

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação:  
Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia**

**AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA E FUNÇÃO MUSCULARES DE  
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA**

**Aluno: Rodrigo Varella Milano  
Orientador: Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva**

**Porto Alegre  
2017**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação:  
Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia**

**AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA E FUNÇÃO MUSCULARES DE  
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA**

**Rodrigo Varella Milano**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul como requisito para obtenção  
do título de Mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva**

**2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Milano, Rodrigo Varella  
AVÁLIAÇÃO DA ESTRUTURA E FUNÇÃO  
MUSCULARES DE PACIENTES PORTADORES  
DE HEPATITE C CRÔNICA / Rodrigo  
Varella Milano. -- 2017.  
49 f.  
Orientador: Mário Reis Álvares-daSilva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências em  
Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-  
RS, 2017.

1. Hepatite C. 2. Função muscular. 3. Vírus C. 4.  
Estrutura muscular. I. Álvares-daSilva, Mário Reis,  
orient. II. Título.

## DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, que sempre me  
Incentivaram e me apoiaram nas minhas  
escolhas, e ao meu filho amado.

*“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que  
cativas.”*

*(O pequeno príncipe, Antoine de Saint-Exupéry)*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), ao Programa Ciências do Movimento Humano da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), que através do Prof. Ronei Silveira Pinto abriram as portas do laboratório, para que eu realizasse minhas coletas.

Agradeço, em especial, algumas pessoas que se destacaram nesta caminhada como o Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva, meu orientador, por me aceitar, me incentivar e acreditar no meu trabalho, colaborando com seu conhecimento e experiência nessa caminhada.

A minha mãe Izonete e ao meu pai Rubens, pela educação e valores passados ao longo da vida, pela força e apoio em momentos difíceis.

Aos meus irmãos, minha namorada Franciely Kunzler, que me incentivou e esteve ao meu lado durante este período. E ao meu filho Davi Milano, minha maior inspiração.

Aos amigos que, perto ou longe, mantiveram-se sempre atentos, incentivando essa conquista.

Muito obrigado a todos, vocês sempre terão meu carinho e minha admiração.

## **SUMÁRIO**

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1. Hepatite C.....	3
1.2. Sarcopenia.....	5
1.2.1. Sarcopenia na doença hepática .....	7
1.2.2. Sarcopenia e fadiga na doença hepática .....	11
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>14</b>
<b>4. QUESTÃO DE PESQUISA .....</b>	<b>15</b>
<b>5. HIPÓTESE .....</b>	<b>16</b>
<b>6. OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
6.1. Objetivo geral .....	17
6.2. Objetivos específicos .....	17
<b>7. ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>18</b>
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>27</b>

<b>10. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>32</b>

## RESUMO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) promove uma infecção sistêmica associada à doença hepática significativa. A fadiga é a manifestação extra-hepática mais comumente observada em pacientes com hepatite C crônica, e isso tem um efeito considerável na qualidade de vida e na atividade diária dos pacientes. **Objetivos:** Avaliar a estrutura e a função musculares de pacientes portadores de hepatite C crônica em comparação a controles, em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites (GHE) do Serviço de Gastroenterologia do HCPA. Correlacionando parâmetros de arquitetura muscular (volume e espessura) com parâmetros de função muscular (eletromiografia, fadiga concêntrica e relação força *versus* frequência). **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal em adultos, com idade entre 18 e 60 anos, portadores de hepatite C crônica (casos), em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites (GHE) do Serviço de Gastroenterologia do HCPA. Foram incluídos pacientes portadores de infecção crônica pelo HCV, com biópsia hepática realizada em período máximo de 12 meses antes da entrada no estudo, com fibrose variando de F0 a F3 de acordo com a classificação METAVIR e não submetidos a tratamento antiviral prévio. Excluídos todos os indivíduos com coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana e/ou vírus da hepatite B, pacientes com comorbidades, como obesidade (IMC>30), diabetes melito, insuficiência renal crônica, doença cardiovascular, dislipidemia em uso de hipolipemiantes, doença neuromuscular primária e depressão em tratamento. Foram excluídos pacientes com outras doenças hepáticas, como aquela relacionada a consumo excessivo de álcool, hemocromatose, doença hepática gordurosa não alcoólica ou hepatite autoimune, além dos pacientes com contraindicações absolutas ou relativas à realização dos testes (lesão articular e amputação). Pacientes com dificuldade de compreensão dos procedimentos propostos pelos pesquisadores foram também excluídos. **Análise estatística:** Os dados foram analisados por meio dos programas Excel (Microsoft) e SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 21.0; valores de  $P < 0.05$  (bicaudal) foram considerados estatisticamente significativos. Na etapa de análise descritiva, variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão e as com distribuição assimétrica, como mediana



e intervalo interquartilico; as categóricas foram expressas como percentuais e números absolutos. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para as comparações. O nível de significância utilizado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Foram avaliados 16 casos (indivíduos com HCV) e 18 controles (indivíduos sem HCV), em que 50% eram do sexo masculino, tanto nos casos quanto nos controles. A média de idade foi de  $48,9 \pm 9,5$  anos para os casos e  $43,4 \pm 6,1$  anos para os controles. O índice de massa corporal (IMC) nos casos foi de  $29,3 \pm 5,7$  e para o grupo controle de  $25,0 \pm 3,0$  -  $p=0,01$ . No grupo HCV a função muscular no vasto lateral medial (VLM) foi de  $20,4 \pm 3,4$  e no grupo controle de  $19,0 \pm 5,1$  -  $p=0,362$ ; no vasto medial (VM), respectivamente,  $17,4 \pm 3,8$  e  $28,5 \pm 6,5$  -  $p < 0,001$ ; e vasto intermédio,  $16,6 \pm 3,3$  e  $16,3 \pm 4,1$  -  $p=0,792$ . Em relação ao músculo reto femoral, considerando HCV e controles, os achados foram de  $18,6 \pm 5,6$  e  $17,4 \pm 4,6$  ( $p=0,502$ ). O pico de torque isométrico no grupo HCV foi de  $169,3 \pm 49,7$ , enquanto que foi de  $198,2 \pm 61,6$  nos controles ( $p=0,145$ ). Na ativação do sinal eletromiográfico (EMG) os resultados nos portadores de HCV foi de  $159,0 \pm 91,5$  e nos controles  $255,5 \pm 160,6$  ( $p=0,049$ ). A taxa de produção de força máxima (TPF) foi  $1,97 \pm 0,64$  nos pacientes HCV e  $1,08 \pm 0,42$  nos controles ( $p < 0,01$ ). Quanto à espessura muscular,  $72,0 \pm 12,9$  em portadores de HCV e  $2,30 \pm 0,47$  nos controles, e qualidade muscular,  $81,8 \pm 16,7$  e de  $81,8 \pm 16,7$  ( $p > 0,05$ ).

**Conclusão:** Pacientes com hepatite C crônica têm um IMC mais elevado, uma ativação elétrica menor do músculo vasto lateral, o que pode estar associado a algum nível inicial de sarcopenia. E ainda, possuem uma TPF maior o que demonstra que o grupo hepatite C demora mais tempo para atingir o máximo de força quando comparado ao controle. Esses achados podem estar relacionados à fadiga e à gênese de sarcopenia nestes indivíduos e devem ser mais explorados em estudos subsequentes.

**Palavras chaves:** Hepatite C, Doença Hepática, Força Muscular, Sarcopenia.

## **ABSTRACT**

Chronic infection with the hepatitis C virus (HCV) promotes a systemic infection associated with significant liver disease. Fatigue is the extrahepatic manifestation most commonly observed in patients with chronic hepatitis C, and this has a considerable effect on the quality of life and daily activity of patients. **Objectives:** To evaluate the muscular structure and function of patients with chronic hepatitis C compared to controls, at the HCPA Gastroenterology Service, in the Hepatitis Clinic (GHE). Correlating parameters of muscular architecture (volume and thickness) with parameters of muscular function (electromyography, concentric fatigue and strength versus frequency relation). **Methods:** This is a cross-sectional study in adults, aged 18-60 years, with chronic hepatitis C (cases), under follow-up at the HCPA Gastroenterology Service. Patients with chronic HCV infection were included, with liver biopsy performed at a maximum period of 12 months prior to study entry, with fibrosis ranging from F0 to F3 according to METAVIR classification and not submitted to previous antiviral treatment. Excluding all individuals with human immunodeficiency virus and / or hepatitis B virus infection, patients with co morbidities such as obesity (BMI > 30), diabetes mellitus, chronic renal failure, cardiovascular disease, lipid-lowering dyslipidemia, primary neuromuscular disease, and depression in treatment. Patients with other liver diseases, such as those related to excessive alcohol consumption, hemochromatosis, non-alcoholic fatty liver disease or autoimmune hepatitis, were excluded from the study, as well as patients with absolute or relative contraindications to the tests (joint damage and amputation). Patients with difficulty understanding the procedures proposed by the researchers were also excluded. **Statistical analysis:** The data were analyzed through the programs

Excel (Microsoft) and SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.0; values of  $P < 0.05$  (two-tailed) were considered statistically significant. In the descriptive analysis stage, continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation and those with asymmetric distribution, such as median and interquartile range; the categorical variables were expressed as percentages and absolute numbers. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used for the comparisons. The level of significance was 5% ( $p < 0.05$ ).

**Results:** 16 cases (individuals with HCV) and 18 controls (individuals without HCV) were evaluated, in which 50% were male, both in cases and in controls. The mean age was  $48.9 \pm 9.5$  years for the cases and  $43.4 \pm 6.1$  years for the controls. The body mass index (BMI) in the cases was  $29.3 \pm 5.7$  and for the control group of  $25.0 \pm 3.0$  -  $p = 0.01$ . In the HCV group, muscle function in the medial vastus lateralis (VLM) was  $20.4 \pm 3.4$  and in the control group  $19.0 \pm 5.1$  -  $p = 0.362$ , in the vastus medialis (VM), respectively,  $17.4 \pm 3.8$  and  $28.5 \pm 6.5$  -  $p < 0.001$ ; and vastus intermediate,  $16.6 \pm 3.3$  and  $16.3 \pm 4.1$  -  $p = 0.792$ . Regarding the rectus femoris muscle, considering HCV and controls, the findings were  $18.6 \pm 5.6$  and  $17.4 \pm 4.6$  ( $p = 0.502$ ). The peak of isometric torque in the HCV group was  $169.3 \pm 49.7$ , whereas it was  $198.2 \pm 61.6$  in the controls ( $p = 0.145$ ). In the activation of the electromyographic signal (EMG) the results in patients with HCV were  $159.0 \pm 91.5$  and in controls  $255.5 \pm 160.6$  ( $p = 0.049$ ). The maximum force production rate (TPF) was  $1.97 \pm 0.64$  in HCV patients and  $1.08 \pm 0.42$  in controls ( $p < 0.01$ ).

Regarding muscle thickness,  $72.0$

$\pm 12.9$  in HCV patients and  $2.30 \pm 0.47$  in controls, and muscle quality,  $81.8 \pm 16.7$  and  $81.8 \pm 16.7$  ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Patients with chronic hepatitis C

have a higher BMI, a smaller electrical activation of the vastus lateralis muscle,

which may be associated with some initial level of sarcopenia. They also have a higher TPF, which shows that the hepatitis C group takes longer to reach maximum strength when purchased under control. These findings may be related to the fatigue and genesis of sarcopenia in these individuals and should be further explored in subsequent studies.

**Key Words:** Hepatitis C, Liver Disease, Muscular Strength, Sarcopenia.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASG – Avaliação subjetiva global

CIVM – Contração isométrica voluntária máxima

CVM – Contração voluntária máxima

EM – Espessura muscular

EMG – Eletromiografia

ESEF-UFRGS – Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

FAM – Força do aperto de mão

GHE – Ambulatório de Gastroenterologia – Hepatites do HCPA

HBV – Vírus da hepatite B

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IMC – Índice de massa corpórea

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaires*

ISAK – *International Society for the Advancement of Kineanthropometry*

LAPEX – Laboratório de Pesquisa do Exercício

PCR – Reação em cadeia da polimerase

RFHGA – *Royal Free Hospital Global Assessment*

RNA – Ácido ribonucleico

TPF – Taxa de produção de força

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Métodos para avaliação de sarcopenia através da análise da musculatura .....	11
---	----

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Taxas de resposta virológica sustentada atingidas com os diferentes regimes antivirais .....5
- Figura 2.** Alteração da espessura e arquitetura muscular da coxa.....7
- Figura 3.** Mecanismos de transcrição da miostatina por hiperamonemiemia.....10
- Figura 4.** Medidas terapêuticas na sarcopenia .....13

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) causa uma infecção sistêmica associada à doença hepática crônica significativa. Além do impacto no fígado, a infecção pelo HCV está frequentemente associada a manifestações extra-hepáticas, como o envolvimento dos sistemas cardiovascular, respiratório, endócrino e do tecido conjuntivo, porém não estão limitadas a essas. Há associação do HCV a alterações metabólicas, incluindo o metabolismo de glicose e lipídios, bem como à função do sistema musculoesquelético. Assim, fadiga, sonolência e alteração de humor podem fazer parte do quadro clínico da infecção crônica pelo HCV (1).

A fadiga é a manifestação extra-hepática mais comumente observada em pacientes com hepatite C crônica, e isso tem um efeito considerável na qualidade de vida e na atividade diária dos pacientes. Sua prevalência é maior em pacientes com HCV do que naquelas com outras doenças hepáticas, incluindo hepatite B ou doença hepática alcoólica (2). O grau de fadiga, entretanto, varia consideravelmente e muitas vezes têm fraca correlação com a gravidade da hepatite (3).

Sarcopenia é outra manifestação que tem sido reconhecida em pacientes com doença hepática, incluindo aqueles com HCV. É uma manifestação importante associada a distúrbios gerais, inicialmente proposta como diminuição da força e massa muscular e associada ao aumento da idade (4). A sarcopenia foi recentemente associada com um indicador de mau prognóstico em pacientes com diversificadas doenças como carcinoma, câncer pancreático, melanoma, linfoma e carcinoma hepatocelular (5), e isso tem sido também relatado em pacientes com hepatopatias crônicas. Embora as alterações na



composição corporal em pacientes com cirrose tenham sido relatadas usando uma série de métodos, acredita-se que a análise da imagem radiográfica seja a técnica mais precisa para quantificar a massa muscular e definir a sarcopenia. Ao longo dos últimos anos, vários investigadores relataram que a sarcopenia ocorre em 30-70% dos pacientes cirróticos. O significado clínico da sarcopenia em pacientes com doença hepática, principalmente cirrose, deve-se à alta prevalência e impacto nas medidas de resultado clínico, incluindo sobrevida, qualidade de vida, desenvolvimento de outras complicações da cirrose e resultados pós-transplante hepático (6).

A associação entre a presença de infecção crônica pelo vírus da HCV e sintomas neuromusculares, no entanto, ainda é pouco estudada. Embora a atenção à musculatura dos hepatopatas venha ganhando espaços nos últimos anos faltam estudos que tenham avaliado a estrutura e a função muscular de pacientes portadores de hepatite C crônica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1. Hepatite C

A hepatite C é um problema mundial de saúde pública, com alto impacto sobre os pacientes, suas famílias, o sistema de saúde e a economia. Estima-se que, em todo o mundo, 170 milhões de pessoas ou 3% da população mundial estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), com 3 a 4 milhões de novos infectados a cada ano. Recentemente a Organização Mundial de Saúde estimou um número menor de infectados, mas a hepatite C segue um importante desafio na saúde pública (7).

O vírus da hepatite C é um vírus de RNA que pertence à família dos *flaviviridae*. O HCV replica no citoplasma dos hepatócitos, mas não é diretamente citopático. A infecção persistente está relacionada com a produção rápida do vírus e na disseminação contínua de célula em célula, juntamente com a falta vigorosa de resposta imune às células T aos antígenos do HCV (8). A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em todo o mundo (9). Após a exposição, uma hepatite aguda com icterícia ocorre em cerca de 20% das pessoas, embora a hepatite fulminante seja rara, ocorrendo em menos de 1% das pessoas. Na maioria dos casos, a infecção aguda passa despercebida, ocorrendo em menos de 1% das pessoas. Na maioria dos casos, a infecção aguda passa despercebida. A resolução espontânea pode ocorrer em 15% a 45% das pessoas e geralmente ocorre nos primeiros seis meses de exposição. O restante desenvolve uma hepatite crônica com um percurso imprevisível. Aproximadamente de 20 a 30% das pessoas com avanço da doença hepática crônica para cirrose, geralmente ocorre em um período de 25 a 30 anos. O

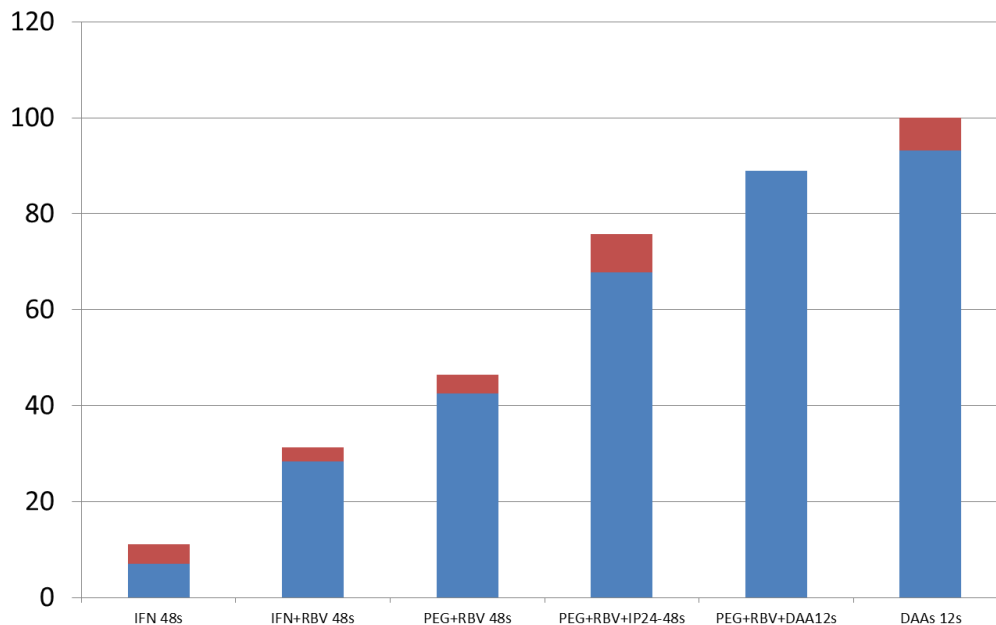
estudo da história natural do CHC é muito influenciado pelos fatores hospedeiro, viral e ambiental, a maioria dos quais não é modificável (9).

Os sintomas mais comuns de hepatite C aguda incluem icterícia, náuseas, dor abdominal e sintomas semelhantes à gripe. Na maioria dos indivíduos, o RNA do HCV é geralmente detectável dentro de duas semanas e anticorpos anti-HCV dentro de doze semanas de exposição ao HCV. Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) geralmente aumentam dentro de 8 a 10 semanas, com um nível máximo de ALT de 10 a 20 vezes o limite superior do normal. Os níveis séricos de RNA do HCV podem variar bastante durante a fase aguda e até se tornam negativos transitoriamente, apenas para reaparecer novamente (10).

O rastreio da hepatite C leva à avaliação e aos tratamentos adequados de indivíduos cronicamente infectados com o vírus da hepatite C (HCV) e previne a progressão da doença do fígado para cirrose, carcinoma hepatocelular e a morbidade e mortalidade associadas. A Sociedade Brasileira de Hepatologia recomenda a pesquisa de anti-HCV em pacientes que foram expostos a fatores de risco outros, como uso de seringas e agulhas não descartáveis, bem como naqueles com mais de 40 anos (11).

O tratamento da hepatite C crônica evoluiu ao longo das duas últimas décadas, com 90% a 100% dos indivíduos sendo atualmente curados. Avanços significativos foram feitos na redução de efeitos adversos e duração do tratamento, que é hoje feita habitualmente em 12 semanas (12). A Figura 1 mostra a evolução nas taxas de RVS obtidas com diversos esquemas terapêuticos na hepatite C. Acredita-se que a eliminação do HCV, quer pelos mecanismos imunológicos naturais do indivíduo ou através da resposta

virológica sustentada (RVS), definido como ácido ribonucleico HCV não detectável (RNA do HCV) no sangue por seis meses após parar o tratamento, previna a progressão para cirrose e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.



**Figura 1.** Taxas de resposta virológica sustentada atingidas com os diferentes regimes antivirais. IFN = interferon; PEG = interferon peguilado; RBV = ribavirina; IP = inibidor da protease de primeira geração (telaprevir ou boceprevir); DAA = agente antiviral de ação direta (simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir, ombitasvir, dasabuvir, paritaprevir). Modificado de Pawlotsky *et al* (12).

## 2.2. Sarcopenia

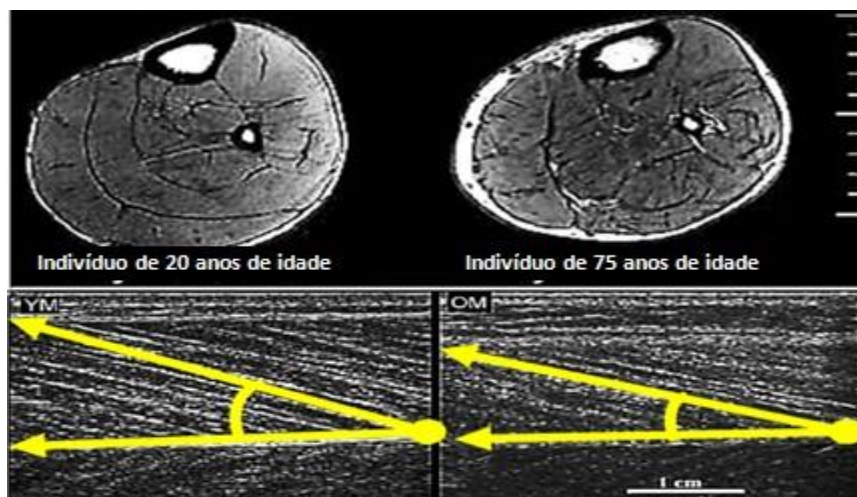
Sarcopenia é uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de força e massa muscular esquelética com um risco de

resultados adversos, tais como deficiência física, má qualidade de vida ou morte (13).

A sarcopenia pode ser considerada como um processo e um resultado. Embora o declínio da massa muscular tenha sido documentado como um fenômeno fisiológico, sendo aproximadamente de 8% por década entre 50 e 70 anos, com uma taxa de declínio acelerado entre 10% e 15% por década após 70 anos, inicialmente houve um debate sobre se a sarcopenia era uma doença ou um fenômeno natural. A Figura 2 mostra o que ocorre no músculo de indivíduos idosos. A perda de massa muscular que ocorre juntamente com o envelhecimento está bem documentada e parece ocorrer mesmo em indivíduos saudáveis e relativamente estáveis em peso (14). Vários mecanismos subjacentes à perda muscular relacionada à idade são reconhecidos, incluindo alterações neuronais, hormonais, má nutrição, inatividade física e inflamação de baixo grau. Com o envelhecimento, declínio significativo na força muscular, mesmo depois de ajustar a massa muscular, já foi documentado, bem como o declínio da qualidade muscular, caracterizado por uma diminuição no tamanho e número de fibras, perda preferencial de fibras de tipo II, diminuição da síntese de proteína muscular e redução da função mitocondrial (15). Como corresponde a um traço relacionado à idade, o processo de sarcopenia torna-se universal com a idade. Se o resultado da sarcopenia torna-se um problema clinicamente evidente depende de muitos fatores, incluindo o nível inicial de massa muscular e a taxa de declínio, dependendo de alguns fatores, como o nível habitual de atividade física do indivíduo (16).

Após duas a três décadas de pesquisas e publicações exaustivas nesta área, o consenso atual é de uma condição que pode ser diagnosticada, cuja

presença leva a muitos desfechos adversos à saúde que são comuns entre idosos e que pode ser prevenido ou gerenciado por meios não farmacológicos e farmacológicos (17)



**Figura 2.** Alteração da espessura e arquitetura muscular da coxa, a partir do corte transversal do músculo da coxa. Modificado de Narici *et al* (18).

Existem vários mecanismos que podem estar envolvidos no início e na progressão da sarcopenia. Esses mecanismos envolvem, entre outros, a síntese proteica, a proteólise, a integridade neuromuscular e o teor de gordura muscular (13).

### 2.2.1 Sarcopenia na Doença Hepática

O papel sistêmico do tecido muscular é reforçado pelo grande sistema de hormônios, quimiocinas e outros mediadores que constituem uma rede densa de comunicação entre o músculo esquelético e o fígado (19).

Curiosamente, as miocinas estão envolvidas na resposta inflamatória e a atividade física desempenha um papel fundamental na manutenção de uma homeostase de fenótipo anti-inflamatório. Pelo contrário, um estilo de vida sedentário propicia uma mudança nas miocinas, e a inflação, por sua vez, diminui a força e a massa muscular. Apesar de a doença hepática crônica ser uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo, pesquisas sobre os efeitos da atividade física nesta população é recente. Os efeitos da atividade física têm sido objeto de investigação em pacientes com cirrose, aqueles com carcinoma hepatocelular (CHC) e com os que realizaram transplantes hepáticos (20).

Entre as complicações mais prevalentes da insuficiência hepática crônica, há comprometimento marcante do estado nutricional devido à desnutrição primária e secundária. A avaliação do estado nutricional deve ser realizada sistematicamente em todo paciente com doença hepática. Há vários métodos disponíveis, dentre eles anamnese alimentar, antropometria, métodos bioquímicos e imunológicos, testes compostos e exames funcionais (21).

A desnutrição na doença hepática tem sido utilizada há décadas para descrever o fenótipo da perda muscular esquelética com ou sem perda de massa gorda. A maioria dos pacientes "desnutridos" com cirrose experimenta perda de músculo esquelético ou sarcopenia, um grande preditor de resultados clínicos adversos (6).

A baixa ingestão alimentar é frequentemente observada em pacientes cirróticos, independente do estágio da doença. A impressão que se tem é que hábitos culturais e a falta de orientação especializada induzem a restrições desnecessárias de proteínas e de gorduras. A restrição de sal e a consequente

redução da palatabilidade dos alimentos são mais um fator que interfere na ingestão. Outro fator que contribui para a inapetência e anorexia destes pacientes é a baixa ingestão de zinco, que tem sido associada à menor acuidade do paladar (21).

À medida que envelhecemos, a ingestão de alimentos cai quase 25% entre as idades de 40 e 70 anos. Os mecanismos que explicam isso incluem as influências fisiológicas e psicológicas, bem como sociais sobre o apetite e o consumo de alimentos. Além dos mecanismos associados ao envelhecimento, os pacientes com doença hepática crônica têm razões adicionais que levam à desnutrição. A prevalência de desnutrição varia de acordo com a definição utilizada, mas estudos de pacientes com doença hepática sugerem que potencialmente metade até 100% pode ter algum nível de desnutrição, devido ao efeito da insuficiência hepática. Sobre a perda de massa muscular, acredita-se que um número significativo de pacientes com doença hepática seja sarcopênico. Apesar da reversão das consequências metabólicas e clínicas da cirrose pós-transplante hepático, estes efeitos da doença hepática na sarcopenia podem persistir após o transplante (22). É notável que não apenas a ingestão dietética inadequada esteja associada à desnutrição em cirróticos, e que igualmente não apenas a oferta calórica possa reverter o quadro. De fato, importantes alterações no eixo fígado-músculo ocorrem em cirróticos, tendo a hiperamonemia um papel central no aumento dos níveis de miostatina, substância associada à proteólise (Figura 3).

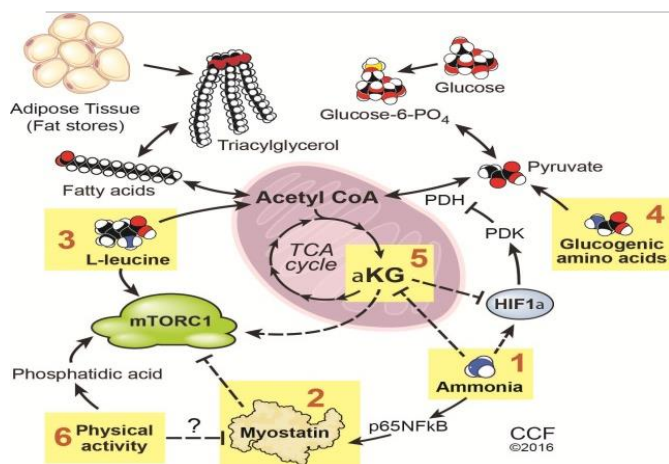
Apesar da importância da avaliação muscular na caracterização do estado nutricional e capacidade funcional, ainda permanecem limitados os métodos para sua aferição direta. A Força do Aperto de Mão (FAM) é utilizada para



mensurar a força muscular, a qual está diretamente relacionada com o estado nutricional do indivíduo. Assim, este método tem sido utilizado como um dos parâmetros para diagnosticar o estado nutricional (21).

**Figura 3.** Mecanismos de transcrição da miostatina por hiperamoniemia.

Modificado de Dasarathy&Merli (6).



A maior parte dos estudos avalia pacientes cirróticos independente da etiologia, estudando etiologia viral (vírus B, vírus C), colestática, alcoólica e outras, o que é inadequado. A redução da massa muscular é parâmetro prognóstico para complicações no pós-operatório e a perda da capacidade funcional dos músculos esqueléticos é preditor de mortalidade em indivíduos saudáveis. (21).

A maioria dos estudos até o momento utilizou o termo "desnutrição" para identificar principalmente a perda de músculo esquelético determinada por um ou mais critérios que não são sempre uniformes ou precisos e uma alteração no metabolismo energético e potencialmente depleção de massa gorda. O diagnóstico de perda de músculo esquelético requer análise da composição corporal usando uma ou mais de uma série de técnicas disponíveis (Quadro 1),

bem como os valores normais para definir os valores de corte apropriados para a sarcopenia (6). Embora poucos estudos tenham comparado diretamente diferentes métodos, a tomografia computadorizada como um dos programas de análise de imagem está sendo cada vez mais utilizada, uma vez que o músculo esquelético pode ser diretamente visto e quantificado (22). A imagem de Ressonância Magnética (MRI) também foi proposta como um método importante, embora de alto custo, o que limita o seu uso. De fato, os dados em cirrose são escassos (13).

**Quadro 1:** Métodos para avaliação de sarcopenia através da análise da musculatura.

<b>Métodos</b>	
<b>Músculo ou grupo muscular</b>	Antropometria, DEXA, bioimpedância, pletismografia, ultrassonografia, TC ou RM
<b>Qualidade muscular</b>	TC
<b>Função muscular</b>	Força do aperto de mão
<b>Tipo de fibra muscular</b>	Biópsia muscular
<b>Função contrátil</b>	Aferição da força máxima, manutenção da força, fadigabilidade

DEXA = dual X-ray absorptiometry; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética. Modificado de Dasarathy & Merli (6).

### **2.2.2. Sarcopenia e fadiga na doença hepática**

A fadiga é uma das manifestações extra-hepáticas mais comuns em pacientes com hepatite C (2). Apesar de sua importância como uma questão crucial para os cuidados de saúde nos pacientes com hepatite C, poucos estudos investigaram esse sintoma. Um dos principais obstáculos à pesquisa é a natureza altamente não específica da fadiga. Desta forma, todas as

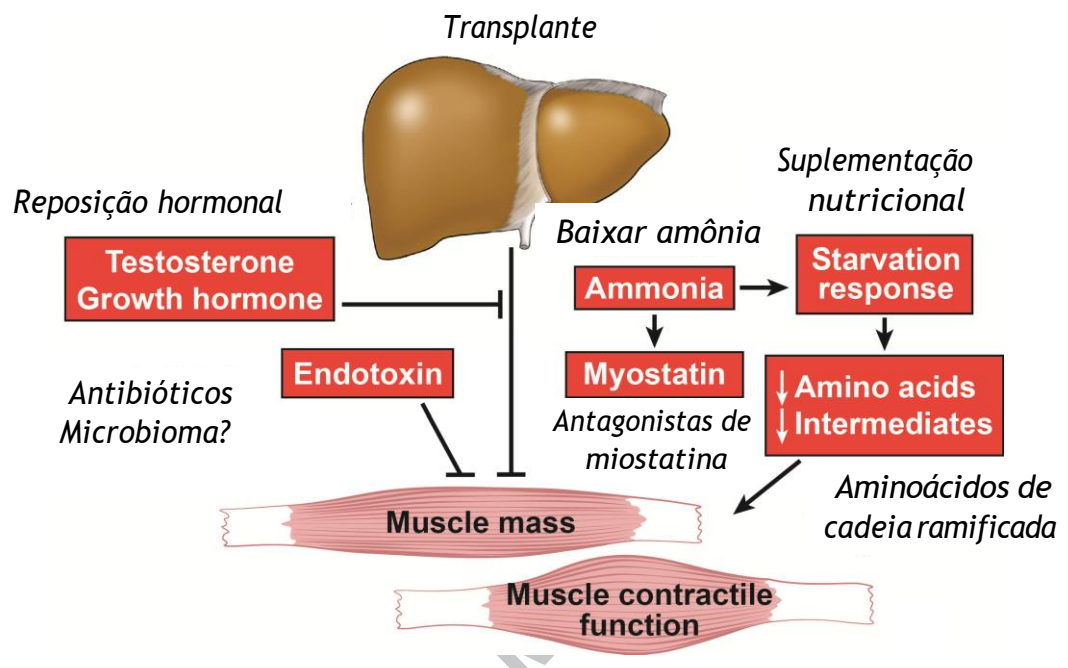
abordagens experimentais foram prejudicadas pela falta de ferramentas objetivas na avaliação da experiência subjetiva em que se constitui a fadiga (23). Entretanto, a fadiga pode ter efeito incapacitante em pacientes com colangiopatía biliar primária ou hepatite C (24).

A fadiga, o distúrbio do sono, a depressão e a redução da qualidade de vida são comumente associados a alterações neurocognitivas em pacientes com infecção crônica não cirrótica por HCV, independentemente do estágio da fibrose hepática e do genótipo infectante (25). A presença de fadiga foi associada ao gênero feminino, com mais de 50 anos com cirrose, depressão e púrpura. A prevalência de fadiga com artralguas ou mialguas foi de 19%. Não houve associação significativa entre fadiga, carga viral, genótipo, consumo de álcool, função anormal da tireóide e tipo e nível de crioglobulinas (25).

Um estudo demonstrou a associação de fadiga a altos níveis circulantes de leptina mesmo após a correção da massa gorda (23). Durante a era em que a terapia da hepatite C crônica era baseada no uso de interferon, a fadiga era o efeito colateral mais comum e não raro estava relacionada à interrupção e falha do tratamento (3). Hoje, os novos agentes não provocam fadiga e, ao contrário, indivíduos em tratamento antiviral relatam melhora neste sintoma e na sua qualidade de vida. O sofosbuvir é o principal medicamento dessa nova geração, antiviral de ação direta, que atua como inibidor de uma enzima essencial para a replicação do vírus C, a polimerase NS5B de ácido ribonucleico. O sofosbuvir é bem tolerado, com pouco ou nenhum efeito colateral (11).

Algumas medidas podem ser utilizadas em pacientes com sarcopenia a fim de reverter o quadro, dentre eles o transplante de fígado e a suplementação nutricional. No entanto, outras medidas têm sido estudadas mais recentemente,

como drogas na redução da amônia e da inflamação sistêmica, além do crescente interesse no microbioma intestinal, conforme a Figura 4. Se há espaço para o tratamento da hepatite C em casos de infecção crônica e fadiga com o intuito de reverter essa condição, ainda não está bem determinado.



**Figura 4.** Medidas terapêuticas na sarcopenia. Modificado de Dasarathy & Merli (6).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Pacientes com HCV queixam-se frequentemente de fadiga e cansaço fácil, independente do comprometimento da função hepática. O estudo da estrutura e função musculares pode determinar se há influência direta da infecção viral na musculatura dos pacientes com hepatite C crônica.

#### **4. QUESTÃO DE PESQUISA**

Os portadores do vírus da hepatite C apresentam anormalidades nos parâmetros neuromusculares em comparação aos controles?

## **5. HIPÓTESE**

O vírus da hepatite C exerce influência negativa na estrutura e na função musculares.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo geral**

Avaliar a estrutura e a função musculares de pacientes portadores de hepatite C crônica em comparação a controles.

### **6.2 Objetivos específicos**

- a. Correlacionar parâmetros de arquitetura muscular (volume e espessura) com parâmetros de função muscular (eletromiografia, fadiga concêntrica e relação força *versus* frequência).
- b. Correlacionar a arquitetura e as funções musculares com a força do aperto de mão aferida pela dinamometria.



## 7. ARTIGO EM INGLÊS

*Este artigo foi submetido à revista European Journal of Gastroenterology and Hepatology*

### **ASSESSING MUSCULAR FUNCTION AND STRUCTURAL ABNORMALITIES IN HEPATITIS C VIRUS INFECTED PATIENTS: INSIGHTS ON FATIGUE AND SARCOPENIA**

#### Abstract

Background and aim: Hepatitis C virus (HCV) causes a systemic infection, with several extrahepatic manifestations, including fatigue. Sarcopenia has also been recognized in these patients, characterized by decreased muscle strength and mass. There is little available information on chronic HCV infection and muscular abnormalities. The aim of this study is to evaluate muscular function and structure in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C.

Methods: Adult naïve HCV patients, aged between 18 and 60 years, with liver fibrosis from F0 to F3 (METAVIR) were submitted to a clinical evaluation including laboratory, nutritional assessment (anthropometry and handgrip strength – HG), physical activity (IPAQ), body composition, isokinetic dynamometry (Cybex Test), electromyography and muscular ultrasound. The results were compared to healthy controls.

Results: 16 individuals with HCV and 18 controls were evaluated. The mean BMI in the HCV group was higher than in controls –  $p=0.01$ . Groups were similar regarding age and IPAQ. Muscular function parameters (in N.m) were (HCV vs. control): vastus lateralis-  $20.4 \pm 3.4$  vs.  $19.0 \pm 5.1$  –  $p=0.362$ ; vastus medialis-  $17.4 \pm 3.8$  vs.  $28.5 \pm 6.5$  –  $p<0.001$ ; vastus intermedius -  $16.6 \pm 3.3$  vs.  $16.3 \pm 4.1$  –  $p=0.792$ ; rectus femoris -  $18.6 \pm 5.6$  and  $17.4 \pm 4.6$  -  $p=0.502$ . The peak of isometric torque in the HCV group was  $169.3 \pm 49.7$  and  $198.2 \pm 61.6$  in controls –  $p=0.145$ . The maximum force production rate was  $1.97 \pm 0.64$  in HCV patients and  $1.08 \pm 0.42$  N.m/s in controls –  $p<0.01$ . EMG signals were  $159.0 \pm 91.5$  in HCV and  $255.5 \pm 160.6$  in controls –  $p=0.049$ . Muscle thickness was  $72.0 \pm 12.9$  in HCV and  $81.8 \pm 16.7$  mm in controls -  $p=0.07$ . Muscular quality was  $2.30 \pm 0.47$  and  $2.52 \pm 0.80$  in HCV and controls, respectively –  $p=0.355$ .

Conclusion: this pilot study demonstrated that patients with HCV have less electrical activation of the vastus medialis muscle and longer time to reach maximum strength when compared to controls. These findings may be related

to fatigue and early stages of sarcopenia, and deserve further exploration in subsequent studies.

## Introduction

Chronic infection with the hepatitis C virus (HCV) promotes a systemic infection in most cases associated with significant liver disease (1). Thus, in addition to the impact on the liver, HCV can cause various extrahepatic manifestations, such as involvement of the cardiovascular, respiratory, endocrine and connective tissue systems. Although considered a silent disease, fatigue, general malaise, mood alteration and depression may be part of HCV clinical picture (2,3). Fatigue is one of the most commonly reported clinical complaints in patients with chronic hepatitis C, and has a considerable effect on patients' quality of life and daily activity (4). Fatigue prevalence is higher in patients with HCV than in those with other liver conditions, such as hepatitis B or alcoholic liver disease (5), and its intensity usually varies, having a poor correlation with hepatitis severity (6). Currently, it is clear that HCV can cross the blood-brain barrier and induce neuroinflammation and a variety of central symptoms that may include fatigue (4).

Sarcopenia has been recognized in liver patients, including those with HCV, characterized by decreased muscle strength and mass and, not infrequently, fatigue (7). It is usually associated with increased age (8), and has been described as a poor prognostic factor in several liver diseases (7,8,9). A number of methods have been applied in its diagnosis, but radiological images seem to be the best approach in defining sarcopenia. Sarcopenia can occur in 30 to 70% of advanced chronic liver disease cases, negatively impacting in the development of cirrhosis complications, survival rates and liver transplant results (7).

Indeed, are still lacking studies on chronic HCV infection and its neuromuscular particular abnormalities, including structure and muscular function, especially in non-cirrhotics. The aim of this study is to evaluate muscular function and structure in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C.

## Patients and methods

A cross-sectional study was carried out in adults, aged between 18 and 60 years, with chronic hepatitis C under follow-up in a large university hospital outpatient clinic in the South of Brazil. As controls, healthy individuals, selected among donors from the Blood Bank of the same hospital, were studied. Chronic HCV infection were confirmed by the presence of anti-HCV antibody (ELISA 3) and positive viremia (HCV RNA PCR), regardless of genotype and aminotransferases levels. Only HCV naïve patients with liver biopsy performed

within a maximum period of 12 months and with fibrosis varying from F0 to F3 according to the METAVIR classification were included. All individuals with HIV or HBV coinfection or other liver diseases like alcoholic or non-alcoholic steatosis, hemochromatosis or autoimmune hepatitis, as well as those with significant clinical comorbidities, such as obesity (BMI > 30), diabetes, chronic renal failure, cardiovascular disease, dyslipidemia, primary neuromuscular diseases and/or depression were excluded.

Study variables included: hematological and biochemical parameters; glycemic and lipid profile; assessment of nutritional status (anthropometry, handgrip strength – HG); physical activity estimation by means of the International Physical Activity Level Questionnaire (IPAQ); body composition according to the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) criteria; isokinetic dynamometry; electromyographic (EMG) signal; and muscular thickness. Non-dominant HG was evaluated by dynamometry – (Baseline Smedley Spring-Type Dynamometer, New York, USA), and expressed in kilograms-force (kgf). An isokinetic knee extension test of the dominant limb was performed on an isokinetic dynamometer (Cybex Norm, New York, USA). The highest peak torque value (N.m) of the five repetitions at each speed was used for future analysis. EMG signals of the vastus lateralis, vastus medialis and rectus femoris muscle were obtained by electromyography Miotool 400. The EMG, trimmed in a window of 3 seconds, was transformed into rms, and expressed as a percentage of maximum voluntary contraction (CVM). The evaluation of the muscle thickness (MMS) in millimeters (mm) was done by means of an image obtained in ultrasound device in B-mode (Phillips, Lagoa Santa, Brazil). Muscle quality (QualM) was calculated using the ImageJ software in the same images obtained in MMS, with a scale between 0 (black color) and 256 (white color), in which the highest values are associated with non-contractile tissue increase on the musculature.

## Results

Sixteen individuals with HCV and 18 controls were evaluated (Table 1). Fifty percent of them were male, both in cases and in controls. The mean age was  $48.9 \pm 9.5$  years for the cases and  $43.4 \pm 6.1$  years for the controls. The mean BMI in the HCV group was  $29.3 \pm 5.7$  and in controls,  $25.0 \pm 3.0$  –  $p=0.01$ . Regarding the level of physical activity, 63.7 % of the HCV patients and 55.5% of the controls were considered active or very active –  $p=0.906$ . HG through dynamometry was on average  $3.03 \pm 1.16$  (HCV) and  $3.24 \pm 0.91$  (controls) –  $p=0.559$ . All individuals with HCV were submitted to a liver biopsy and the METAVIR stages were: F1 (12.5%), F2 (37.5%) and F3 (50%) – none of them were Ishak 5. The laboratory in HCV patients was (mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile ranges, when appropriate): total bilirubin  $0.59 \pm 0.22$  mg/dL; AST 32 IU/L (23-43); ALT 45 IU/L (24-60); alkaline phosphatase  $70.9 \pm$

20.6 mg/dL; GGT 46 IU (23-54); albumin  $4.45 \pm 0.29$  g/dL; glycemia  $90.6 \pm 10.7$  mg/dL; insulin  $3.80 \pm 1.67$ ; total cholesterol  $158.8 \pm 14.2$  mg/dL; triglycerides  $82.2 \pm 37.4$  mg/dL; INR  $1.09 \pm 0.17$ . In the HCV group, the muscular function in the medial vastus lateralis (VLM) was  $20.4 \pm 3.4$  and in the control group  $19.0 \pm 5.1$  N.m –  $p=0.362$ ; in the vastus medialis (VM),  $17.4 \pm 3.8$  and  $28.5 \pm 6.5$  N.m –  $p < 0.001$ ; and in vastus intermedius,  $16.6 \pm 3.3$  and  $16.3 \pm 4.1$  N.m –  $p=0.792$ . Regarding the rectus femoris muscle, considering HCV and controls, the findings were  $18.6 \pm 5.6$  and  $17.4 \pm 4.6$  N.m ( $p=0.502$ ). The peak of isometric torque in the HCV group was  $169.3 \pm 49.7$  and  $198.2 \pm 61.6$  in controls –  $p=0.145$ . The maximum force production rate (TPF) was  $1.97 \pm 0.64$  in HCV patients and  $1.08 \pm 0.42$  N.m/s in controls –  $p < 0.01$ . In the activation of the EMG signal the results in HCV positive patients were  $159.0 \pm 91.5$  and in controls  $255.5 \pm 160.6$  –  $p=0.049$ . Considering muscle thickness the findings were  $72.0 \pm 12.9$  in HCV patients and  $81.8 \pm 16.7$  mm in controls -  $p=0.07$ . Muscular quality was  $2.30 \pm 0.47$  and  $2.52 \pm 0.80$  in HCV and controls, respectively –  $p=0.355$ .

## Discussion

This study evaluated the structure and muscle function of patients with chronic hepatitis C compared to controls. Individuals with HCV had a significantly higher BMI and abnormalities in concentric fatigue parameters in comparison to controls. Also, there was a tendency of a lower muscle thickness on ultrasound. These results are quite interesting, since they were obtained in a selected HCV population. Only asymptomatic (without fatigue) F0-F3 HCV patients were included, and they were physically active, which refers to the direct role of HCV on such changes. Moreover, HG was similar in HCV and controls. Since HG is a very sensible method for detecting malnutrition or nutrition risk in liver patients (9,10) its normality in this group suggests that the alterations found here precede the development of subclinical signs of malnutrition. Previous study of our group had demonstrated a direct relationship between BMI and HG in HCV infected patients (11). Here we found a higher BMI, but none HG abnormality, which reinforces the impression that muscular impairment in HCV patients were very early.

The abnormalities were more significant in relation to function than to muscle structure, indeed. There was a tendency to lower muscle thickness in HCV patients, but it was not confirmed when the findings were adjusted for age and BMI. Decreased muscle mass accompanies ageing (7), but the mean age of the included patients was in the range between 40 and 50 years-old, either in HCV or controls. Muscle mass also depends on the gender (lower in women), but in this study no differences were found in this sense. A search for articles focusing muscular structure in HCV infected patients in PubMed database with the following keywords: 'HEPATITIS C', 'MUSCLE QUALITY', and 'MUSCLE

THICKNESS' did not find any study to enable us to compare the findings of the present study.

The muscular function, when evaluated through HG, was similar in HCV and controls, as already mentioned. However, when measured by isokinetic dynamometry (Cybex Test), a lower torque was found in the vastus medialis, muscle responsible for medial stabilization of the patella and leg extension, in HCV patients, attesting a lower muscle function in this group. Additionally, HCV patients had a higher maximal force production rate than controls, which means they take longer to reach maximum strength when compared to controls. A PubMed search with the keywords 'HEPATITIS C' and 'ISOKINETIC DYNAMOMETRY' or 'CIBEX TEST' also did not find any article for comparison, which reinforces the originality of this study.

Fatigue is a recurrent complaint in patients with chronic HCV, but causal mechanisms are still unknown. Although it may be related to depression and sleep disorders, fatigue is a separate clinical entity (12). It is known that muscular changes, leading to lower muscle strength may be associated with poor mobility (7). An important question is whether these muscle changes could be a direct consequence of HCV infection. A recent study with sofosbuvir and velpatasvir, associated or not with voxilaprevir, showed a significant improvement in patient-reported outcomes, including fatigue, after achieving a sustained virological response with the antiviral drugs (13).

In the present report patients with fatigue were not included, since to differentiate the muscle from that of central nervous system origin complaint would be quite complex, and outside of the purposes of this study.

The loss of muscle mass is well described in patients with advanced liver disease (14), and currently the role of secondary hyperammonemia on inducing increase of serum and muscle myostatin and consequent proteolysis has been discussed (7). In the present study cirrhotic patients were excluded, so this ammonia-related mechanism is not expected to influence muscular function.

This study has some limitations that must be highlighted. Inflammatory markers were not assessed. Since hepatitis C is associated with a chronic pro-inflammatory status (15) that could have some effect on muscle function. Also, serum myostatin was not determined, and it could add some information regarding liver-muscle axis. Muscular findings were not compared to image methods useful to diagnosis sarcopenia, such as psoas tomography, and parameters of muscle strength and structure were not evaluated after antiviral treatment. Probably, all of them could have brought more robustness to the findings.

In conclusion, this pilot study demonstrated that patients with HCV have less electrical activation of the vastus medialis muscle and longer time to reach

maximum strength when compared to controls. These findings may be related to fatigue and early stages of sarcopenia, and deserve further exploration in subsequent studies.

## References

1. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl): S69-78.
2. Iriana S, Curry MP, Afdhal NH. Neurologic manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 535-42.
3. Salmon-Ceron D, Mondelli MU, Maticic M, Arends JE: ESCMID Study Group for Viral Hepatitis. *J Viral Hepat* 2017; doi: 10.1111/jvh.12823. [Epub ahead of print].
4. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – a review. *J Adv Res* 2017; 8: 139-48.
5. Poynard T, Cacoub P, Ratziv V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C T. *J Viral Hepat*, 2002; 9: 295–303
6. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Chiechanovski PS, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000; 49: 311-7.
7. Dasarathy S & Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 1232–44.
8. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014; 43(6):748-59.
9. Alvares-da-Silva MR & Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 21113-17.
10. Gottschall, CB, Alvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Silveira TR. Nutritional assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry. *Arq Gastroenterol* 2004; 41:220-4.
11. Bruch JP, Alvares-da-Silva MR, Alves BC, Dall’Alba V. Reduced hand grip strength in overweight and obese chronic hepatitis C patients. *Arq Gastroenterol* 2016; 53: 31-5.
12. Golabi P, Sayiner M, Bush H, Gerber LH, Younossi ZM. Patient-reported outcomes and fatigue in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 565-78.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I et al. Patient-reported outcomes following treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and velpatasvir, with or without voxilaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.023. [Epub ahead of print].

14. Alvares-da-Silva MR & Silveira TR. Hand-grip strength or muscle mass in cirrhotic patients: Who is the best? *Nutrition* 2006; 22: 218-9.
15. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013; 164: 221-6.

Table 1 – Demographic and clinical information

Variables	HCV (n=16)	Controls (n=18)	p
<b>Age (years)</b>	48,9 ± 9,5	43,4 ± 6,1	0,063
<b>Gender (n/%)</b>			1,000
Male	8 (50,0)	9 (50,0)	
Female	8 (50,0)	9 (50,0)	
<b>Handgrip (Kgf)</b>	3,03 ± 1,16	3,24 ± 0,91	0,559
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29,3 ± 5,7</b>	<b>25,0 ± 3,0</b>	<b>0,011</b>
<b>IPAQ (n/%)</b>			0,906
Sedentary and/or insufficiently Active	4 (36,4)	8 (44,4)	
Active	4 (36,4)	6 (33,3)	
Very active	3 (27,3)	4 (22,2)	

\* described by mean and standard deviation

Table 2. Comparison of muscle parameters between groups

Variable	HCV (n=16)	Controls (n=18)	P	P <sub>adjusted</sub> *
<b>Muscle function (rms/%CVM)</b>				
VLM	20.4 ± 3.4	19.0 ± 5.1	0.362	0.425
VM	17.4 ± 3.8	28.5 ± 6.5	<0.001	<0.001
VI	16.6 ± 3.3	16.3 ± 4.1	0.792	0.822
RF	18.6 ± 5.6	17.4 ± 4.6	0.502	0.243
<b>Isokinetic torque peak (N.m)</b>	169.3 ± 49.7	198.2 ± 61.6	0.145	0.211
Signal Activation	159.0 ± 91.5	255.5 ± 160.6	0.049	0.183
RFP Maximum (N.m/s)	1.97 ± 0.64	1.08 ± 0.42	<0.001	0.001
<b>Muscle Structure</b>				
AMT(mm)	72.0 ± 12.9	81.8 ± 16.7	0.072	0.127
MQ	2.30 ± 0.47	2.52 ± 0.80	0.355	0.685

\* adjusted for age and BMI



## **8. CONCLUSÃO**

Na amostra estudada, os pacientes com hepatite C crônica apresentaram um IMC mais elevado e uma ativação elétrica menor do músculo vasto lateral. Além disso, a taxa de produção de força foi mais elevada nos pacientes com hepatite C, o que demonstra que os indivíduos infectados demoram mais tempo para atingir o máximo de força que os controles. Esses achados podem estar relacionados à fadiga e à gênese de sarcopenia nestes indivíduos e devem ser mais explorados em estudos subsequentes.

## **9. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo avaliou a estrutura e a função musculares de pacientes portadores de hepatite c crônica em comparação com controles, tendo como resultado principal as alterações do índice de massa corporal, a ativação elétrica do músculo vasto lateral e a taxa de produção de força máxima.

Os indivíduos infectados com o vírus da hepatite C apresentaram um IMC mais elevado quando comparado a indivíduos saudáveis, bem como ativação elétrica do músculo vasto lateral e uma maior taxa de produção de força máxima. Passos seguintes no entendimento da estrutura e função musculares de portadores de hepatite C crônica fazem-se necessários para um melhor e precoce entendimento desta doença.

## 10.REFERÊNCIAS

1. Golabi P, Sayiner M, Bush H, Lynn H, Gerber, Zobair MY. Patient-Reported Outcomes and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis* 2017; 21:565-78.
2. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9: 295-303.
3. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: Results from the Virahep-C study. *J Hepatol* 2012; 57: 946-52.
4. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol* 2006; 10: 1059-64.
5. Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res* 2016; 46: 201-8
6. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65:1232-44.
7. OMS. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: Acesso em: 10 outubro 2017. <http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>.
8. Chen S, Morgan T. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 2006; 3(2):47-52.

9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
10. Lingala S, Ghany, M. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin N Am* 2015; 44(4):717-34.
11. SBH. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Disponível em: Acesso 10 outubro 2017. <http://www.sbhepatologia.org.br/>.
12. Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015; 62: 87-99
13. Cruz-Jentofta J, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23
14. Newman A, Lee JS, Visser M, Goodpaster Bh, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:872– 8.
15. Marcell TJ. Sarcopenia: Causes, Consequences, and Preventions *J Gerontol* 2003; 10: 911–16.
16. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: Current Concepts. *J Gerontol* 2000; 55, 716–24.
17. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33:305--14
18. Narici MV, Maffulli N, Maganaris CN. Ageing of human muscles and tendons. *Disabil Rehabil* 2008; 30:1548-54

19. Pagano D, Seidida A, Tropea A, Pietrosi G, di Francesco F, Vizzini GB. Use of Hepatitis C-Positive Deceased Liver Donors in Response to the Organ Shortage in an Endemic Area. *Ann Transplant* 2017; 22:598-601.
20. Berzigotti A, Uttara S, Dufour J-F. Physical Activity and Liver Diseases. *Hepatology* 2016; 63:1026-40.
21. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 21113–117.
22. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Valerio Giannelli V. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(3):328-34.
23. Kappus MR, Saire Mendoza M, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Erratum to: Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease: Can It Be Altered by Diet and Exercise? *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18(11):57
24. Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hébuterne X, Giudicelli J, Ferrua Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51(3):434-9.
25. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O' Keane, Conor JC; Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; (8) 833-8.
26. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, *et al.* Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42): 11974-983.

**ANEXO 1:****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**


---

Dados de Identificação do Participante:

Nome: ..... Identidade: .....

Sexo:..... Data de Nascimento: .....

Endereço:.....

Cidade: ..... Estado:.....

País:.....

Telefone: ..... E-mail: .....

---

**Mário Reis Álvares-da-Silva, MD, PhD**

Professor Adjunto-Doutor

Departamento de Medicina Interna (Gastro-Hepatologia)

Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2033

Porto Alegre, RS

Brasil

+55 51 33598307

---

Esse termo de consentimento, cuja cópia lhe foi entregue, é parte de um projeto de pesquisa do qual você participará como sujeito. Ele deve lhe dar uma ideia básica do que se trata o projeto e o que sua participação envolverá. Se você quiser mais detalhes sobre algo mencionado aqui, ou informação não incluída aqui, sinta-se livre para solicitar. Por favor, leia atentamente esse termo, a fim de que você tenha entendido plenamente o objetivo desse projeto e o seu envolvimento nesse estudo como sujeito participante. O investigador tem o direito de encerrar o seu envolvimento nesse estudo, caso isso se faça necessário. De igual forma, você pode retirar o seu consentimento em participar no mesmo a qualquer momento.

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a estrutura e a função musculares de pacientes portadores de hepatite C crônica em comparação a controles. A população investigada será composta por pacientes com hepatite C crônica em acompanhamento no Ambulatório de Hepatites (GHE) do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e indivíduos normais da cidade de Porto Alegre.

A participação no presente projeto não implicará em custos aos pacientes, da mesma forma que estes não receberão qualquer tipo de gratificação financeira pela sua adesão ao programa. Os benefícios serão decorrentes da

avaliação de sua estrutura muscular, o que pode fazer com que seu tratamento seja mais personalizado no futuro. Os riscos à saúde dos participantes são mínimos.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu satisfatoriamente a informação relativa à sua participação nesse projeto e você concorda em participar como sujeito. De forma alguma esse consentimento lhe faz renunciar aos seus direitos legais, e nem libera os investigadores de suas responsabilidades pessoais ou profissionais. A sua participação continuada deve ser tão bem informada quanto o seu consentimento inicial, de modo que 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 os pesquisadores nos telefones indicados no início desse termo de consentimento ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (51-33083629).

Pesquisador responsável

Participante

Porto Alegre, \_\_\_\_\_.

**ANEXO 2:**

**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 sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

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

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

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

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos