o estudo de Peng *et al.*, (2007) que avaliou a composição corporal entre cirróticos de diferentes etiologias e estágios da doença. Este artigo revelou que a evolução da doença diminui a quantidade de gordura corporal, ou seja o GP que permanece sofrendo com a ação do vírus, apresenta continuidade do dano hepático em relação ao GN, logo menos gordura corporal. Por outro lado, estudos demonstram que a recuperação da função hepática após o Tx hepático, influi sobre a composição corporal. O transplantado, devido a normalização do

metabolismo e aumento da ingestão calórica apresenta uma elevação da quantidade de gordura corporal. Este restabelecimento interfere na composição corporal, apontando para aumento do IMC com valores de $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ entre 24%-31% dos transplantados de 1 a 3 anos após o Tx hepático. Supõe-se que após a eliminação do VHC no GN, apesar de uma menor escala, estes doentes passariam por uma recuperação da quantidade de gordura corporal, ainda que a avaliação da composição corporal após a negativação do VHC não tenha sido encontrada entre os estudos revisados (Richards *et al.*, 2005; Giusto *et al.*, 2014). Conforme Goodpaster *et al.*, (2001) a maior área de secção transversa do músculo quadríceps em idosos é associada a maior gordura corporal com conseqüente elevação do conteúdo gorduroso intermuscular nestes indivíduos. Estes 2 argumentos: a) interrupção da evolução da doença, presente no GN enquanto GP segue evoluindo e perdendo gordura corporal e b) melhora da função hepática com aumento da ingestão calórica decorrente da estagnação da cirrose no GN, visam explicar a maior espessura muscular do GN. Porém estes argumentos podem ser controversos por dois fatores limitantes do estudo: a) não houve avaliação da composição corporal da amostra e b) a composição corporal do GN não foi avaliada pré e pós tratamento medicamentoso.

Ainda sobre a espessura muscular do quadríceps, este estudo apresenta resultados conflitantes em relação a CVMI. Considerando que a EM é uma variável relacionada a produção de força, espera-se que quanto maior a EM, melhor seja a capacidade de produção de força. Entretanto, apesar da maior e significativa diferença ($p=0,001$) da EM de quadríceps dos grupos GC e GN em comparação ao GP, não há comportamento semelhante na variável CVMI, ela não apresenta diferença significativa entre os 3 grupos. Pode-se considerar que os pacientes com cirrose do GP apresentem uma tendência similar ao ocorrido no processo de envelhecimento. No qual há inicialmente uma perda de potência muscular sem causar influência sobre a capacidade de produção de força máxima (Schetino *et al.*, 2014). Além disto, pode-se ressaltar que apesar da espessura muscular ter estreita relação com a AST e claramente impactar sobre as propriedades musculares funcionais, ela pode não ser a melhor indicadora da função muscular. Blazeovich *et al.*, 2009 realizaram um estudo com jovens a fim de estabelecer o melhor indicador de força isométrica de extensores de joelho. Após correlacionar a CVMI com momento articular, área de secção transversa anatômica x comprimento do fascículo

e volume muscular, esta última variável apresentou a mais significativa e melhor correlação com a CVMI.

Entretanto, alguns autores indicam que são as alterações da arquitetura muscular que devido a capacidade de representar as características mecânicas fundamentais de força-velocidade e força-comprimento podem melhor prever a capacidade de um músculo gerar força. (Narici, 1999; Lieber *et al*, 2011). Estudos com idosos comprovam a importância da arquitetura muscular quando demonstram que a diminuição no comprimento do fascículo e do ângulo de penetração influi sobre a capacidade máxima de geração de força (Narici, 2003; Morse *et al.*, 2004).

No presente estudo, as variáveis ângulo de penetração e comprimento de fibra do vasto lateral não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Sendo que a similaridade dos valores de AP e CF justificam a inexistência de diferença significativa no quesito CVMI. De forma oposta, diversos estudos avaliam a arquitetura muscular, apresentando o aumento de força máxima ligado a elevação da EM em associação ao aumento de ângulo de penetração ou CF (Malas *et al.*, 2013). Estes fatores, aliados ao maior e significativo valor da espessura muscular do vasto lateral no GC em comparação ao GP, e apesar da não significativa porém similar espessura entre o GN e o GC (2,3[2,1; 2,4]; 2,3[2,1;2,7] respectivamente, indicam para um padrão de adaptação estrutural coerente com o encontrado na avaliação da espessura do vasto intermédio e reto femoral (EMQ). No qual, há semelhança entre a espessura muscular do GC e GN e inferior EMQ do GP. Desta forma, aponta-se novamente para a possibilidade da presença de gordura inter e intramuscular influir sobre esta variável.

Com relação aos dados de força máxima, não encontramos diferença significativa entre os três grupos. Este resultado vai em direção oposta aos demais estudos já existentes entre os doentes hepáticos, o que indica a importância da estratificação dos grupos simultaneamente por etiologia e grau da doença. Todos os estudos revisados apontam para diferenças significativas entre doentes e grupo controle. Andersen *et al*, (1998) compuseram seu grupo caso com pacientes alcoólatras em diferentes estágios da doença de acordo com o Child-Pugh Score, seus resultados mostram menor pico de torque dos extensores de joelho dos alcoólatras. Porém este dado não apresenta correlação com a evolução da doença conforme a classificação de Child Pugh.

Por outro lado Galant *et al.*, (2012) ao avaliarem a força muscular dos músculos respiratórios selecionaram os cirróticos conforme a etiologia, com os grupos representados por cirrose alcoólica, VHC e VHB. Foi demonstrado a influência da origem da doença sobre a função muscular, no qual os alcoólatras apresentaram menor força máxima em comparação aos pacientes com infecção viral. Ressalta-se que a amostra era composta por pacientes em lista de espera para Tx hepático, um indicativo da importância da homogeneidade da amostra na avaliação da função muscular, sendo um sinal da deterioração muscular decorrente da evolução da doença. Na mesma linha, Aagaard, 2002 ao avaliar o pico de torque dos extensores de joelho em cirróticos alcoólatras, verifica uma queda do pico de torque mais pronunciada em pacientes com Score de Child-Pugh B e C ($p \leq 0,01$) do que no Child-Pugh A ($p \leq 0,05$) em comparação ao controle saudável. Diferentemente do presente estudo, no qual pacientes com cirrose por VHC (tanto GP como GN) e Child-Pugh A não apresentam diferença significativa da CVMI em relação ao controle. Esta comparação mais uma vez demonstra que a etiologia da cirrose influi sobre o dano neuromuscular. Cabe salientar que a produção de força é dependente do ângulo articular conforme a relação força x comprimento. Neste estudo, a articulação do joelho foi posicionada no ângulo de 60° graus, considerado o ponto ótimo para produção de força dos extensores de joelho (Aragão *et al.*, 2015).

Desse modo, considerando que não há diferença significativa na força máxima entre os 3 grupos, pode-se presumir pela menor espessura muscular do GP em relação ao GC, que a força máxima é mantida no mesmo nível devido a fatores que excluem morfologia e arquitetura muscular. O fenômeno descrito acima, diminuição da espessura muscular sem prejuízo da força máxima, aponta para um padrão específico associado a doença hepática, diferente do encontrado em populações como a dos idosos. Nos quais, apesar da queda da força muscular ser associada a perda de massa, o prejuízo no decréscimo da força muscular ocorre muito mais precoce do que a perda de massa muscular (Kellis *et al.*, 2014). Adicionalmente, a maior espessura muscular do GN x GP não está associada a recuperação de massa muscular do GN, o que justifica-se através da menor QM do GN. Finalmente a igualdade na força máxima entre GC e GN também deve ser associada a fatores extrínsecos, uma vez que consideramos a pior QM do GN em iguais condições de espessura e arquitetura muscular do GC.

Fatores Neuromusculares

A diminuição do drive motor central é uma hipótese levantada pelo presente estudo quanto a disfunção músculo esquelética nos cirróticos. Esta suposição foi baseada em alguns estudos que buscam compreender a ligação entre a origem ou interação da menor força muscular às complicações próprias da doença. Estes estudos consideraram que a encefalopatia hepática, a relação da quantidade de massa muscular como meio de detoxicação da amônia e a atenuação da aceleração inicial da glicólise anaeróbia durante a contração muscular, como fatores capazes de provocar distúrbios neurocognitivos e geradores de perda psicomotora mesmo em estágios mais iniciais da doença. (Butz *et al.*, 2010; Gam *et al.*, 2011; Merli *et al.*, 2013). Adicionalmente, há a possibilidade do cirrótico com VHC desenvolver neuropatia periférica, resultando em queda na capacidade de ativação dos músculos (Monaco *et al.*, 2012).

Estas possibilidades foram aqui avaliadas pela mensuração do TRT, TPM e o TM. Entretanto, não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos três tempos entre os três grupos estudados. Este achado pode ser explicado pela semelhança na idade entre os grupos. O estudo de Hong *et al.*, (2014) após comparar os mesmos tempos, dos músculos gastrocnêmios e tibial anterior entre um grupo de idosos e outro de jovens, demonstrou que a redução do tempo de reação é dependente do processo de envelhecimento. Logo, podemos sugerir que os pacientes com a cirrose causada por VHC e Child Pugh A, não apresentam alteração do drive central e neuropatia secundária a doença como postulam os artigos já citados.

De outra forma, na avaliação do RMS do sinal eletromiográfico durante o pico de força, o GC apresentou um aumento significativo em relação ao GP ($p \leq 0,02$). Porém esta menor ativação do GP não foi suficiente para repercutir sobre a CVMI. No estudo de Silva *et al.*, (2011), foi verificado um efeito inverso. Ao comparar 30 doentes hepáticos com indivíduos saudáveis, foi identificada uma menor P_{Imax} e P_{E_{max}} no grupo cirrótico ($p = 0,001$). Em contrapartida não houve diferença quanto a atividade eletromiográfica do diafragma e do reto abdominal entre estes grupos. Os autores atribuem este fenômeno à pequena amostra do estudo. Supõe-se que este fato associado a grande variabilidade do sinal eletromiográfico, venha a explicar os dados aqui encontrados. O estudo de Andersen *et al.*, (1998) avaliou a força e a

atividade elétrica dos extensores de joelho em cirróticos alcoólatras e conforme o estudo citado anteriormente, também verificou queda na força dos doentes em comparação ao controle, mas sem alterações na condução do potencial elétrico muscular.

Adicionalmente, a eficiência neuromuscular (ENM) é outra forma de demonstrar a influência dos fatores neurais sobre a produção de força, representando a eficácia da ativação das unidades motoras durante a contração muscular. Sabe-se que, quanto maior o número de unidades motoras ativadas maior será a força muscular gerada, considerando-se mais eficiente o indivíduo capaz de produzir a maior força muscular com a menor ativação das fibras musculares (Aragao *et al.*, 2015).

Neste estudo foi avaliada a ENM dos músculos do quadríceps em pacientes com cirrose, sendo que este dado não foi encontrado na literatura específica à doença. Verificou-se uma menor ENM do GP em comparação ao GC nos tempos 0-250, 0-300, 0-350, 0-400 e 0-450 com $p \leq 0,05$. Considerando que o S_{rms} não apresentou diferença significativa entre os grupos nos respectivos tempos, supõe-se que fatores musculares intrínsecos sejam responsáveis por tornar os pacientes do GP menos eficientes. As características das condições bioquímicas ou fisiológicas podem modificar as propriedades contráteis do músculo dos cirróticos explicando a diferença existente entre GC e GP na TPF (Moller *et al.*, 1985; Aagaard *et al.*, 2002). Lembrando que a TPF, representa a capacidade de gerar força muscular na fase inicial da contração (0-250 ms). Os dados desta pesquisa apontam para uma TPF significativamente maior no GC em relação ao GP em todos os tempos avaliados. Da mesma forma, o GN também com cirrose, supera o desempenho do GP e equipara-se ao GC.

O fato do TM, derivado do TRT, responsável por indicar o tempo decorrente entre a chegada do potencial de ação elétrico no interior do músculo e o início da força não apresentar diferenças significativas entre os grupos, também indica que a TPF não sofre influência neuroperiférica em seus tempos iniciais. Esta diferença pode ser influenciada pelo tamanho do músculo e composição das fibras musculares (isoformas da cadeia pesada de miosina) (Aagaard *et al.*, 2002).

Assim como nos idosos, parece que o cirrótico apresenta uma maior capacidade de perder o desenvolvimento de força em um curto período de tempo ou força explosiva, mais precocemente e com maior magnitude do que a força

isométrica máxima. Além disto, é comparativamente melhor preditora para atividades funcionais como sentar e levantar, subir e descer degraus (Thompson *et al.*, 2014; Ditroilo *et al.*, 2010; Aagaard *et al.*, 2007). O estudo de Schettino *et al.*, (2014) mostra que a TPF diminui significativamente após os 50 anos, enquanto o pico de torque máximo decai após os 65 anos. Dasarathy, 2012 em seu estudo com cirróticos já apontava para a combinação dos efeitos da doença hepática aliado ao envelhecimento, como fatores de contribuição sobre a perda de função e massa muscular. Este panorama fica bem apropriado a presente pesquisa, tanto pela semelhança de média de idade dos estudos quanto pela diminuição da TPF na comparação GC x GP e semelhança dos valores da CVMI.

Traçando um paralelo funcional, Aagaard *et al.*, (2002) colocam que uma alta TPF no tempo de 0-200ms dos membros inferiores pode ser vital para a habilidade de recuperação do equilíbrio em situações de perturbações posturais, refletindo positivamente sobre a menor incidência de quedas em idosos. Adicionalmente, a TPF é um importante preditor para o bom desempenho no teste funcional de sentar e levantar (Crockett *et al.*, 2013).

Capacidade Funcional

As repercussões da doença hepática causada pelo VHC, parece influir negativamente sobre a funcionalidade destes pacientes. Algumas pesquisas indicam que a diminuição da capacidade funcional dos cirróticos está associada ao decréscimo de sua condição aeróbica, com menor capacidade máxima de captação de oxigênio, pior força dos músculos inspiratórios e conseqüente pior desempenho no teste de caminhada dos 6 minutos (Galant, *et al.*, 2011, 2012; Iscar *et al.*, 2009). Entretanto, não foram encontrados trabalhos que avaliassem o impacto da cirrose sobre a funcionalidade quando associada a atividades dependentes de força e potência muscular como: subir e descer escadas, sentar e levantar de cadeiras e reagir a desequilíbrios.

Na presente pesquisa, além das avaliações de caracterização dos aspectos morfológicos e neuromusculares, foi aplicado o teste funcional de sentar e levantar. Os resultados deste estudo, apontam para uma redução significativa da funcionalidade dos pacientes do GP em comparação ao GC ($p \leq 0,001$). Em

contrapartida não apresenta diferenças significativas nas demais possibilidades de comparações entre os grupos. Ainda que, os valores medianos do GP sejam muito semelhantes ao GN (11,5[10;13] e 12[11;15,2] respectivamente).

Fica evidente que a perda da funcionalidade nos cirróticos do GP ocorre de forma precoce, já nos pacientes com Child-Pugh A, sem que haja possibilidade de associação da CVMI ao resultado do teste. Isto, devido a inexistência de diferença significativa da CVMI dos grupos envolvidos. A fim de verificar a contribuição do pico de força máxima sobre o desempenho funcional no teste de sentar e levantar, o estudo de Butcher *et al*, 2012 avaliou 13 pacientes com DPOC de moderado a severo. Porém a força excêntrica máxima foi a melhor preditora de performance no teste, sendo justificado possivelmente pelas várias contrações excêntricas realizadas de forma rápida e com sucessivas alterações de direção. A existência da diminuição da força excêntrica entre cirróticos foi demonstrada por Tarter *et al*. (1997), tornando plausível considerar esta possibilidade como fator de influência sobre o teste de sentar e levantar.

O teste de sentar e levantar em 30', é também utilizado para demonstrar a efetividade de programas de treinamento em idosos, uma vez que o melhor desempenho no teste é conseqüente às adaptações neurais e estruturais dos músculos envolvidos (Wilhem *et al*, 2014). Um estudo que comparou o efeito de diferentes tipos de treinamento em idosos, evidenciou que a melhora da TPF em 150 ms está associada à melhora no desempenho do teste funcional de sentar e levantar (Correa *et al*, 2012). Entre os pacientes com cirrose a TPF do GP foi significativamente menor que o GC em todos os tempos avaliados. Da mesma forma o GN, com exceção do tempo 30 ms, foi superior ao GP em todos os tempos. Com base nos estudos citados, acredita-se que o pior desempenho do GP no teste de sentar e levantar seja decorrente da diminuição significativa na sua TPF nos tempos iniciais da contração em comparação aos GC e GN, sendo que o GN demonstra um comportamento superior ao GP em seu desempenho neuromuscular.

Entre os doentes com cirrose, porém em candidatos a Tx, foi encontrado um estudo que utiliza uma escala para avaliação do desempenho físico. Esta bateria apresenta um teste similar ao de sentar e levantar. Entretanto os pacientes devem realizar esta tarefa, cinco vezes consecutivas, no menor tempo possível. Neste estudo, 57% dos pacientes obtiveram um tempo maior do que 12 segundos, o que demonstra um alto grau de inatividade física entre os candidatos a Tx hepático. A

fragilidade física foi considerada um forte preditor de mortalidade na lista de espera independente dos valores de MELD (Lai *et al.*, 2014). O que aponta para o desempenho em testes funcionais como o de sentar e levantar em 30 ‘ como um possível indicador de debilidade física e clínica entre os cirróticos.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresenta algumas limitações que talvez tenham influenciado nos resultados obtidos nesta pesquisa.

Podemos iniciar com a disparidade numérica existente entre os grupos que integraram o estudo. O fato do GN ter apresentado um n amostral menor que os demais grupos, pode ser atribuído a dois fatores: 1- limitação de tempo para estender o período de coleta e 2- devido a menor quantidade de pacientes com VHC negativo em comparação aos doentes com VHC positivo.

Adicionalmente, não ter utilizado um instrumento capaz de avaliar a composição corporal dos cirróticos. Sabendo que a desnutrição é freqüente entre estes doentes e afeta diretamente a quantidade de massa muscular. A presença de um indicador de distribuição da composição corporal auxiliaria na reflexão acerca das alterações morfológicas e de qualidade muscular.

9 CONCLUSÃO

No presente estudo, após a comparação dos resultados obtidos a partir dos grupos, GP- cirrose causada por VHC estando com sua carga viral positiva, GN- cirrose causada por VHC estando com sua carga viral negativa e GC- grupo controle, pode-se verificar que: 1) não há diferença na capacidade máxima de produção de força isométrica entre os três grupos; 2) o GP apresenta redução na rms; 3) o GP apresenta menor EMQ do que GC e GN; 4) o GP apresenta menor EMVL em comparação ao GC; 5) não há diferença quanto a qualidade muscular entre os três grupos; 6) não há diferença significativa quanto ao tempo de reação total, pré-motor e motor; 7) o GP apresenta redução significativa da TPF em relação ao grupo GC e GN, adicionalmente menor ENM em comparação ao GC e 8) o GP apresenta redução da capacidade funcional em comparação ao GC.

Estes resultados demonstram que a continuidade da evolução da cirrose causada pela atividade do VHC (GP), influi negativamente sobre as características neuromusculares, morfológicas e funcionais dos doentes. Estas evidências são solidificadas pela equiparação no desempenho das avaliações entre os doentes que foram submetidos a tratamento médico e negativaram sua carga viral (GN) com o GC. Isto demonstra que, apesar da presença da cirrose e mesmo sem a aplicação de um programa de reabilitação física, os decréscimos gerados pela etiologia e pelo grau da doença, podem ser revertidos pela capacidade de incremento da plasticidade do sistema neuromuscular.

10 DIREÇÕES FUTURAS

Este trabalho teve como objetivo principal identificar as alterações estruturais, neuromusculares e funcionais em pacientes com cirrose causada pelo VHC. A partir dos resultados desta pesquisa, pode-se estipular estratégias de reabilitação direcionadas às limitações específicas ao doente estudado que visem diminuir os efeitos das complicações da doença sobre as condições funcionais e de qualidade de vida destes doentes. Especificamente quanto aos dados obtidos na caracterização do GP, seria indicado o planejamento de um programa de exercícios capaz de melhorar a TPF, a ENM e aumentar ou preservar a massa muscular destes indivíduos. Já entre os indivíduos do GN, uma investigação referente às alterações da composição corporal viria auxiliar a elucidar o fenômeno que colocou os indivíduos deste grupo em condições de igualdade com o GC quanto as espessuras aqui avaliadas.

A utilização da metodologia empregada no presente estudo, seria também de grande utilidade na avaliação dos efeitos de um programa de condicionamento físico em pacientes cirróticos. Apesar dos pacientes incluídos neste estudo apresentarem a cirrose em seu estágio mais inicial, pode-se levantar uma questão em relação aos pacientes que estão em lista de espera para o Tx hepático: Será que estes pacientes, avaliados segundo esta metodologia e submetidos a um programa de exercícios, apresentariam menos complicações no período pós-operatório? Neste caminho, alguns estudos começam a explorar os efeitos de um programa de exercícios em pacientes com cirrose. Porém os indicadores de função e estrutura muscular utilizados, nem sempre são adequados ou detalhados como os que foram aqui empregados. Ainda, não há consenso sobre quanto e qual tipo de exercício pode ser prescrito para estes indivíduos. Inicialmente, a segurança do paciente deve ser priorizada. Apesar dos conhecidos benefícios do exercício em outras populações, entre os cirróticos a possibilidade de uma complicação existe e deve ser considerada juntamente com a equipe médica.

Referências Bibliográficas

AAGAARD, P.; SIMONSEN, E.B.; ANDERSEN, J.L.; MAGNUSSON, S.P.; DYHRE-POULSEN, P. Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. **J Appl Physiol**, v.93, n. 4, p.1318-26, 2002.

AAGAARD, N.K.; ANDERSEN, H.; VILSTRUP, H.; CLAUSEN, T.; JAKOBSEN, J. Muscle strength, Na,K- pumps, magnesium and potassium in patients with alcoholic liver cirrhosis- relation to spironolactone. **J Intern Med**. v. 252, p. 56-63, 2002.

AAGAARD, P.; MAGNUSSON, P.S.; LARSSON, B.; KRUSTRUP, P. Mechanical muscle function, morphology, and fiber type in lifelong trained elderly. **Med Sci Sports Exerc**. v.39, p.1989–1996, 2007.

ABE, T.; KUMAGAI, K.; BRECHUE, W.F. Fascicle length of leg muscle is greater in sprinters than distance runners. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 6, p. 1125-9, 2000.

ABE, T.; FUKASHIRO, S.; HARADA, Y.; KAWAMOTO, K. Relationship between sprint performance and muscle fascicle length in female sprinters. **J Physiol Anthropol Appl Human Sci**, v. 20, n. 2, p. 141-7, 2001.

ADDISON, O.; MARCUS, R.L.; LASTAYO, P.C.; RYAN, A.S. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. **International Int J Endocrinol**. jan. 2014.

ANDERSEN, H.; BORRE, M.; JAKOBSEN, J.; ANDERSEN, P.H.; VILSTRU, P.H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy. **Hepatology**. V.27, p.1200-1206, 1998.

ARAGÃO, F.A.; SCHAFFER, G.S.; ALBUQUERQUE, C.E.; VITURI, R.F.; DE AZEVEDO, F.M.; BERTOLINI, G.R.F. Eficiência neuromuscular dos músculos vasto lateral e bíceps femoral em indivíduos com lesão de ligamento cruzado anterior. **Rev Bras Ortop.** v. 50, n. 2, p. 180-185, 2015.

ASSELAH, T.; VIDAUD, V.; DOLOY, A.; BOYER, N.; MARTINOT, M.; VIDAUD, M.; VALLA, D.; MARCELLIN, P. Second infection with a different hepatitis C virus genotype in a intravenous drug user during interferon therapy. **GUT**,v.52, p.900-902, 2003.

AYABE, M.; KAWAMOTO, M.; IJIMA, H.; HINO, H.; SHUJI, H. Clinical characteristics and muscle histopathology in polymyositis positive anti-hepatitis with C virus antibody. **Rin Shink.** v. 37, n. 3, p. 208-211, 1997.

BLAZEVICH, A.J.; GILL, N.D.; ZHOU, S. Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. **J Anat**, v.209, p.289-310, 2006.

BLAZEVICH, A.J.; COLEMAN, D.R.; HORNE, S.; CANNAVAN, D. Anatomical predictors of maximum isometric and concentric knee extensor momento. **Eur J Appl Physiol.** v. 105, p. 869-878, 2009.

BAPTISTA, R.R.; VAZ, M.A. Arquitetura muscular e envelhecimento: adaptação funcional e aspectos clínicos; revisão de literatura, **Fisioter. e Pesqui.** v.16, n.4, p.368-373, 2009.

BEAN, J.F.; KIELY, D.K.; HERMAN, S.; LEVEILLE, S.G.; MIZER, K.; FRONTERA, W.R.; FIELDING, R.A. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. **J Am Geriatr Soc.** v. 50, n. 3, p. 461-71, 2002.

BELTRAN VALLS, M.R.; DIMAURO, I.; BRUNELLI, A.; TRANCHITA, E.; CIMINELLI, E.; CASEROTTI, P. Explosive type of moderate-resistance training

induces functional, cardiovascular, and molecular adaptations in the elderly. **Age**. v. 36, n. 2, p. 759-72, 2014.

BIAGINI, M.R.; TOZZI, A.; GRIPPO, A.; GALLI, A.; MILANI, S.; AMANTINI, A. Muscle fatigue in women with primary biliary cirrhosis: Spectral analysis of Surface electromyography. **World J Gastroenterol**. 12, n. 32, p. 5186-5190, 2006.

BUTCHER, S.J.; PIKALUK, B.J.; CHURA, R.L.; WALKNER, M.J.; FARTHING, J.P.; MARCINIUK, D.D. Associations between isokinetic muscle strength, high-level functional performance, and physiological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. v. 7, p. 537-542, 2012.

BUTZ, M.; TIMMERMMAN, L.; BRAUN, M.; GROISS, S.J.; WOJTECKI, L.; OSTROWSKI, S.; KRAUSE, H.; POLLOCK, B.; GROSS, J.; SUDMEYER, M.; KIRCHEIS, G.; HAUSSINGER, D.; SCHINITZLER, A. Motor impairment in liver cirrhosis without and with minimal hepatic encephalopathy. **Acta neurol Scan**, v.122, p.27-35, 2010

CONCHILLO, M.; PRIETO, J.; QUIROGA, J. Insulin- like factor I (IGF-1) and liver cirrhosis. **Rev Esp Enferm Dig**, v.99, n.3, p.156-164, 2007

CORREA, C.S.; LAROCHE, D.P.; CADORE, E.L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A.; BOTTARO, M.; KRUEL, L.F.M.; TARTARUGA, M.P.; RADAELLI, R.; WILHELM, E.N.; LACERDA, F.C.; GAYA, A.R.; PINTO, R.S. 3 types of strength training in older women. **Int J Sports Med**. v.33, p. 962–969,2012.

CORREIA, P.P.; MIL-HOMENS, P. A eletromiografia no estudo do movimento humano. FHM Edições, 2004.

CROCKETT, K.; ARDELL, K.; HERMANSON, M.; PENNER, A.; LANOVAZ, J.; FARTHING, J.; ARNOLD, C. The relationship of knee- extensor strength and rate of torque development to sit-to- stand performance in older adults. **Physiother Can**. v. 65, n. 3, p. 229-235, 2013.

DASARATHY, S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**. 2012.

DESCHENES, M.R.; ROBY, M.A.; EASON, M.K.; HARRIS, M.B. Remodeling of neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. **Exp Gerontol**, v.45, n.5, p.389-393, 2010.

DITROILO, M.; FORTE, R.; BENELLI, P.; GAMBARARA, D.; DE VITO, G. Effects of age and limb dominance on upper and lower limb muscle function in healthy males and females aged 40–80 years. **J Sports Sci**. v. 28, p. 667–677, 2010

DURAND, F.; BUYSE, S.; FRANCOZ, C.; LAOUENAN, C.; BRUNO, O.; BELGHITI, J.; MOREAU, R.; VILGRAIN, V.; VALLA, D. Prognostic Value of Muscle Atrophy in Cirrhosis Using Psoas Muscle Thickness on Computed tomography. **J Hepatol**. v. 60, p.1151-7, 2014.

EL- ZAYADI, A.R.; ANIS, M. Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to anti viral therapy. **World J. Gastroenterol**, v.18, n.3, p.212-224, 2012.

FANZANI, A.; CONRAADS, V.M.; PENNA, F.; MARTINET, W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, May, 2012.

FARIA, J.A.; MACHALA, C.C.; DIAS, R.C.; DIAS, J.M.D. Importância do treinamento de força na reabilitação da função muscular, equilíbrio e mobilidade de idosos. **Acta Fis**. v. 10, n. 3, 2003.

GALANT, L.H.; FORGIARINI, L.A.; DIAS, A.S. The Aerobic Capacity And Muscle Strength Are Correlated In Candidates For Liver Transplantation. **Arq Gastroenterol**. v. 48, n.1, p. 86-8, 2011.

GALANT, L..H.; JUNIOR, L.A.F.; DIAS, A.S.; MARRONI, C.A. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. **Rev Bras Fisioter.**,v.16, n.1, p.30-4, 2012.

GAM, C.M.; NIELSEN, H.B.; SECHER, N.H.; LARSEN, F.S.; OTT, P.; QUISTORFF, B. In cirrhotic patients reduced muscle strength is unrelated to muscle capacity for ATP turnover suggesting a central limitation. **Clin Physiol Funct Imaging.** v. 31, n. 3, p. 169-74, 2011.

GIUSTO, M.; LATTANZI, B.; DI GREGORY, V.; GIANNELLI, V.; LUCIDI, C.; MERLI, M. Changes in nutritional status after liver transplantation. **World J Gastroenterol.** v. 20, n. 31, p. 10682- 10690, 2014.

GLASS, C.; HIPSKIND, P.; TSIEN, C.; MALIN, S.K.; KASUMOV, T.; SHAH, S.N.; KIRVAN, J.P.; DASARATHY, S. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. **J Appl Physiol.** v. 114, n. 5, p. 559-565, 2013.

GOMES, P.S.C.; MEIRELLES, C.M.; LEITE, S.P.; BARBOSA, C.A.M. Confiabilidade da medida de espessuras musculares pela ultrasonografia . **Rev Bras Med Esporte**, v.16, n.1, 2010.

GOODPASTER, B.H.; CARLSON, C.L.; VISSER, M.; KELLEY, D.E.; SCHERZINGER, A.; HARRIS, T.B.; STAMM, E.; NEWMAN, A.B. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly. **J Appl Physiol.** v. 90, p. 2157-2165, 2001.

GOTTSCHALL, C.B.A.; ALVARE-DA -SILVA, M.R.; CAMARGO, A.C.R.; BURTETT, R.M.; SILVEIRA, T.R. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo virus C da hepatite: aplicação da calorimetria indireta. **Arq. Gastroenerol.**, v.41, n.4, p.220-224, 2004.

GROUND, M.D.; RADLEY, H.G.; GEBSKI, B.L.; BOGOYEVITCH, M.A.; SHAVLAKADZE, T. Implications of cross-talk between tumor necrosis factor and

insulin like growth factor-1 signaling in skeletal muscle. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v.35, p.846-851, 2008.

HAMAGUCHI, Y.; KAIDO, T.; OKUMURA, S.; FUJIMOTO, Y.; OGAWA, K.; MORI, A. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. **Liver Transpl.** v. 20, n. 11, p.1413-9, 2014.

HERZOG, W.; TER KEURS, H.E. A method for the determination of the force-length relation of selected in- vivo human skeletal. **Pflugers Arch.** V. 411, n. 6, p. 637-41, 1988.

HONG, J.; KIM, J.W.; CHUNG, H.Y; KIM, H.H.; KWON, Y.; KIM, C.S.; HO, Y.J.; EOM, G.M.; JUN, J.H.; PARK, B.K. Age- gender differences in the reactions time of ankle muscles. **Geriatr Gerontol Int.** v. 14, p. 94-99, 2014.

ISCAR, M.; MONTOLIU, M. A.; ORTEGA, T.; RODRIGUEZ, B.; RODRÍGUEZ, M.; GLEZ-PINTO, I.; & ALONSO, P. Functional capacity before and after liver transplantation. In *Transplantation proceedings.* v. 41, n. 3, p. 1014-1015, 2009.

IJZERMAN, T.H.; SCHAPER, N.C.; MELAI, T.; BLIJHAM, P.; MEIJER, K.; WILLEMS, P.J.; SAVELBERG, H.H. Motor nerve decline does not underlie muscle weakness in type IIdiabetic neuropathy. **Muscle & Nerve**, v.44, p.241-245, 2011.

JONES, C.J.; RIKLI, R.E.; BEAM, M.C. A 30-s chair stand test as a measure of lower body strength in community- residing older adults. **Res Q Exer Sport**, v.70, p.113-119, 1999.

KACHAAMY, T.; BAJAJ, J.; HEUMAN, D.M. Muscle and mortality in cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 10, n. 2, p. 100-102, 2012.

KALTSAKAS, G.; ANTONIOU, E.; PALAMIDAS, A.F.; GENNIMATA, S.A.; PARASKEVA, P.; SMYRNIS, A.; KOUTSOUKOU, A.; MILIC-EMILI, J.; KOULOURIS, N.G. Dyspnea and Respiratory Muscle Strength in End-Stage Liver Disease. **World J Hepatol.** v. 5, n. 2, p. 56-63, 2013.

KAROLCZAK, A.P.B.; DIEFENTHAELER, F.; GEREMIA, J.M.; VAZ, M.A. Duas semanas de imobilização de cotovelo afetam a produção de torque porém não alternam a ativação elétrica. **Rev Bras Fisiot**, v.13, n.5, p.412-420, 2009.

KELLIS, E.; MADEMLI, L.; PATIKAS, D.; KOFOTOLIS, N. Neuromuscular interactions around the knee in children, adults and elderly. **World J Orthop**. v. 5, n. 4, p. 469-485, 2014.

KIM, T.Y.; KIM, M.Y.; SOHN, J.H.; KIM, S.M.; RYU, J.A.; LIM, S.; KIM, Y. Sarcopenia as a Useful Predictor for Long-Term Mortality in Cirrhotic Patients With Ascites. **J Korean Med Sci**. v. 29, p. 1253-9, 2014.

LAI, J.C.; FENG, S.; TERRAULT, N.A.;LIZAOLA, B.; HAYSSSEN, H.; COVINSKY, K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. **Am J Transplant**. v. 14, p. 1870- 1879, 2014.

LANG, T.; STREEPER, T.; CAWTHON, P. BALDWIN, K.; TAAFFE, D.R.; HARRIS, T.B. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporos Int**,v.21, p.543-559, 2010.

LAROCHE, D.P.; ROY, S.J.; KNIGHT, C.A.; DICKIE, J.L. Elderly women have blunted response to resistance training despite reduced antagonist coactivation. **Sci Sports Exerc**. V.40, n.9, p.1660-8, 2007.

LAROCHE, D.P. Initial neuromuscular performance in older women influences response to explosive resistance training. **Isokinet Exerc Sci**. v. 17, p. 197-205, 2009.

LAROCHE, D.P.; MILLETT, E.D.; KRALIAN, R.J. Low strength is related to diminished ground reaction forces and walking performance in older women. **Gait and Posture**. v. 33,p. 668-672, 2011.

LEE, U.; FRIEDMAN, S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.**, v.134, n.6, p.1655-1669, 2008.

LEMOS, F.A.; DIEFENTHAELER, F.; GEREMIA, J. M.; BORGES, M. K.; VAZ M. A. Análise da razão Torque/RMS dos extensores do joelho entre jovens e idosos. **Motriz : Revista de Educação Física (Online)**. , v.14, p.s34 - s35, 2008.

LEMYSE, M.; DHARANCY, S.; WALLAERT, B. Response to exercise in patients with liver cirrhosis: Implications for liver transplantation. **Digestive and liver disease**. n.45, p.362-366, 2013.

LIEBER, R.L.; WARD, S.R. Skeletal muscle design to meet functional demands. **Phil Trans R Soc**, v.366, p.1466-1476, 2011.

MALAS, F.U.; OZÇAKAR, L.; KAYMAK, B.; ULASH, A.; GÜNER, S.; KARA, M.; AKINCI, A. Effects of different strength training on muscle architecture: Clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis. **PM R**. v. 5, p. 655-662, 2013.

MATSUDO, S.M.; MATSUDO, V.R.; ARAÚJO, T.; ANDRADE, D.; OLIVEIRA, L.; BRAGGION, G. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. **Rev Bras Ciên Mov.**, v.10,n.4, p.41-50, 2002.

MERLI, M.; GIUSTO, M.; LUCIDI, C.; GIANNELLI, V.; PENTASSUGLIO, I.; DI GREGORIO, V.; LATTANZI, B.; RIGGIO, O. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. **Metab Brain Dis**. v. 28, n.2, p. 281-4, 2013.

MIRANDA, E.F.; MALAGUTI, C.; DAL CORSO, S. Disfunção muscular periférica em DPOC: membros inferiores versus membros superiores. **J Bras Pneumol**. v. 37, n. 3, p. 380-8, 2011.

MOLLER, P.; BERSTROM, J.; FURST, P.; HELLSTROM, K. Muscle biopsy studies in patients with moderate liver cirrhosis with special reference to energy- rich phosphagens and electrolytes. **Scan J Gastroenterol**. v. 19, n. 2, p. 267-72, 1984.

MONACO, S.; FERRARI, S.; GAJOFFATO, A.; ZANUSSO, G.; MARIOTTO, S. HCV- Related Nervous System Disorders. **Clin Dev Immunol**.p:1-9, 2012.

MONTANO – LOZA, A.J.; MEZA-JUNCO, J.; PRADO, C.M.M; LIEFFERS, J.R.; BARRACOS, V.E.; BAIN, V.G.; SAWYER, M.B. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**. v.10, p.166-173, 2012.

MONTANO- LOZA, A.J. Muscle wasting: a nutritional criterion to prioritize patients for liver transplantation. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. v. 17, p. 219-225, 2014.

MORRISON, W.L.; BOUCHIER, I.A.; GIBSON, J.N.; RENNIE, M.J. Skeletal muscle and whole- body protein turnover in cirrosis. **Clin Sci**. v. 78, n. 6, p. 613-9, 1990.

MORSE, C.I.; THOM, J.M.; DAVIS, M.G.; FOX, K.R.; BIRCH, K.M.; NARICI, M.V. Reduced plantarflexor specific torque in the elderly is associated with a lower activation capacity. **Eur J Appl Physiol**. v. 92, p. 219-226, 2004.

MOURTZAKIS, M.; PRADO, C.M.; LIEFFERS, J.R.; REIMAN, T.; MCCARGAR, L.J.; BARACOS, V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. **Appl Physiol Nutr Metab**. v. 33, p. 997-1006, 2008.

NARICI, M. Human skeletal muscle architecture studied in vivo by non-invasive imaging techniques: functional significance and applications. **J Electromyogr Kinesiol** ,v.9, n.2, p.97-103, 1999.

NARICI, M.V.; MAGANARIS, C.N.; REEVES, N.D.; CAPODAGLIO, P. Effect of aging on human muscle architecture. **J Appl Physiol** 95, 2229–2234, 2003.

PENG, S.; PLANK, L.D.; McCALL, J.L.; GILLANDERS, L.K.; McILROY, K.; GANE, E.J. Body composition, muscle function and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. **Am J Clin Nutr.**v.85, p.1257-66, 2007.

PEREIRA, J.L.F.; FIGUEREDO, T.C.M.; GALANT, L.H.; FORGIARINI, L.A.; MARRONI, C.A.; MONTEIRO, M.B.; DIAS, AS. Capacidade Funcional e Força Muscular Respiratória de Candidatos ao Transplante Hepático. **Clín M Exer Esp.** v. 17, n. 5, p. 315-8, 2011.

PERYALWAR, P.; DASARATHY, S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. **Clin Liver Dis.**,v.16, p.95-131, 2012.

RADAELLI, R.; BOTTON, C.E.; WIHELM, E.N.; BOTTARO, M.; LACERDA, F. GAYA, A.; MORAES, K.; PERUZZOLO, A.; BROWN, L.E.; PINTO, R.S. Low and high- volume strength training induces similar neuromuscular improvements in muscle quality in elderly woman. **Exp Gerontol.**, v.48, n.8, p.710-6, 2013.

RAJ, I.S.; BIRD, S.R.; SHIELD, A.J. Aging and the force- velocity relationship of muscles. **Exp Gerontol.** v.45, n.2, p.81-90, 2010.

REEVES, N.D.; MAGANARIS, C.N.; NARICI, M.V. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. **J Physiol** ., v.548, p.971-981, 2003a.

REEVES, N.D.; NARICI, M.V.; MAGANARIS, C.N. Effect of resistance training on skeletal muscle-specific force in elderly humans. **J Appl Physiol** ., v.96, p.885-892, 2004.

REEVES, N.D.; NARICI, M.V.; MAGANARIS, C.N. In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. **Exp Physiol** ., v.89, p.675-689, 2003b.

RICHARDS, J.; GUNSON, B.; JOHNSON, J.; NEUBERGER, J. Weight gain and obesity after liver transplantation. **Transplant Int.** v. 18, p. 461-466, 2005.

ROIG, M.; MACINTYRE, D.L.; ENG, J.J.; NARICI, M.V.; MAGANARIS, C.N.; REID, W.D. Preservation of eccentric strength in older adults: Evidence, mechanisms and implications for training and rehabilitation. **Exp Gerontol.** v. 45, n. 6, p. 400-9, 2010.

RUSS, D.W.; GREGG-CORNELL, K.; CONAWAY, J.; CLARK, B.C. Evolving concepts on the age-related changes in "muscle quality". **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v.3, p.95-109, 2012.

SCHETTINO, L.; LUZ, C.P.N.; OLIVEIRA, E.G.; ASSUNÇÃO, P.L.; COQUEIRO, R.S.; FERNANDES, M.H.; BROWN, L.E.; PEREIRA, R. Comparison of explosive force between young and elderly women: evidence of an earlier decline from explosive force. **AGE.** v. 36, p. 893-898, 2014.

SCHUPPAN, D.; AFDHALL, N.H. Liver cirrhosis. **Lancet**, v.371, n.9615, p.838-851, 2008.

SENIAM - Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles. Disponível em: <<http://www.seniam.org/>>. Acesso em: 15 dez. 2010.

SHEN, W.; PUNYANITYA, M.; WANG, Z.; GALLAGHER, D.; ST-ONGE, M.P.; ALBU, J.; HEYMSFIELD, S.B.; HESHKA, S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. **J Appl Physiol.** v. 97, p. 2333-8, 2004.

SHROUT, P.E.; FLEISS, J.L. Intra class correlations: uses in assessing later reliability. **Psychol Bull.** V.86, n.2, p.420- 8, 1979.

TAAFFE, D.R. Sarcopenia--exercise as a treatment strategy. **Aust Famphysician.** v.35, n. 3, p. 130-4, 2006.

TARTER, R.E.; PANZAK, G.; SWITALA, J.; LU, S.; SIMKEVITZ, H.; VANTHIEL, D. Isokinetic muscle strength and its association with neuropsychological capacity in cirrhotic alcoholics. **Alcohol Clin Exp Res.** v.21, n.2, p.191-196, 1997.

TESSARI, P.; BARAZZONI, R.; KIWANUKA, E.; DAVANZO, G.; DE PERGOLA, G.; ORLANDO, R.; VETTORE, M.; ZANETTI, M. Impairment of albumin and whole body postprandial protein synthesis in compensated liver cirrhosis. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 282, p. 304-11, 2002.

THOMPSON B.J.; RYAN, E.D.; HERDA, T.J.; COSTA, P.B.; HERDA, A.A.; CRAMER, J.T. Age- related changes in the rate of muscle activation and rapid force characteristics. **AGE.** v. 36, p. 839-849, 2014.

WIESINGER, G.F.; QUITTAR, M.; ZIMMERMANN, K.; NUHR, M.; WICHALAS, M.; BODINGBAUER, M.; ASARI, R.; BERLAKOVICH, G.; CREVENNA, R.; FRALKAMORER, V.; PECK- RADOSAVLJEVIC, M. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. **J Rehabil Med.** v. 33, n. 6, p. 260-265, 2001.

WILHELM, E.N.; RECH, A.; MINOZZO, F.; RADAELLI, R.; BOTTON, C.E.; PINTO, R.S. Relationship between quadriceps femoris echo intensity, muscle power, and functional capacity of older men. **AGE.** v. 36, p. 1113-1122, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis C [Internet]. [Cited 2014 April 30] Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>.

YOUNIS, L.K.; TALAAT, F.M.; DEIF, A.H.; BOREI, M.F.; REHEIM, S.M.A.; SALMAWY, D.H.E. Immunohistochemical detection of HCV in nerves and muscles of patients with HCV associated peripheral neuropathy and myositis. **Int J Health Sci.** v. 1, n. 2, 2007.

ZALTRON, S.; SPINNETTI, A.; BIASI, L.; BAIGUERA, C.; CASTELLI, F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. **BMC Infect Dis.**v.12, n.2, 2012.

ZANRRIPAR, A.; BURSUTTIL, R.W. Liver Transplantation: past, present and future. **Nature.** v. 10, p. 434-440, 2013.

ZENITH, L.; MEENA, N.; RAMADI, A.; YAVARI, M.; HARVEY, A.; CARBONNEAU, M.; MA, M.; ABRALDES, J.G.; PATERSON, I.; HAYKOWSKY, M.J.; TANDON, P. Eighth weeks of exercise training increases aerobic caacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 12, n. 11, p. 1920-1926.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- Grupo Caso**

Nome do participante:.....

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX)

Escola de Educação Física (ESEF)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)- Rua Felizardo, 750- Jardim Botânico- Porto Alegre,RS

Telefone: (51) 3308-5861

Convidamos o Sr.^{o(a)} para participar do estudo intitulado “CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES, MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ASSOCIADA AO VÍRUS C” com o objetivo de investigar a influência desta doença sobre seu sistema neuromuscular. Todo o participante com cirrose hepática é um paciente acompanhado pela equipe médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

Você poderá retirar o seu consentimento e não participar da pesquisa a qualquer momento sem que isso interfira na sua assistência hospitalar. O indivíduo que concordar em participar do estudo terá sua identidade preservada. Ao final da pesquisa, cada participante receberá um relatório contendo os resultados dos seus testes de função neuromuscular.

A participação nesta pesquisa não terá custos, da mesma forma que você não receberá qualquer tipo de gratificação financeira pela sua participação. Não existe nenhum benefício direto para você ao participar da pesquisa. Este estudo busca um melhor entendimento sobre o que a cirrose hepática faz com a sua musculatura de forma geral. Os riscos à saúde do participante durante a realização do estudo é mínimos, podendo haver cansaço na perna após os testes de força e fadiga muscular que serão aplicados. Caso durante a realização dos testes o participante apresentar ou relatar sintomas e sinais de desconforto, poderá solicitar a interrupção da coleta de dados. A devida assistência médica será fornecida para que estes sintomas, caso ocorram, sejam revertidos. Os testes serão previamente marcados e aplicados em 1 dia, conforme a sua disponibilidade.

Os testes serão realizados no Laboratório de Fisiopatologia do Exercício no Centro de Pesquisa Clínico do HCPA. Inicialmente você responderá a um pequeno questionário sobre o seu nível de atividade física. Em seguida, serão realizados exames que avaliarão a sua musculatura, através da eletromiografia (pequenos eletrodos serão colocados na pele de suas pernas), ultrasonografia (pequena peça de metal colocada sobre os músculos de sua perna sobre uma camada de gel), teste de força máxima com uma célula de carga (sentado numa poltrona você dobrará e esticará a perna). Além disto, será solicitado que você sente e levante de uma cadeira o maior número de vezes possíveis durante 30 segundos. Para realização destes testes será necessário a depilação de sua perna no local correspondente aos pontos dos eletrodos. O tempo disponível para realização dos exames será de aproximadamente 50 minutos consecutivos.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu a informação sobre sua participação nesse estudo e que você concorda em participar. De forma alguma esse consentimento faz que você renuncie dos seus direitos legais, e nem libera o investigador de suas responsabilidades pessoais e ou profissionais. Você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor contatar o pesquisador nos telefones indicados no início desse documento de consentimento. Você receberá uma via assinada deste documento e outra será arquivada pelo pesquisador. Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aberto de segunda a sexta-feira entre às 8:00 e 17:00 horas, pelos telefones 51 3359-8304 ou 51 3359-7640 caso tenha dúvidas éticas relacionadas ao estudo.

Pesquisador

Assinatura

Participante

Assinatura

Porto Alegre, _____ 2014.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle

Nome do participante:.....

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Alexandre Simões Dias

Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX)

Escola de Educação Física (ESEF)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)- Rua Felizardo, 750- Jardim Botânico- Porto Alegre,RS

Telefone: (51) 3308-5861

Convidamos o Sr.^{o(a)} para participar do estudo intitulado “CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES NEUROMUSCULARES, MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ASSOCIADA AO VÍRUS C” com o objetivo de investigar a influência da cirrose hepática (doença do fígado) sobre o sistema neuromuscular. Para que este estudo seja realizado, é necessário que os dados das pessoas com cirrose hepática sejam comparados com os dados de pessoas sem esta condição, o que chamamos de grupo controle. Estamos convidando você para fazer parte da pesquisa como parte do grupo controle, ou seja, indivíduos sem doença hepática que serão contatados a partir de convite pessoal feito pelo pesquisador conforme as necessidades para o adequado pareamento com o grupo da cirrose hepática.

Você poderá retirar o seu consentimento e não participar da pesquisa a qualquer momento. O indivíduo que concordar em participar do estudo tem sua identidade preservada. Ao final da pesquisa, cada participante receberá um relatório contendo os resultados dos testes de função neuromuscular.

A participação nesta pesquisa não acarretará em custos, assim como nenhum tipo de gratificação financeira será oferecida pela sua participação. A sua colaboração na pesquisa não lhe traz benefícios diretamente, porém permite aos profissionais da saúde e aos indivíduos que tem doença no fígado uma melhor compreensão do que esta doença (cirrose hepática) faz na musculatura. Os riscos à saúde dos participantes durante a realização do estudo são mínimos, podendo haver cansaço muscular na perna após os testes de força e fadiga muscular a serem

aplicados. Os testes serão previamente marcados e aplicados em 1 dia, conforme sua disponibilidade.

Os testes serão realizados no Laboratório de Fisiopatologia do Exercício no Centro de Pesquisa Clínico do HCPA. Inicialmente você responderá a um pequeno questionário sobre o seu nível de atividade física. Após, serão realizados exames que avaliarão a sua musculatura, através da eletromiografia (pequenos eletrodos serão colocados na pele de suas pernas), ultrassonografia (pequena peça de metal colocada sobre os músculos de sua perna sobre uma camada de gel), teste de contração máxima com uma célula de carga (sentado numa poltrona você dobrará e esticará a perna). Além disto, será solicitado que você sente e levante de uma cadeira o maior número de vezes possíveis durante 30 segundos. Para realização destes testes será necessário a depilação de sua perna no local correspondente aos pontos dos eletrodos. O tempo disponível para realização dos exames será de aproximadamente 2 horas consecutivas.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu a informação sobre sua participação nesse estudo e que você concorda em participar. De forma alguma esse consentimento faz que você renuncie dos seus direitos legais, e nem libera os investigadores de suas responsabilidades pessoais e ou profissionais. Você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor contatar o pesquisador nos telefones indicados no início desse documento de consentimento. Você receberá uma via assinada deste documento e outra será arquivada pelo pesquisador. Você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aberto de segunda a sexta-feira entre às 8:00 e 17:00 horas, pelos telefones 51 3359-8304 ou 3359-7640 caso tenha dúvidas éticas relacionadas ao estudo.

Pesquisador

Assinatura

Participante

Assinatura

Porto Alegre, _____ 2014

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAQ (Versão curta e em português)

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade: ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas realizam como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a - Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b - Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2ª - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**).

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b - Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3ª - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b - Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4^a - Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____horas _____minutos

4^b - Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

_____horas _____minutos