

**LENISE CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES**

**Avaliação da massa e força muscular em pacientes no pré e  
pós-transplante cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências  
Programa de Cardiologia  
Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Lenise Castelo Branco Camurça

Avaliação da massa e força muscular em pacientes no pré e pós-transplante  
cardíaco / Lenise Castelo Branco Camurça Fernandes. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Fernando Bacal.

Descritores: 1.Transplante cardíaco 2.Força muscular 3.Sarcopenia  
4.Atrofia muscular 5.Insuficiência cardíaca 6.Músculo esquelético

USP/FM/DBD-278/15

**Dedicatória**

---

À minha querida mãe, Leides, que me incentivou desde pequena a estudar, minha eterna gratidão! Sua garra e alegria são fontes de inspiração para nós!

Ao meu pai, Sitônio (*in memoriam*), que partiu tão cedo de nossas vidas não alcançando nossas vitórias, tão almeçadas por ele.

À minha irmã Paula, por tudo que tem feito por mim ao longo da minha vida e pelos ensinamentos durante este período de aperfeiçoamento.

Às minhas irmãs, Leyla e Luciana, vocês fazem parte de minha vida, oferecendo-me apoio, alegria, carinho e amizade.

Aos meus sobrinhos, Ana Luise, Victor e Leticia, amo vocês!

## **Agradecimientos**

---

Ao Professor Dr. Fernando Bacal, meu orientador, pela oportunidade única de participar deste projeto, por todo aprendizado e crescimento profissional, expresso meus maiores agradecimentos e meu profundo respeito.

Ao Dr. Ítalo Martins, meu colaborador durante este período, pela ajuda, pelos ensinamentos e pelas críticas construtivas para a elaboração desta tese. E, ainda, por sua dedicação e compromisso na coordenação do Doutorado Interinstitucional (DINTER).

À Professora Dra. Paula Frassinetti, pelas valiosas contribuições sem as quais este trabalho não teria êxito e pela indicação do meu nome para ingressar no DINTER, por meio da Universidade Estadual do Ceará.

À toda a equipe da unidade de transplante cardíaco do Hospital de Messejana, sobretudo ao Dr. João David de Souza, que sempre me acolheu tão bem e me deu o suporte necessário para a realização da minha pesquisa.

À fisioterapeuta coordenadora do Serviço de Fisioterapia da unidade de transplante cardíaco, Dra. Socorro Quintino, pela disponibilidade em me ajudar nos momentos de dificuldade.

Ao setor de laboratório do Hospital de Messejana, em nome da Dra. Rosélia Sílvia Cavalcante Coelho, por permitir a realização dos exames laboratoriais dos pacientes que participaram da pesquisa. Agradecimento especial a servidora Maria Nadir Nobre da Silva, por sua disponibilidade e dedicação na hora da coleta de sangue dos pacientes.

À unidade de imagens do Hospital de Messejana, em nome do Dr. Trajano Almeida, por permitir a realização dos exames de tomografia computadorizada; aos enfermeiros Melânia de Albuquerque Andrade e Lima e Maurício Cardoso da Costa, pela ajuda na hora da realização dos exames; e a técnica em radiologia Terezinha Cardoso Paz, pela disposição e competência na aquisição das imagens tomográficas.

À biomédica do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Maria Arenilda de Lima Abreu, por sua dedicação, presteza e disponibilidade em analisar as amostras de sangue da pesquisa.

Aos componentes da banca de qualificação, Drs. Guilherme Veiga Guimarães, Fábio Fernandes e Estela Azeka, pelas valiosas sugestões e ensinamentos.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade de São Paulo, por compartilharem seus conhecimentos.

Ao professor José Wellington Oliveira Lima e a Francisco Marto Leal Pinheiro Júnior, pela contribuição na análise estatística.

Aos pacientes e seus familiares, e aos voluntários que se disponibilizaram a participar desta pesquisa e por reconhecerem nela uma oportunidade de colaborar com o próximo. A vocês, nosso carinho e gratidão!

Aos colegas do DINTER pelo harmonioso e prazeroso convívio durante estes anos de pós-graduação.

À amiga Nilce Almino de Freitas, pela colaboração em pegar os exames dos pacientes no HGF, por sempre me incentivar na realização deste estudo e pela amizade sincera.

Ao Sr. Italo Cavalcante Camurça, chefe de gabinete da prefeitura municipal de Maracanaú (CE), por ter concedido a diminuição da minha carga horária nos primeiros 2 anos da pós-graduação e, posteriormente, a liberação completa da carga horária como servidora da prefeitura de Maracanaú.

Ao coordenador do Centro Integrado de Reabilitação de Maracanaú (CIRM), Sr. Jeorges Castro e Silva, por ter facilitado meu afastamento do CIRM.

À coordenadora do núcleo de fisioterapia do Instituto Dr. José Frota (IJF), Mary Land Vasconcelos Freitas, por facilitar meu afastamento nos momentos necessários.

À coordenadora da unidade de terapia intensiva do Instituto Dr. José Frota (IJF), Ana Virgínia Pitella Rolim, pela confiança em meu trabalho e pela compreensão durante os períodos em que precisei me ausentar da UTI.

À Coordenação de Pós-Graduação do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a assistente de direção, Neusa Rodrigues, e a analista administrativa, Juliana Lattari, pela competência, pelo compromisso e pelo suporte necessário nos momentos em que foram solicitadas por nós, alunos da pós-graduação.

À secretaria do centro de pesquisa do Hospital de Messejana, especialmente as secretárias Aldeni Henrique Barbosa e Josefa Batista Vieira, por toda colaboração e presteza em nos ajudar quando solicitadas.

À todos aqueles que, mesmo não estando citados aqui, fizeram ou fazem parte da minha vida acadêmica e torcem ou contribuem para meu progresso pessoal e profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), pelo incentivo à pesquisa e ao apoio financeiro, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

**Epígrafe**

---

“Doar é continuar a viver”

Autor desconhecido

“Deve-se doar com a alma livre, simples, apenas por amor,  
espontaneamente”.

Martinho Lutero

**Normatização adotada**

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; **2011**.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## **Sumário**

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>05</b>
2.1	Função muscular esquelética na insuficiência cardíaca crônica..	06
2.2	Massa muscular esquelética na insuficiência cardíaca crônica....	11
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
3.1	Objetivo primário.....	18
3.2	Objetivos secundários.....	18
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>19</b>
4.1	Desenho do estudo.....	20
4.2	Local e período do estudo.....	21
4.3	Critérios de inclusão.....	21
4.4	Critérios de exclusão.....	21
4.5	População e amostra.....	22
4.6	Dinâmica do estudo.....	22
4.7	Descrição do método.....	23
4.8	Avaliação da medida da espessura do músculo adutor do polegar	25
4.9	Avaliação da medida de força de preensão palmar.....	26
4.10	Avaliação das medidas de pressões respiratórias máximas.....	28
4.11	Avaliação da área de secção transversal do músculo psoas maior	30
4.12	Análise estatística.....	31
4.13	Aspectos éticos.....	32
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
5.1	Características basais dos pacientes no pré-transplante cardíaco	34
5.2	Características clínicas dos pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.....	34
5.3	Características basais dos pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.....	35
5.4	Comparação dos pacientes no pré-transplante cardíaco com um	

grupo controle de indivíduos saudáveis.....	36
5.5 Comparação dos pacientes ao longo do tempo nos períodos pré e pós-transplante cardíaco.....	37
5.6 Comparação dos pacientes no seguimento tardio pós-transplante cardíaco a um grupo controle de indivíduos saudáveis.....	38
5.7 Análise multivariada no pré e pós-transplante cardíaco.....	39
5.8 Análise multivariada entre o pré-transplante cardíaco e o grupo controle de indivíduos saudáveis.....	40
5.9 Correlação entre força muscular periférica e força muscular respiratória no pré e pós transplante.....	41
5.10 Correlação entre massa muscular e força muscular periférica no pré e pós-transplante cardíaco.....	42
5.11 Correlação entre Teste de Caminhada de 6 minutos, força e massa muscular no pré-transplante cardíaco.....	43
5.12 Análise de sobrevida.....	44
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
6.1 Limitações do estudo.....	56
6.2 Implicações clínicas.....	57
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>61</b>
8.1 Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	62
8.2 Anexo B - Ficha clínica do paciente.....	66
8.3 Anexo C - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana.....	70
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>74</b>

**Listas**

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Fluxograma com a divisão dos grupos do estudo.....	20
<b>Figura 2</b>	Fluxograma da população do estudo.....	23
<b>Figura 3</b>	Avaliação da medida da espessura do músculo adutor do polegar.....	26
<b>Figura 4</b>	Avaliação da força de preensão palmar.....	28
<b>Figura 5</b>	Avaliação das medidas de pressões respiratórias máximas	29
<b>Figura 6</b>	Digitalização da imagem da área de secção transversal do músculo psoas maior.....	31
<b>Figura 7</b>	Correlação entre força muscular periférica e força muscular respiratória no período pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e seguimento tardio pós-transplante cardíaco.....	41
<b>Figura 8</b>	Correlação entre massa muscular (AST_PM_B) e força muscular periférica (FPP_B) no pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e no seguimento tardio pós-transplante cardíaco.....	42
<b>Figura 9</b>	Correlação entre massa muscular (EMAP) e força muscular periférica (FPP_B) no pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e no seguimento tardio pós-transplante cardíaco.....	43
<b>Figura 10</b>	Correlação entre T6 min (TC6min), força muscular periférica e massa muscular no pré-transplante cardíaco...	43
<b>Figura 11</b>	Análise de sobrevida 1 ano após o transplante cardíaco pelo método Kaplan-Meier.....	44
<b>Figura 12</b>	Análise de sobrevida após 3 anos de seguimento pós-transplante cardíaco pelo método Kaplan-Meier.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características basais dos 23 pacientes da amostra no pré-transplante cardíaco.....	34
<b>Tabela 2</b>	Características clínicas e medicações utilizadas pelos pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.....	35
<b>Tabela 3</b>	Características basais das variáveis do estudo dos 23 pacientes no pré-transplante, 15 pacientes no seguimento precoce pós-transplante cardíaco e dos 11 no seguimento tardio pós-transplante cardíaco.....	36
<b>Tabela 4</b>	Comparação 23 pacientes da amostra no pré-transplante cardíaco com um Grupo Controle de indivíduos saudáveis	37
<b>Tabela 5</b>	Medidas de massa, força muscular periférica e respiratória dos 11 pacientes sobreviventes após o transplante cardíaco.....	38
<b>Tabela 6</b>	Comparação dos pacientes no pós-transplante cardíaco com um Grupo Controle, formado por indivíduos saudáveis.....	38
<b>Tabela 7</b>	Análise de regressão das variáveis entre o pré-transplante e seguimento precoce.....	39
<b>Tabela 8</b>	Análise de regressão das variáveis entre o seguimento precoce e tardio pós-transplante.....	40
<b>Tabela 9</b>	Análise de regressão das variáveis entre o pré-transplante e o seguimento tardio pós-transplante.....	40
<b>Tabela 10</b>	Análise de regressão das variáveis do Grupo Pré-Transplante Cardíaco com o Grupo Controle.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>ACC</b>	Antagonistas dos canais de cálcio
<b>ADP</b>	adenosina difosfato
<b>AIDS</b>	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
<b>ATP</b>	adenosina trifosfato
<b>AMP</b>	adenosina monofosfato
<b>AST</b>	área de secção transversal
<b>AST_PM</b>	área de secção transversal do músculo psoas maior
<b>AST_PM_B</b>	área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral
<b>AXDE</b>	absorciometria de raios X de dupla energia
<b>BB</b>	betabloqueador
<b>BRA</b>	bloqueador do receptor da angiotensina
<b>BNP</b>	peptídeo natriurético do tipo B
<b>CL Cre</b>	<i>clearance</i> de creatinina
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	centímetro de água
<b>CPT</b>	capacidade pulmonar total
<b>CRF</b>	Capacidade residual funcional
<b>E1</b>	ativante de ubiquitina
<b>E2</b>	conjugante de ubiquitina
<b>E3</b>	ligante de ubiquitina
<b>EMAP</b>	espessura do músculo adutor do polegar
<b>FEVE</b>	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>Fmax</b>	força máxima
<b>FPP</b>	força de prensão palmar
<b>FPP_D</b>	força de prensão palmar da mão dominante
<b>FPP_ND</b>	força de prensão palmar da mão não dominante
<b>FPP_M</b>	força de prensão palmar: média bilateral
<b>HAS</b>	hipertensão arterial sistêmica
<b>HM</b>	Hospital de Messejana
<b>IC</b>	insuficiência cardíaca

<b>ICC</b>	insuficiência cardíaca crônica
<b>IECA</b>	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>MMSS</b>	membros superiores
<b>MMII</b>	membros inferiores
<b>NAD+</b>	dinucleotídeo de nicotinamida e adenina oxidado
<b>NADH</b>	dinucleotídeo de nicotinamida e adenina na forma reduzida
<b>PE<sub>max</sub></b>	Pressão expiratória máxima
<b>PI<sub>max</sub></b>	pressão inspiratória máxima
<b>PMP</b>	por milhão da população
<b>PRM</b>	Pressão respiratória máxima
<b>RMN</b>	ressonância magnética nuclear
<b>SRAA</b>	sistema renina angiotensina aldosterona
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TC6</b>	teste de caminhada de 6 minutos
<b>TCLE</b>	termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TGF-β</b>	<i>transforming growth factor beta</i>
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>VM</b>	ventilação mecânica
<b>VR</b>	volume residual
<b>VO<sub>2pico</sub></b>	consumo de oxigênio de pico
<b>VO<sub>2max</sub></b>	consumo máximo de oxigênio
<b>VCO<sub>2</sub></b>	consumo de gás carbônico

**Resumo**

---

Fernandes LCBC. *Avaliação da massa e força muscular em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

**INTRODUÇÃO:** Existem poucos estudos demonstrando que anormalidades musculares esqueléticas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica persistem meses após o transplante cardíaco. No presente estudo, objetivamos avaliar massa muscular, e força muscular periférica e respiratória em pacientes no pré-transplante cardíaco, e no seguimento precoce (6 meses) e tardio (1,5 e 3 anos) pós-transplante cardíaco. Objetivamos verificar ainda a correlação entre força muscular periférica e respiratória em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco. Comparamos, por fim, os dados de pacientes do pré-transplante cardíaco com um grupo controle de indivíduos saudáveis sem doença cardíaca. **MÉTODOS:** Tratou-se de estudo prospectivo do tipo coorte. Foram selecionados todos os pacientes em lista de espera para transplante cardíaco do Hospital de Messejana, do período de agosto de 2011 a março de 2013. Avaliamos idade, gênero, causas da insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes, tempo de espera na lista, tempo de internamento pós-transplante, tempo de ventilação mecânica, medida da força muscular respiratória, da força muscular periférica, da espessura do adutor do polegar, média bilateral da área de secção transversal do músculo psoas maior, índice de massa corporal e creatinina em todos os pacientes do estudo e no grupo controle. As variáveis de massa e força muscular foram medidas por meio de tomografia computadorizada, paquimetria, manovacuumetria e dinamometria. **RESULTADOS:** Foram encontrados 25 pacientes elegíveis e 23 foram incluídos. Ocorreram 8 óbitos no seguimento precoce, 4 no seguimento tardio e, ao final de 3 anos de seguimento, 11 pacientes sobreviveram com enxerto funcionando. Foram selecionados 23 indivíduos saudáveis para o grupo controle, pareados para gênero, idade, peso e altura. Quando comparamos as variáveis de massa e força muscular dos pacientes do grupo pré-transplante cardíaco com o grupo controle de indivíduos saudáveis foram encontradas diminuição da força muscular periférica (27,0 kg/f vs. 38,2 kg/f), da área de

secção transversal do músculo psoas ( 1.238,9 mm<sup>2</sup> vs. 1.533,1 mm<sup>2</sup>) da espessura do músculo adutor do polegar (16,5 mm vs. 23,9 mm), da força muscular inspiratória (60,2 cmH<sub>2</sub>O vs. 94,8 cmH<sub>2</sub>O) e da força muscular expiratória (75,2 cmH<sub>2</sub>O vs. 102,17 cmH<sub>2</sub>O) nos pacientes do grupo pré-transplante cardíaco. Na comparação entre os períodos pré-transplante cardíaco, seguimento precoce e seguimento tardio pós-transplante cardíaco houve aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) das seguintes variáveis: força muscular periférica (27,3 kg/f vs. 34,7 kg/f), da área de secção transversal do músculo psoas ( 1.305,4 mm<sup>2</sup> vs. 1.431,3 mm<sup>2</sup>) da espessura do músculo adutor do polegar (15,9 mm vs. 20,2 mm), da força muscular inspiratória (59,5 cmH<sub>2</sub>O vs. 90,9 cmH<sub>2</sub>O) e da força muscular expiratória (79,5 cmH<sub>2</sub>O vs. 101,8 cmH<sub>2</sub>O) nos 11 pacientes sobreviventes. Ao final do seguimento tardio pós-transplante cardíaco todas as variáveis de massa e força muscular atingiram níveis semelhantes àqueles do grupo controle, exceto a espessura do músculo adutor do polegar. **CONCLUSÃO:** Os achados demonstraram haver sarcopenia em pacientes no pré-transplante cardíaco, visto que houve diminuição da massa muscular e da força muscular periférica e respiratória confirmando a presença de dois critérios, requisito para fazer o diagnóstico de sarcopenia. O transplante cardíaco proporcionou aumento da força muscular respiratória, da força muscular periférica, da espessura do músculo adutor do polegar e aumento da massa muscular do psoas.

Descritores: Transplante cardíaco. Força muscular. Sarcopenia. Atrofia muscular. Insuficiência cardíaca. Músculo esquelético.

## **Abstract**

---

Fernandes LCBC. *Evaluation of muscle mass and strength in patients in the pre and post heart transplant* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

**INTRODUCTION:** There are few studies demonstrating that skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure persist for months after heart transplantation. In this study, we aimed to evaluate muscle mass, and peripheral and respiratory muscle strength in patients in pre-heart transplantation, and in the early (6 months) and late (1.5 to 3 years) follow-up after heart transplantation. We also aimed to verify the correlation between peripheral and respiratory muscle strength in patients before and after heart transplantation. Finally, we compared the pre-heart transplantation patients' data with a control group of healthy individuals without heart disease. **METHODS:** It was a prospective cohort study. We selected all patients on the waiting list for heart transplantation of Messejana's Hospital from August 2011 to March 2013. Age, gender, cause of heart failure, hypertension, diabetes, period on the waiting list, post-transplantation hospitalization time, mechanical ventilation time, measurements of respiratory muscle strength (maximum inspiratory muscle strength and maximum expiratory muscle strength), peripheral muscle strength (hand grip strength), adductor pollicis muscle thickness, the bilateral average of the major psoas muscle cross-sectional area, body mass index and serum creatinine were assessed in all the patients in the study and in control groups. Mass and muscle strength variables were measured using computed tomography, pachymetry, manometry and dynamometry. **RESULTS:** We found 25 eligible patients and 23 were included. There were 8 deaths in the early follow-up period; by the end of 3-year follow-up there were 11 surviving patients with functioning graft. We selected 23 healthy subjects for the control group, matched for gender, age, weight and height. When we compared the variables mass and muscle strength of the pre heart transplant patients with healthy control subjects were found decreased peripheral muscle strength (hand grip strength) (27.0 kg/f vs. 38.2 kg/f), of the psoas muscle's cross-section area (1238.9 mm<sup>2</sup> vs. 1533.1 mm<sup>2</sup>), the adductor

pollicis muscle thickness (16.5 mm vs. 23.9 mm), maximum inspiratory muscle strength (60.2 cmH<sub>2</sub>O vs. 94.8 cmH<sub>2</sub>O) and maximum expiratory muscle strength (75.2 cm H<sub>2</sub>O vs. 102.17 cmH<sub>2</sub>O) in patients in the pre heart transplant group. Comparing the pre-heart transplant periods, the early and late heart transplantation follow-up there was a statistically significant increase ( $p < 0.001$ ) the following variables: peripheral muscle strength (hand grip strength) (27.3 kg / f vs. 34.7 kg / f), the psoas muscle's cross-sectional area (1305.4 vs. 1431.3 mm<sup>2</sup> mm<sup>2</sup>) the adductor pollicis muscle thickness (15.9 mm vs. 20.2 mm), maximum inspiratory muscle strength (59.5 cmH<sub>2</sub>O vs. 90.9 cm H<sub>2</sub>O) and maximum expiratory muscle strength (79.5 cm H<sub>2</sub>O vs. 101.8 cm H<sub>2</sub>O) in the 11 surviving patients. At the end of post-heart transplant late follow-up all variables mass and muscle strength reached similar levels to those of the control group, except the adductor pollicis muscle thickness. **CONCLUSION:** The findings showed that there was sarcopenia in patients in pre-heart transplantation period, since there was a decrease in muscle mass and a decrease in muscle strength of peripheral and respiratory muscles confirming the presence of at least two criteria, a requirement to make the diagnosis of sarcopenia. Heart transplantation has provided increased respiratory muscle strength, increased peripheral muscle strength, increased the adductor pollicis muscle thickness and increased psoas muscle mass.

Descriptors: Heart transplantation. Muscle strength. Sarcopenia. Muscular atrophy. Heart failure. Muscle, skeletal

# 1 Introdução

---

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada um grave problema de saúde pública com proporções endêmicas, alta prevalência, e enorme impacto na morbidade e mortalidade em todo o mundo. Avanços significativos no tratamento da IC crônica (ICC) aconteceram nos últimos 20 anos, mas ainda não se trata de uma doença curável. Caracteriza-se como uma falência do coração que provoca suprimento sanguíneo inadequado às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo por meio de elevadas pressões de enchimento. Esta doença impõe diversos graus de limitações nas atividades diárias do indivíduo.<sup>1</sup>

Os sintomas mais comuns relatados pelos pacientes com ICC são a sensação de dispneia e a fadiga muscular, acompanhados de intolerância aos esforços. A sobrecarga da circulação pulmonar, resultante das alterações da função ventricular, parece ser a responsável pelo desenvolvimento da sensação de dispneia. Por outro lado, o desenvolvimento da fadiga muscular pode ser explicado pela incapacidade do ventrículo em gerar um fluxo sanguíneo adequado para a perfusão da musculatura esquelética.<sup>2</sup>

A função muscular esquelética encontra-se reduzida na ICC e vai se deteriorando progressivamente.<sup>2</sup> Um amplo estudo demonstrou que os músculos respiratórios e periféricos de pacientes com ICC apresentam considerável diminuição de sua força, quando comparados aos de indivíduos saudáveis.<sup>3</sup> Todavia, a força e a resistência não se apresentam da mesma maneira nos músculos respiratórios e periféricos. Não está esclarecido ainda, mas aparentemente o principal fator limitante dos músculos respiratórios é a força, enquanto dos músculos periféricos é a resistência.<sup>4</sup>

Um fator importante, que pode contribuir para alterações na estrutura muscular esquelética, é a atrofia da musculatura periférica, que pode ser causada pela capacidade de exercício limitada apresentada pelos pacientes com ICC.<sup>4</sup>

A prevalência da ICC tem crescido no mundo, entretanto os pacientes com essa doença apresentam comorbidades que precisam ser investigadas por meio de estudos clínicos, para uma melhor abordagem terapêutica. A perda de massa muscular se apresenta como uma dessas comorbidades e tem sido pouco estudada. O primeiro estudo<sup>5</sup> sobre a prevalência e o impacto clínico da

perda de massa muscular em pacientes com IC estável foi realizado em Berlim, como parte de um grande estudo,<sup>6</sup> o SICA-HF (*Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure*), que investigou a presença de diabetes mellitus, caquexia e obesidade como agravantes na IC. O resultado do estudo mostrou que a perda de massa muscular é frequente em pacientes com IC e que está associada com menor força muscular, capacidade de exercício reduzida e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo.<sup>5,7</sup>

No Brasil, ainda não temos estudos de prevalência da perda de massa muscular em pacientes com ICC.

Na última década, o tratamento clínico para a ICC melhorou consideravelmente a expectativa de vida do indivíduo. Apesar desses avanços, o transplante cardíaco persiste como a melhor modalidade terapêutica para pacientes cujos sintomas não respondem ao tratamento medicamentoso ou procedimentos cirúrgicos de outra natureza.<sup>8,9</sup>

O primeiro transplante cardíaco em humanos aconteceu em 1967, na cidade do Cabo, África do Sul, realizado pelo Dr. Christiaan Barnard. No Brasil, o transplante cardíaco foi realizado pela primeira vez em 1968 pelo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini.<sup>10</sup> Somente a partir dos anos 1980, com a introdução do imunossupressor ciclosporina, a sobrevida dos pacientes transplantados melhorou consideravelmente.<sup>11</sup> As técnicas cirúrgicas mais utilizadas para o transplante cardíaco são: a clássica, que preserva principalmente as fibras parassimpáticas, e a bicaval, também chamada de ortotópica total,<sup>8</sup> que realiza a desnervação completa do coração.<sup>12</sup> Existe ainda a técnica heterotópica, que não é usada comumente.<sup>13</sup> As principais indicações para transplante cardíaco encontram-se publicadas na II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.<sup>8</sup>

A qualidade de vida dos pacientes que recebem um transplante cardíaco melhora consideravelmente após o mesmo, no entanto problemas como descondição físico, fraqueza e atrofia muscular são frequentes, devido ao comprometimento importante da capacidade funcional antes do transplante.<sup>2,14</sup>

Uma das limitações para o transplante cardíaco é a falta de doadores; com isso, pacientes candidatos ao transplante permanecem à espera do órgão.

Segundo um estudo da *United Network for Organ Sharing* (UNOS), 28% dos candidatos morrem ou saem da lista de espera por melhora clínica ou aparecimento de contraindicações.<sup>15</sup>

No Brasil, o transplante de coração vem crescendo desde 2006 e, no ano de 2014, alcançou pela primeira vez a marca de 311 transplantes/ano e de 1,5 por milhão da população (pmp), mas ainda está distante da necessidade estimada, que é de 8 pmp. No Ceará, o primeiro transplante de coração foi realizado no dia 20 de outubro de 1997 e, até dezembro de 2014, foram realizados um total de 309 transplantes no Hospital Carlos Alberto Studart Gomes, em Fortaleza.

Logo após o transplante cardíaco, os pacientes apresentam melhora significativa da função cardíaca, hemodinâmica e dos sintomas, bem como da atividade neural simpática. Apesar dessa melhora, tem sido sugerido que anormalidades musculares esqueléticas persistem meses após o transplante cardíaco e podem contribuir para uma capacidade de exercício prejudicada encontrada nesses pacientes.<sup>16,17</sup>

Diante desses achados, da importância do tema e da carência de estudos nesta área, decidiu-se avaliar o comportamento da massa e força muscular ao longo dos períodos pré e pós-transplante cardíaco, pois a compreensão deste assunto deve ajudar a selecionar os tratamentos existentes e a estabelecer metas de recuperação apropriadas.

## **2 Revisão da literatura**

---

## **2.1 FUNÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

### **2.1.1 Função muscular periférica na insuficiência cardíaca crônica**

A importância da musculatura esquelética na IC surgiu há alguns anos. Desde então, tem sido descrito que anormalidades na função muscular periférica contribuem para a fisiopatologia da ICC. A partir desse período, demonstrou-se que anormalidades da musculatura esqueléticas limitam a capacidade de exercício dos pacientes com ICC.<sup>18</sup> A intolerância ao exercício é uma das principais características da IC, sendo utilizada como critério para classificar o nível de gravidade da doença, e não está relacionada somente à função cardíaca.<sup>19</sup> Isso porque, muitos dos sintomas apresentados pelos pacientes com IC são atribuídos às anomalias dos músculos esqueléticos.<sup>20</sup> As causas dessas anormalidades permanecem desconhecidas até hoje. Frequentemente, a intolerância ao exercício é atribuída à fadiga do músculo esquelético, que, em parte, pode se dar por alterações intrínsecas ao próprio músculo esquelético de pacientes com ICC.<sup>21,22</sup> Em alguns casos, a inatividade física pode também desempenhar algum papel no desenvolvimento dessas anormalidades, juntamente da ativação de processos catabólicos e da redução de processos anabólicos.

O músculo esquelético apresenta desempenho prejudicado e fraqueza quando perde a capacidade de gerar força ou de resistir à fadiga. Conceitua-se força como a capacidade do músculo para desenvolver a força máxima, enquanto resistência é definida como a capacidade do músculo para manter uma determinada força ao longo do tempo, ou seja, para resistir à fadiga.<sup>4</sup>

A função muscular esquelética encontra-se anormal na IC, principalmente em termos de fadiga e força máxima.<sup>23,24</sup>

Evidências mostram que pacientes com ICC apresentam intolerância acentuada ao exercício, apesar do fluxo sanguíneo muscular esquelético

apresentar-se normal.<sup>23,25</sup> Acredita-se que isso ocorra por um defeito no próprio metabolismo do músculo esquelético independente do fluxo sanguíneo.<sup>23,26</sup>

A hipótese muscular<sup>23</sup> sugere que anormalidades nos músculos periféricos, incluindo alterações metabólicas, histológicas, bioquímicas e intrínsecas do próprio músculo, estão relacionadas com a intolerância ao exercício em pacientes com ICC.<sup>27,28</sup> Acredita-se que esses resultados não dependem de alterações de fluxo sanguíneo, e que mesmo que o fluxo sanguíneo esteja aumentado, a capacidade de exercício não aumenta.<sup>27</sup>

### **2.1.1.1 Alterações histológicas e bioquímicas**

Alterações na ultraestrutura do músculo esquelético levam a um desequilíbrio anabólico/catabólico, tendo como consequência um aumento na degradação das miofibrilas e a apoptose dos miócitos.<sup>27</sup>

Em muitos estudos,<sup>29-32</sup> a aparência histológica do músculo esquelético na ICC tem sido relatada como anormal.

Biópsias musculares realizadas em pacientes com ICC demonstraram redução das atividades de enzimas oxidativas e aumento das atividades de enzimas glicolíticas, além de aumento da concentração de lipídios, volume mitocondrial diminuído e atrofia das fibras musculares.<sup>4,23,31,33,34</sup> Foram observadas ainda, alterações na composição das fibras musculares, ou seja, diminuição das fibras tipo I (contração lenta) e aumento das fibras do tipo II (contração rápida), além de um reduzido número de capilares por fibra muscular.<sup>35</sup>

### **2.1.1.2 Alterações metabólicas**

As alterações metabólicas no músculo esquelético foram demonstradas com exame de ressonância magnética nuclear (RMN), por meio de uma avaliação direta e não invasiva das concentrações de fosfocreatina e pH intracelular.<sup>4,33,34</sup> Um estado de alta energia é traduzido pelas altas

concentrações de adenosina trifosfato (ATP), fosfato de creatinina (PCr) e dinucleotídeo de nicotinamida e adenina na forma reduzida (NADH), enquanto que um estado de baixa energia é traduzido pelas altas concentrações de adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP), fosfato inorgânico (Pi) e dinucleotídeo de nicotinamida e adenina oxidado (NAD<sup>+</sup>).<sup>4,33</sup>

Além dessas alterações, também têm sido descritas modificações precoces, como: dependência do metabolismo anaeróbio, esgotamento excessivo de ligações de fosfato de alta energia, e acidose intramuscular excessiva.<sup>23,26</sup>

Alterações progressivas no tecido muscular esquelético de pacientes com ICC se refletem no agravamento do quadro clínico desses indivíduos, piorando o prognóstico, a qualidade de vida e a capacidade funcional.

### **2.1.2 Função muscular respiratória na insuficiência cardíaca crônica**

Há mais de 20 anos são descritas anormalidades nos músculos respiratórios de pacientes com ICC, como fadiga muscular respiratória, redução da oxigenação muscular e alterações histológicas.<sup>23,36</sup> Acredita-se que tais alterações possam contribuir para a sensação de dispneia, embora não esteja esclarecido até hoje se elas podem explicar a resposta ventilatória excessiva referida pelos portadores de IC durante o exercício.<sup>23</sup>

Assim como nos músculos periféricos, alterações na musculatura inspiratória desempenham um papel importante na fisiopatologia da limitação ao exercício na ICC.<sup>37,38</sup> Essas alterações contribuem para a ativação de reflexos cardiovasculares, dentre os quais se destacam os quimiorreflexos e o metaborreflexos. Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico no sangue arterial.<sup>38</sup> Pacientes com IC apresentam uma sensibilidade quimiorreflexa anormalmente elevada, resultando em um aumento exacerbado da ventilação pulmonar e da atividade nervosa simpática muscular.<sup>38-40</sup> Já os metaborreflexos são responsáveis por captar estímulos químicos relacionados ao trabalho muscular, e ativados quando a oferta de

oxigênio não pode atingir as demandas metabólicas do músculo em contração.<sup>41</sup> Na última década, foi descrito que o metaborreflexo também pode ser ativado pela contração dos músculos respiratórios. Dessa maneira, a ativação do metaborreflexo inspiratório durante o exercício físico pode limitar o desempenho físico, principalmente nos pacientes com IC que apresentem fraqueza muscular inspiratória. Isso acontece devido à diminuição do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos que estão ativos, agravando a fadiga dos músculos periféricos.<sup>38</sup>

Uma das alterações na musculatura inspiratória dos pacientes com ICC é a fraqueza muscular inspiratória, expressa como uma pressão inspiratória máxima (P<sub>I</sub>max) < 70% do previsto para o sexo e a idade.<sup>37,39</sup> Em recente revisão sistemática e metanálise<sup>42</sup> sobre a influência da fraqueza muscular inspiratória em resposta ao treinamento muscular inspiratório em pacientes com ICC, a fraqueza muscular foi determinada por um valor médio da P<sub>I</sub>max de 60 cmH<sub>2</sub>O. A P<sub>I</sub>max está relacionada com a gravidade da ICC e limita a ventilação durante o exercício nesses pacientes.<sup>42</sup> Além disso, tem correlação direta com o prognóstico de mortalidade em pacientes com ICC.<sup>43,44</sup>

Estudo<sup>45</sup> demonstrou que pacientes com IC que apresentavam fraqueza muscular inspiratória tinham uma sensibilidade quimiorreflexa periférica maior do que aqueles com força muscular inspiratória preservada. É possível que a redução da força muscular inspiratória possa agravar a exacerbação da sensibilidade quimiorreflexa em pacientes com IC, relacionando-se com danos na capacidade funcional e intolerância ao exercício.<sup>38</sup>

A causa subjacente da fraqueza muscular inspiratória ainda não está esclarecida. Vários fatores podem contribuir para que isso aconteça, como: perfusão muscular diminuída pelo débito cardíaco baixo,<sup>46</sup> anormalidades estruturais dos miócitos, insuficiência metabólica a nível celular e substituição de fibras musculares do tipo I por fibras do tipo II.<sup>44</sup>

Estudos<sup>47,48</sup> têm demonstrados diminuição da força muscular respiratória em pacientes com ICC, especialmente do músculo diafragma, comprovando que a musculatura respiratória também está comprometida na ICC e que tem ligação direta com a piora do quadro de dispneia, tão característico dessa síndrome.<sup>49</sup>

A contribuição do exercício aeróbio e da terapia medicamentosa para a melhora da força muscular respiratória e dos sintomas em pacientes com ICC parece pouco provável.<sup>50</sup>

### 2.1.3 Capacidade funcional na insuficiência cardíaca crônica

Pacientes portadores de ICC apresentam capacidade funcional diminuída devido à intolerância aos esforços imposta pela doença.

A avaliação e o acompanhamento da capacidade funcional em pacientes com ICC e candidatos a transplante cardíaco são realizados por meio do teste de esforço cardiopulmonar, que mede o valor do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2\text{max}$ ) ou consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) durante o exercício.<sup>8</sup> O teste cardiopulmonar é o de maior acurácia<sup>51</sup> para avaliar o  $VO_2\text{máx}$ ,<sup>52,53</sup> sendo utilizado também para estratificação de prognóstico em pacientes com ICC.<sup>54</sup>

A avaliação periódica em pacientes no pré-transplante cardíaco por meio desse teste torna-se difícil de ser executada, impossibilitando um maior controle das condições clínicas dos pacientes.<sup>51</sup> Um método alternativo mais simples, reprodutível, de baixo custo e fácil aplicabilidade<sup>55</sup> para avaliar a capacidade de exercício nesses pacientes é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6).<sup>51</sup> Ambos os testes representam uma medida indireta da reserva cardiovascular,<sup>8</sup> e fornecem indícios quanto ao estadiamento clínico, resposta a intervenções e qualidade de vida dos pacientes.

O TC6 mede a distância máxima que um paciente pode andar por conta própria em um corredor durante 6 minutos, diferentemente do teste de esforço cardiopulmonar, que mede o  $VO_2\text{max}$ . O TC6 representa um exame submáximo,<sup>55,56</sup> pois se assemelha às atividades diárias dos pacientes.<sup>56</sup>

Desde os anos 1980, o TC6 vem sendo utilizado na prática clínica, principalmente na IC. O SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*)<sup>57</sup> mostrou que a distância caminhada durante 6 minutos é uma variável independente de mortalidade e de morbidade em pacientes portadores de IC em classes funcionais II e III.<sup>55</sup>

Recentemente, revisão sistemática<sup>42</sup> mostrou que pacientes com ICC que apresentavam fraqueza muscular inspiratória melhoram ( $VO_{2\text{pico}}$ ) e a distância caminhada no TC6, quando submetidos ao treinamento muscular inspiratório.

Após o transplante cardíaco, a capacidade funcional melhora, quando comparada com pacientes em estágio final da IC. No entanto, persiste abaixo do normal, quando comparado com indivíduos saudáveis da mesma idade.<sup>58</sup>

## **2.2 MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA**

Nos últimos anos, a composição corporal tem sido investigada em diversas doenças crônicas.<sup>27</sup> A perda de peso corporal chama-se caquexia e foi definida em 2008 como a perda de 5% do peso corporal livre de edema ao longo de um 1 ano ou menos, ou índice de massa corporal (IMC)  $< 20 \text{ kg/m}^2$  na presença de uma doença crônica, como IC, doença renal crônica ou câncer.<sup>59</sup> Além de perda de massa muscular, outros critérios para diagnosticar caquexia na doença crônica foram relatados, para permitir um diagnóstico definitivo, tais como: diminuição da força muscular, fadiga, anorexia, índice de massa livre de gordura reduzido e alterações bioquímicas. Pelo menos três desses critérios devem estar presentes para a confirmação do diagnóstico.<sup>59</sup>

A caquexia é um preditor independente de mortalidade na IC.<sup>60</sup> Sua importância tem sido subestimada na prática clínica. Existem pequenos estudos que relatam a prevalência e a incidência de caquexia, além da obesidade, em pacientes com IC.<sup>6</sup> Vários bancos de dados de ICC<sup>61,62</sup> e outras doenças cardiovasculares<sup>63,64</sup> têm demonstrado o chamado 'paradoxo da obesidade', ou seja, pacientes portadores de ICC com maior IMC podem ter resultados melhores em termos de diminuição do risco de morte e hospitalização, em comparação àqueles com IMC 'classificado como normal'. Isso é exatamente o oposto do que é amplamente aceito de que a obesidade diminui a expectativa de vida.<sup>6</sup>

Já faz alguns anos que se relata a ligação entre perda de peso e ICC,<sup>60</sup> e tal ligação desempenha papel importante ao influenciar desfavoravelmente no prognóstico de pacientes com ICC.<sup>5</sup>

Recomenda-se a avaliação da composição corporal, com a finalidade de identificar a perda de massa muscular.<sup>65</sup>

A perda de massa muscular periférica é um achado comum em doenças crônicas,<sup>66</sup> e, no envelhecimento saudável, é denominada de sarcopenia. Esse termo está em discussão se deve ser restrito apenas a idosos saudáveis, ou se pode ser utilizado em pacientes com doença crônica subjacente.<sup>67</sup> Recentemente, foi sugerido o termo 'miopenia' para descrever a perda de massa muscular que preencha os critérios de sarcopenia em pacientes com doença crônica.<sup>27,68</sup>

Anualmente, a perda de massa muscular aumenta de 1 a 2%<sup>5,69</sup> após os 50 anos de idade, e não está associada com perda de peso,<sup>70</sup> enquanto a força muscular reduz aproximadamente 1,5%.<sup>5</sup>

Sarcopenia foi definida pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)<sup>71</sup> como a diminuição progressiva e generalizada de massa e força muscular, com consequente risco de eventos adversos, como deficiência física, baixa qualidade de vida e morte. Os critérios para diagnóstico de sarcopenia, de acordo com esse consenso, são diminuição da massa muscular, diminuição da força muscular e diminuição do desempenho físico, sendo aceitos pelos menos dois desses critérios: a massa muscular associada com a força ou com o desempenho físico. Isso justifica-se porque a relação entre força e massa muscular não é linear, além da força muscular não depender apenas da massa muscular.<sup>71</sup>

Um novo consenso internacional sobre sarcopenia<sup>72</sup> foi publicado em 2011, e concluiu que o termo 'sarcopenia', ou seja, 'massa muscular reduzida, com mobilidade limitada' poderia ser aceito para pessoas com necessidades de intervenções terapêuticas.

O diagnóstico de sarcopenia por meio dos critérios propostos tem sido muito útil para responder questões de pesquisa, mas é pouco utilizado na prática clínica diária.<sup>27</sup> A detecção de perda de massa muscular na vida clínica diária é difícil, porque essa perda pode ser compensada por tecido adiposo ou

por outros tecidos não funcionais, dentro dos músculos esqueléticos.<sup>27</sup> Existe uma variedade de técnicas utilizadas para avaliar a massa muscular esquelética, mas somente a tomografia computadorizada (TC) e a RMN são capazes de avaliá-la diretamente; por essa razão, elas são consideradas padrão-ouro.<sup>27</sup> Ambas têm alto custo e acesso limitado. Como método alternativo, tem-se utilizado a absorciometria de raios X de dupla energia (AXDE), tanto para pesquisa, como para uso clínico. Outras técnicas utilizadas são a bioimpedância total ou parcial do corpo, e medidas antropométricas.<sup>7</sup>

### **2.2.1 Fisiopatologia da atrofia muscular**

Os músculos são os maiores reservatórios de proteínas no nosso organismo e servem como fontes de aminoácidos, podendo ser utilizados por vários órgãos para gerar energia durante processos catabólicos, como câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), IC, entre outros.<sup>73</sup>

A atrofia muscular é caracterizada por uma diminuição da área transversal da fibra muscular, devido ao encolhimento celular causado pela perda de organelas, citoplasma e proteínas.<sup>38,73</sup>

A atrofia muscular na ICC não é influenciada por um único fator, mas provavelmente por múltiplos fatores, que envolvem uma rede complexa de fatores metabólicos, imunológicos e neuro-hormonais.<sup>28</sup>

A fisiopatologia da perda de massa muscular está começando a ser elucidada, e esta pode ser o resultado do aumento do catabolismo muscular, da redução do anabolismo muscular, ou de ambos.<sup>27</sup> Esse desequilíbrio dinâmico de processos catabólicos e anabólicos afeta diretamente o músculo esquelético e induz à degradação de proteínas.<sup>5</sup> Alguns estudos sugerem que o aumento da degradação muscular prevalece na ICC e suspeita-se de que o principal mecanismo envolvido na degradação miofibrilar seja a ubiquitina-proteassoma via dependente de trifosfato de adenosina, a qual está presente tanto no núcleo como no citoplasma.<sup>27</sup>

O proteassoma, uma protease que degrada especificamente subunidades múltiplas de proteínas ubiquitina-conjugado, é o responsável pela degradação

de proteínas a partir do compartimento intracelular.<sup>27,74</sup> O sistema ubiquitina-proteassoma é uma via proteolítica indispensável para a eliminação de proteínas danificadas que se acumulam nas miopatias esqueléticas.<sup>75</sup> Uma diminuição da massa muscular está relacionada com o aumento da conjugação de ubiquitina na proteína muscular, o aumento da atividade proteassomal dependente de ATP, o aumento da degradação de proteínas que podem ser impedidas pelos inibidores da proteassoma e o aumento da regulação genética que codifica a ubiquitina.<sup>73</sup>

O processo de ubiquitinação abrange a interação das três classes de proteínas definidas como ativante de ubiquitina (E1), conjugante de ubiquitina (E2) e ligante de ubiquitina (E3). Primeiro, a ativação da ubiquitina acontece por meio da ação da E1, num processo dependente de ATP; em seguida ela é transferida para E2 e, depois, para E3, a qual encontra-se ligada ao substrato de proteína, que será marcada para ser degradada e se liga à E2. Por conseguinte, a E2 transfere a ubiquitina para o substrato de proteína ligada na E3, assinalando a mesma para a posterior morte no proteassoma. Esse ciclo se repete até a formação de uma cadeia de quatro ou mais moléculas de ubiquitina, para que, logo depois, o substrato de proteína seja degradado em pequenos peptídeos no proteassoma.<sup>74</sup>

Além do sistema ubiquitina-proteassoma, existe o sistema autofágico-lisossomal, que desempenha um papel crucial no *turnover* de componentes celulares. Ambos os sistemas são os responsáveis pelo controle proteolítico que controlam o *turnover* proteico do músculo.<sup>73</sup>

O envolvimento desses sistemas na fisiopatologia muscular, bem como a via de controle de sinalização de suas atividades, foi revelado apenas recentemente. As evidências indicam que esses dois processos desempenham um papel crucial na regulação da homeostase muscular como um todo.<sup>73</sup>

Recentemente, uma citocina da família do fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ), a miostatina, que é um inibidor potente do crescimento do músculo esquelético, foi identificada como mediadora direta da atrofia do músculo esquelético em ICC. A produção endógena de miostatina no coração impede moderadamente o crescimento dos cardiomiócitos, e causa fibrose cardíaca e disfunção ventricular. Além do mais, a miostatina liberada

pelo coração penetra na circulação sistêmica e impede o crescimento do músculo esquelético.<sup>7</sup>

## 2.2.2 Treinamento físico na atrofia muscular

Atualmente, o treinamento físico é a única abordagem terapêutica não farmacológica, com evidências clínicas suficientes para a atrofia muscular em pacientes com IC. O treinamento físico reduz o estresse oxidativo e a atividade do sistema ubiquitina-proteassoma.<sup>27</sup> Estudos recentes<sup>27,76,77</sup> vêm demonstrando que o treinamento físico é útil para reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente do fator de necrose tumoral (TNF) e de seus receptores solúveis, bem como a interleucina-6;<sup>77</sup> pode também ajudar a diminuir a expressão tecidual de miostatina, que se encontra aumentada no músculo esquelético.<sup>76</sup>

Os mecanismos fisiológicos e moleculares subjacentes ao treinamento físico em pacientes com IC têm estado sob intensa investigação nos últimos anos.<sup>78</sup>

Há 30 anos, o treinamento físico ou a reabilitação cardíaca não eram indicados em pacientes com IC, por receio de agravar a função contrátil do coração e por desfechos clínicos pobres. Somente a partir do fim dos anos 1980 e início dos 1990, muitos pesquisadores produziram ensaios clínicos demonstrando os efeitos benéficos da atividade física em pacientes com ICC.<sup>79,80</sup>

Avanços no conhecimento do metabolismo oxidativo e intracelular de transferência de energia, tanto no músculo esquelético como no cardíaco, mecanismos de disfunção endotelial e o papel da ativação neural simpática e de citocinas inflamatórias geram possíveis explicações dos fatores fisiopatológicos envolvidos na intolerância ao exercício.<sup>81</sup>

Os benefícios da atividade física em pacientes com ICC têm sido bem demonstrados. São eles: aumento na capacidade de exercício, na qualidade de vida, disfunção endotelial, nos níveis séricos de catecolaminas, na morbidade e

reinternação hospitalar.<sup>82</sup> O treinamento físico é considerado uma forma segura e eficiente em pacientes com ICC.

## **3 Objetivos**

---

### **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar a massa e a força muscular periférica e respiratória em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Comparar as variáveis do estudo nos pacientes do grupo pré-transplante cardíaco com um grupo controle de indivíduos saudáveis.

Verificar a relação entre a força muscular periférica e força muscular respiratória em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.

Verificar a relação entre a massa muscular e força muscular periférica em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.

## **4 Casuística e método**

---

#### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo do tipo coorte.

As variáveis do estudo foram analisadas em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco, caracterizando a fase prospectiva longitudinal do estudo.

Os pacientes avaliados no pré-transplante cardíaco receberam a denominação de Grupo Pré-Transplante Cardíaco. Os pacientes do Grupo Pré-Transplante Cardíaco foram seguidos por até 3 anos após o transplante cardíaco. O Grupo de Seguimento Precoce foi formado pelos pacientes do Grupo Pré-Transplante Cardíaco avaliados ao final de 6 meses pós-transplante cardíaco, e o Grupo de Seguimento Tardio foi formado pelos pacientes do Grupo Pré-Transplante Cardíaco seguidos e avaliados de 1 ano e seis meses a 3 anos pós-transplante cardíaco.

Houve comparação dos pacientes do Grupo Pré-Transplante Cardíaco com um grupo de indivíduos saudáveis sem doença cardíaca, pareados para idade e gênero, sendo analisadas as mesmas variáveis dos pacientes do Grupo Pré-Transplante Cardíaco. Este grupo foi denominado de Grupo Controle. Figura 1.

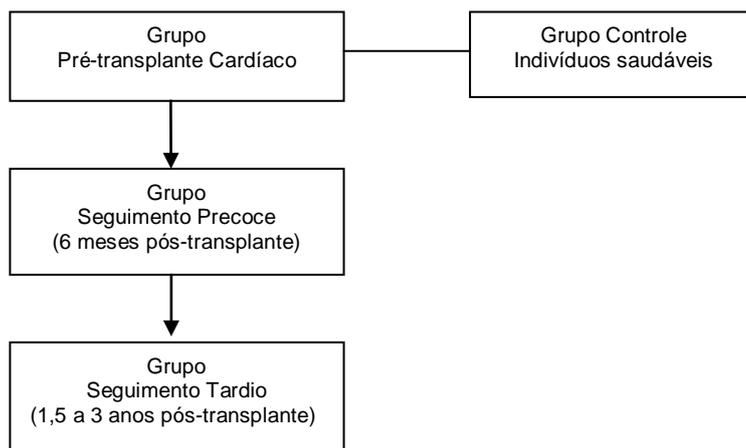


Figura 1 - Fluxograma com a divisão dos grupos do estudo.

## 4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), localizado no município de Fortaleza (CE), no período de 1º de agosto de 2011 a 30 de janeiro de 2015. O HM é uma unidade terciária especializada no diagnóstico e tratamento das doenças cardíacas e pulmonares. É referência em transplante cardíaco de adultos e crianças, e pioneiro na Região Nordeste em implante de coração artificial, que é um dispositivo de assistência ventricular usado como suporte circulatório em pacientes da lista de espera para transplante. Desde junho de 2011, tornou-se o primeiro hospital das Regiões Norte e Nordeste a realizar transplante pulmonar.

## 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes em lista de espera para transplante cardíaco no período de agosto de 2011 a março de 2013, e indivíduos saudáveis sem doença cardíaca, com idade  $\geq 18$  anos, que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).

## 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com *clearance* de creatinina  $< 30$  mL/minuto, sequelas de traumas em membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), presença de edema nas mãos; portadores de doenças neuromusculares e com instabilidade hemodinâmica.

#### 4.5 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi composta por pacientes em lista de espera para transplante cardíaco no Hospital de Messejana.

O cálculo da amostra foi realizado de acordo com a média de transplantes cardíacos realizados em 2009 e 2010, que foi aproximadamente de 15 transplantes/ano. No período do estudo, 40 pacientes adultos foram indicados para o transplante cardíaco.

O poder da amostra foi 75% realizado por meio do teste de hipótese monocaudal. Foi considerada uma diferença de 20%, estimada em 300 mm<sup>2</sup> pela variável área de secção transversal do músculo psoas maior (AST\_ PM), com desvio padrão calculado de 436 mm<sup>2</sup>. O nível de significância foi de 5%. O tamanho da amostra foi de 23 pacientes.

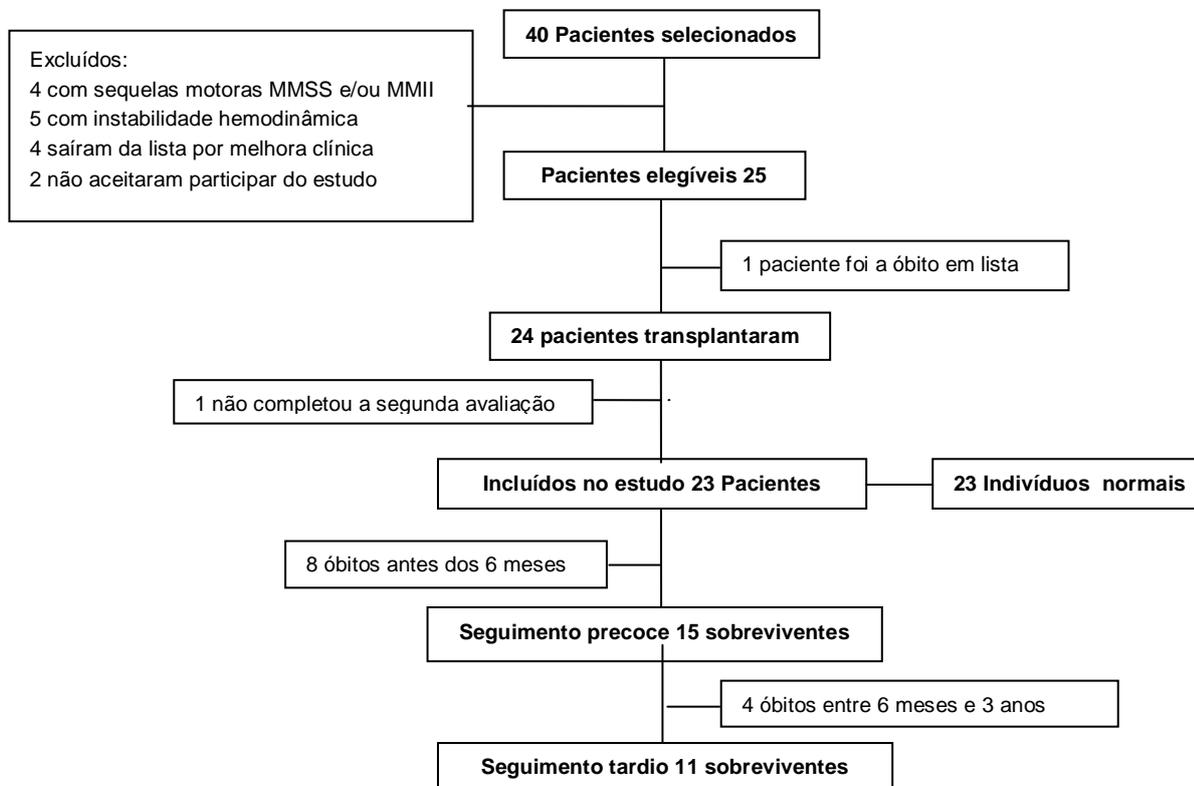
#### 4.6 DINÂMICA DO ESTUDO

Foram selecionados todos os pacientes em lista de espera para transplante cardíaco do HM que entraram na lista de espera para transplante cardíaco, a partir de agosto de 2011 até março de 2013, totalizando 50 pacientes.

Quarenta pacientes tinham idade  $\geq 18$  anos. Destes, 15 foram excluídos pelos seguintes motivos: quatro por sequelas motoras em MMSS e/ou MMII; cinco por instabilidade hemodinâmica; quatro saíram da lista por melhora clínica; dois não aceitaram participar do estudo.

A princípio, foram elegíveis 25 pacientes para o estudo. Destes, um morreu em lista de espera para o transplante, 24 transplantaram e um não completou a segunda avaliação por problemas logísticos, totalizando 23 pacientes incluídos no estudo. Após o transplante cardíaco, oito pacientes foram a óbito antes dos 6 meses, 15 pacientes sobreviveram e completaram o seguimento precoce pós-transplante cardíaco (6 meses). Entre 1,5 e 3 anos,

mais quatro pacientes foram a óbito e 11 sobreviveram, completando o seguimento tardio (1,5 e 3 anos) (Figura 2).



**Figura 2 - Fluxograma da população do estudo.**

Foram analisadas, na população do estudo, as seguintes variáveis categóricas e contínuas: idade, gênero, causas da IC, hipertensão, diabetes, tempo de espera em lista, tempo de internamento pós-transplante cardíaco, tempo de ventilação mecânica, medida da P<sub>Imax</sub>, da pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>), da força de preensão palmar (FPP) da mão dominante (FPP<sub>D</sub>), da FPP da mão não dominante (FPP<sub>ND</sub>), da espessura do músculo adutor do polegar (EMAP), da AST<sub>PM</sub>, IMC e creatinina.

#### 4.7 DESCRIÇÃO DO MÉTODO

Os pacientes candidatos a transplante cardíaco do HM foram colocados em lista de espera após avaliação médica, laboratorial e de imagens, em

consultas de ambulatório do pré-transplante cardíaco. Após a inclusão dos pacientes em lista de espera, estes aguardaram um coração compatível, para a realização do transplante. A Central Nacional de Doação de Órgãos e Tecidos do Estado do Ceará (CNDOT-CE) regulamenta e controla o cadastro dos pacientes e a ordem de prioridade. O tempo de espera dependeu da doação do órgão do falecido pela família.

Os pacientes foram convidados a participar desta pesquisa durante consulta no ambulatório do pré-transplante cardíaco ou durante visita hospitalar na enfermaria, para os pacientes internados.

A inclusão no estudo foi confirmada após assinatura do TCLE, sendo marcada uma consulta no período da manhã para a coleta de dados da pesquisa.

Os pacientes receberam orientação para irem em jejum para a coleta de sangue. No dia da avaliação, foram realizadas as medidas das seguintes variáveis: EMAP, FPP\_D, FPP\_ND, P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max.

Foi preenchida uma ficha clínica (Anexo B), na qual foram registrados os dados pessoais, demográficos, medicações em uso, resultados dos exames laboratoriais e de imagem, assim como o resultado das medidas da EMAP, FPP\_D, FPP\_ND, P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max.

A primeira medida realizada foi a EMAP, em seguida a FPP\_D e ND e, por último, a P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max. Ao final da consulta, os pacientes foram encaminhados ao setor de imagem, onde realizaram a TC de pelve para medir a massa muscular por meio da AST-PM. Os exames laboratoriais e de imagem foram realizados no HM.

Nos seguimentos precoce e tardio pós-transplante cardíaco, os pacientes foram reavaliados no dia da consulta de rotina do ambulatório do pós-transplante cardíaco. As mesmas variáveis coletadas no período pré-transplante cardíaco foram mensuradas, a fim de avaliar o comportamento da massa muscular, força muscular periférica e força muscular respiratória. A sequência dos procedimentos foi a mesma realizada na primeira avaliação.

A seleção para o Grupo Controle foi feita buscando-se indivíduos saudáveis sem doença cardíaca entre os funcionários do HM, que foram convidados a participar do estudo por meio de uma entrevista. Foram

selecionados os indivíduos que não faziam uso de nenhuma medicação, não fumantes, não tinham hipertensão e nem diabetes. A inclusão foi confirmada após assinarem o TCLE, e a sequência da coleta de dados foi a mesma do grupo de pacientes do pré e pós-transplante cardíaco.

A medida da AST\_PM foi realizada por uma única observadora, uma técnica especialista em radiologia, enquanto todos os outros parâmetros foram feitos por um único observador (a autora do trabalho), com o objetivo de minimizar viés de mensuração.

Essa população não foi submetida previamente a reabilitação.

Os dados do TC6 dos pacientes no período pré-transplante cardíaco foram coletados de forma retrospectiva nos prontuários.

#### **4.8 AVALIAÇÃO DA MEDIDA DA ESPESSURA DO MÚSCULO ADUTOR DO POLEGAR**

A EMAP é uma nova técnica desenvolvida para avaliar as alterações funcionais no compartimento do músculo. É uma ferramenta que estima a perda de massa muscular, sendo utilizada para avaliar o estado nutricional de pacientes clínicos e cirúrgicos.<sup>83,84</sup> Trata-se de uma medida simples, não invasiva, de baixo custo e facilmente reproduzível pelos observadores independentes.<sup>84,85</sup>

Foi avaliada pela primeira vez por Lameu *et al.*, em 2004. O músculo adutor do polegar é um músculo localizado na mão, cuja função é aduzir o polegar. Ele auxilia na flexão do polegar numa ação conjunta com o metacarpo do polegar e fornece 50% de força de adução para o primeiro metacarpo.<sup>86</sup> O músculo adutor do polegar é o único que permite uma avaliação apropriada de sua espessura, por ter um referencial anatômico bem definido.<sup>84</sup>

Neste estudo, a massa muscular foi correlacionada por meio da medida da EMAP com a FPP\_D. Tal medida foi realizada com o indivíduo sentado, com a mão dominante deitada sobre o joelho, com o cotovelo em ângulo de aproximadamente 90° sobre o membro inferior homolateral.<sup>83-85,87</sup> Foi utilizado o paquímetro de Lange com pressão contínua de 10 g/mm<sup>2</sup> para pinçar o

músculo adutor do polegar no vértice de um triângulo imaginário, formado pela extensão do polegar e dedo indicador. (Figura 3) O procedimento foi feito na mão dominante e a medida final da EMAP foi a média de três aferições.<sup>83</sup>



Fonte: Fernandes LCBC, 2012.

**Figura 3** - Avaliação da medida da espessura do músculo adutor do polegar.

#### **4.9 AVALIAÇÃO DA MEDIDA DE FORÇA DE PREENSÃO PALMAR**

A FPP frequentemente é avaliada nas desordens musculoesqueléticas das mãos, nas pessoas com problemas neurológicos e no controle de processos de reabilitação. Além disso, é reconhecida como indicador geral de força e potência muscular, podendo ser relacionada com mortalidade.<sup>88</sup> Existem dois tipos básicos de preensão: de precisão e de força. A preensão de precisão está relacionada em segurar objetos entre a face palmar ou lateral dos dedos e a oposição do polegar. A preensão de força envolve a ação de flexão dos dedos sobre a região palmar. Os músculos envolvidos no movimento de preensão são: músculo superficial e profundo dos dedos, interósseos, quarto lumbrical, flexor longo do polegar, músculos tenares e hipotenares.

O movimento de preensão palmar caracteriza-se por três fases: na primeira, ocorre extensão dos dedos; em seguida, flexão das articulações metacarpofalangeanas, com extensão das falanges distais; e, por último, flexão das articulações distais.<sup>89</sup>

A FPP é mensurada por meio de um dinamômetro, que permite mensurar a força aplicada em um sistema baseado em células de carga. Existem vários tipos no mercado, sendo considerado padrão-ouro o dinamômetro hidráulico analógico da marca Jamar®.<sup>88,90</sup> A validação da FPP, por meio do dinamômetro, em processos de reabilitação, foi realizada no estudo de McAniff e Bohannon.<sup>91</sup> Em pacientes com IC, foi utilizado por Fulster *et al.*<sup>5</sup>, para avaliar a prevalência da atrofia muscular nessa população.

O dinamômetro consiste em um sistema de aferidores de tensão, constituído por duas barras de aço que são ligadas juntas. Durante a medida, o indivíduo é orientado a apertar as duas barras no sentido de aproximá-las.<sup>89</sup> Ele é capaz de mensurar somente o pico de força máxima alcançado (Fmax) e sua precisão é de 1 quilograma/força (kg/f). Vários fatores podem influenciar na medida da FPP, como horário da avaliação, dominância das mãos, massa corporal, gênero, e posicionamento dos segmentos corporais. Outro fator importante, que também pode influenciar na medida da FPP, é o tamanho da empunhadura, que refere-se a distância entre o apoio da palma da mão e dos dedos, quando se utiliza um dinamômetro. Com o dinamômetro Jamar® é possível ajustar o tamanho da empunhadura em qualquer tipo de mão. Visto que, o mesmo apresenta cinco posições, sendo a mais utilizada em diferentes estudos a posição dois, para mulheres, e a três, para homens, pois, nesses níveis, apresentam força máxima de aperto para cada gênero.<sup>88,92</sup>

Neste estudo, a força muscular periférica foi medida por meio da FPP com o dinamômetro digital Jamar®. O indivíduo foi orientado a ficar sentado em uma cadeira sem braço, em postura ereta, joelhos fletidos a 90°, ombro aduzido e em rotação neutra, cotovelo fletido a 90°, antebraço semipronado e punho em linha média, permitindo extensão até 30° (Figura 4). O tamanho da empunhadura utilizado foi a posição dois para mulheres e três para os homens.<sup>92</sup> A medida da FPP foi realizada em ambas as mãos, dominante e não dominante, alternadamente, três vezes, registrando-se uma média das tentativas. Assegurou-se um repouso entre as medidas para evitar que o paciente entrasse em fadiga muscular.



FONTE: Fernandes LCBC, 2012

**Figura 4** - Avaliação da força de preensão palmar.

#### **4.10 AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS DE PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS**

A maneira de se medirem as pressões respiratórias máximas (PRM) foi introduzida por Black e Hyatt, em 1969,<sup>93</sup> de uma forma simples, por meio de um instrumento clássico, chamado manovacuômetro. Dessa forma, demonstrou-se que era uma medida quantitativa da função e da força dos músculos respiratórios. A partir dessa época, a força muscular respiratória é mensurada universalmente pela determinação da PRM.<sup>94</sup>

As pressões respiratórias máximas são a P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max. Elas são definidas, respectivamente, como a maior pressão inspiratória e a maior pressão expiratória capazes de serem geradas, a partir da boca, contra uma via aérea ocluída.<sup>95-97</sup>

O manovacuômetro é um manômetro aneroide ou analógico capaz de aferir pressões positivas e negativas, graduado em cmH<sub>2</sub>O. A partir dos anos 1980, foram disponibilizados no mercado os transdutores de pressão ou digitais.<sup>98</sup>

No presente estudo, as medidas das PRM foram mensuradas pelo manovacuômetro analógico modelo CRK, escalonado em  $\text{cmH}_2\text{O}$ , com o indivíduo na posição sentada, tronco ereto formando um ângulo de  $90^\circ$  com as coxas e com os pés apoiados ao solo (Figura 5). Durante a realização das medidas, utilizou-se clipe nasal e, como interface, um bocal. A PImax foi realizada a partir da capacidade residual funcional (CRF), na qual o paciente é orientado a realizar uma expiração normal, seguida de uma inspiração forçada e sustentada por, pelo menos, 2 segundos. A PEmax foi realizada a partir da capacidade pulmonar total (CPT), ou seja, o paciente foi instruído a fazer uma inspiração máxima e, em seguida, a realizar uma expiração máxima, sustentando-a por, no mínimo, 2 segundos.<sup>98</sup> As medidas foram aferidas em três manobras aceitáveis (sem vazamentos e com platô de 2 segundos), e foi aceita a maior pressão alcançada após o primeiro segundo. Foi feito um repouso de 2 minutos entre as manobras, para evitar fadiga. Entre pelo menos duas manobras aceitáveis, não pode haver diferença entre si acima de 10% do valor mais elevado (manobra reprodutível). As medidas aferidas, PImax e PEmax, são expressas em  $\text{cmH}_2\text{O}$ , sendo a PImax precedida de sinal negativo.



Fonte: Fernandes LCBC, 2012

**Figura 5** - Avaliação das medidas de pressões respiratórias máximas.

#### 4.11 AVALIAÇÃO DA ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSAL DO MÚSCULO PSOAS MAIOR

As técnicas de imagem mais utilizadas em pesquisa para avaliar a massa muscular são TC, RNM e AXDE. A TC e a RMN são as técnicas consideradas padrão-ouro, pois conseguem separar a gordura de outros tecidos do corpo.<sup>71</sup> Neste estudo, o músculo psoas maior foi escolhido por ser um músculo do núcleo do tronco, suscetível a modificações em doentes crônicos.<sup>99</sup>

O músculo psoas maior é composto por fibras musculares do tipo I (40,72%) e IIa (59,28%). As fibras do tipo IIa são as principais, o que confere a esse músculo uma função dinâmica como principal flexor da articulação do quadril.<sup>100</sup> Além disso, age auxiliando a abdução e a rotação externa da articulação do quadril. A AST das fibras do tipo I é a maior de todas, e o percentual de fibras do tipo I é elevado, o que indica também uma função postural como estabilizadora da coluna lombar,<sup>100,101</sup> sacrilíaca e da articulação do quadril, bem como estabilizadora da lordose lombar.<sup>100</sup>

Nesta pesquisa, a avaliação da massa muscular foi realizada pela TC de pelve, quantificando-se a AST\_PM direita e esquerda, no nível da quarta vértebra lombar (L4).<sup>99,102,103</sup> O tomógrafo utilizado foi o Multislice GE Brightspeed 16 Canais, versão XP Windows 11VW46.3SP1-9-1HPSP16GHLL.

O paciente foi posicionado na mesa do tomógrafo, em decúbito dorsal, com os joelhos semifletidos, com o objetivo de minimizar a curva lordótica.<sup>104</sup> As imagens foram digitalizadas e obtidas nos planos axial e sagital,<sup>105</sup> e, em seguida, foi realizada a identificação do nível da borda superior da L4,<sup>99</sup> para delinear o ponto em que a medida do músculo psoas foi analisada em todos os pacientes. A área resultante das regiões delimitadas foi calculada para gerar a AST\_PM direita e esquerda (Figura 6). A medida foi dada em mm<sup>2</sup>.

A TC foi realizada por um único técnico em todos os pacientes do estudo.



Fonte: Fernandes LCBC, 2013

**Figura 6** - Digitalização da imagem da área de secção transversal do músculo psoas maior.

#### 4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Um banco de dados foi criado através do *software* Excel, versão 2010, e, posteriormente, transferido para o *software* *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 20.0, a fim de ser analisado.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para identificar se as variáveis quantitativas tinham distribuição normal. Foram consideradas distribuições normais aquelas com  $p > 0,05$ .

A análise descritiva univariada utilizou teste de distribuição de frequência para variáveis categóricas, e medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas.

Para análise de correlação entre o TC6 e as variáveis de massa e força muscular, e entre as variáveis de massa muscular e força muscular periférica e respiratória foi utilizado o teste de correlação de Pearson ( $r$ ). Foram

consideradas correlações fortes aquelas com  $r \geq 0,7$  e estatisticamente significantes aquelas com  $p \leq 0,05$ .

Foram realizados modelos lineares generalizados (MLG) para análise das variáveis de massa e força muscular nos três momentos do estudo. Foram consideradas estatisticamente significantes aquelas com  $p \leq 0,05$ .

Foi realizado teste de hipótese para investigação da diferença entre os valores das variáveis de massa e força muscular nos grupos pré-transplante cardíaco e Grupo Controle, e para comparação do seguimento tardio com o Grupo Controle. Foram consideradas estatisticamente significantes aquelas com  $p \leq 0,05$ . Foi utilizado o teste *t* de Student para as variáveis que tinham distribuição normal e o teste não paramétrico de Wilcoxon para as variáveis com distribuição assimétrica. Aquelas variáveis com significância no nível de 20% ( $p \leq 0,20$ ) foram levadas para o modelo multivariado.

No modelo multivariado, foi realizada regressão linear com método *backward*. Foram consideradas estatisticamente significantes e deixadas no modelo aquelas que apresentaram  $p \leq 0,05$ .

#### **4.13 ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em pesquisa do HM, sob parecer de número 823/11 (Anexo C).

O projeto inicial sofreu alterações e foi submetido novamente ao Comitê de Ética em pesquisa do HM sob parecer substanciado de número 499.852 com data de relatoria em 21 de outubro de 2013, e submetido ao Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob parecer substanciado elaborado pela instituição coparticipante, número 604.284-0, com data de relatoria de 22 de janeiro de 2014. O projeto está de acordo com os critérios regulamentados pelo Conselho Nacional de Saúde Resolução número 196 de 10 de outubro de 1996, revogados em dezembro de 2012, passando a vigorar a resolução 466/12, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

## **5 Resultados**

---

## 5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES NO PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO

As características basais dos 23 pacientes avaliados no pré-transplante cardíaco estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1 - Características basais dos 23 pacientes da amostra no pré-transplante cardíaco.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011- 2015

Variável	%	N
Gênero		
Masculino	87,0	20
Feminino	13,0	3
Causas da ICC		
Isquêmica	17,4	4
Não isquêmica	65,2	15
Chagásica	17,4	4
Classe funcional		
III	39,1	9
IV	60,9	14
Tempo de ICC		
< 6 meses	4,3	1
6 meses a 1 ano	8,7	2
2 a 3 anos	34,8	8
> 5 anos	52,2	12
Variável	Média/mediana*	DP/Percentil <sup>‡</sup>
Tempo em lista (dias)	50,2	42,7
TC6 (min/m)	390,6	81,1
Tempo de internação (dias)	26*	(21-37) <sup>‡</sup>
Tempo de VM (dias)	1*	(1-1) <sup>‡</sup>
FEVE (%)	27,6	6,9

Análise univariada para distribuição de frequência (%), medidas de tendência central (média e dispersão (DP). Para distribuição assimétrica, foi usada (. - .) = mediana\* (p25-p75)<sup>‡</sup>.

ICC: insuficiência cardíaca crônica; DP: desvio padrão; TC6: teste de caminhada de 6 minutos; VM: ventilação mecânica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

As características clínicas e medicações utilizadas dos 23 pacientes avaliados no pré-transplante cardíaco, dos 15 pacientes no seguimento

precoce pós-transplante e dos 11 pacientes no seguimento tardio pós-transplante cardíaco estão apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2 - Características clínicas e medicações utilizadas pelos pacientes no pré e pós-transplante cardíaco.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015.

Variáveis	Pré-transplante		Seguimento precoce pós-transplante		Seguimento tardio pós-transplante	
	N = 23 (%)		N = 15 (%)		N = 11(%)	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Prioridade em lista	18 (78,3)	5 (21,7)	-	-	-	-
Diabetes	22 (95,7)	1 (4,4)	13 (86,7)	2 (13,3)	10 (90,9)	1 (9,1)
Hipertensão	18 (78,3)	5 (21,7)	7(46,7)	8 (53,3)	4 (36,4)	7 (63,6)
Medicamentos						
Diurético	1 (4,3)	22 (95,7)	12 (80,0)	3 (20,0)	11 (100)	-
BB	5 (21,7)	18 (78,3)	11 (73,3)	4 (26,7)	5 (45,5)	6 (54,5)
ACC	-	-	11 (73,3)	4 (26,7)	9 (81,8)	2 (18,2)
BRA	11 (47,8)	12 (52,2)	11 (73,3)	4 (26,7)	5 (45,5)	6 (54,5)
Inotrópico	16 (69,6)	7 (30,4)	15 (100)	-	11 (100)	-
IECA	17 (73,9)	6 (26,1)	14 (93,3)	1 (6,7)	9 (81,8)	2 (18,2)
Corticoide	-	-	3 (20,0)	12 (80,0)	11 (100)	-
Estatina	19 (82,6)	4 (17,4)	1 (6,7)	14 (93,3)	-	11 (100)
Digitálico	12 (52,2)	11 (47,8)	15 (100)	-	11 (100)	-
Tacrolimus	-	-	3 (20,0)	12 (80,0)	3 (27,3)	8 (72,7)
Myfortic	-	-	-	15 (100)	1 (9,1)	10 (90,9)

Os dados de distribuição de frequência estão apresentados em porcentagem.

BB: betabloqueador; ACC: antagonistas dos canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

### 5.3 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES DO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

As características basais das variáveis dos pacientes ao longo do período pré e pós-transplante cardíaco encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3 - Características basais das variáveis do estudo dos 23 pacientes no pré-transplante cardíaco, 15 pacientes no seguimento precoce pós-transplante cardíaco e dos 11 no seguimento tardio pós-transplante cardíaco.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variável	Pré-transplante	Seguimento precoce pós-transplante	Seguimento tardio pós-transplante
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Idade	50,8 ± 13,0	51,2 ± 13,0	50,73 ± 13,1
Altura	1,64 ± 0,1	1,63 ± 0,1	1,63 ± 0,1
Peso(kg)	67,7 ± 11,2	68,9 ± 11,6	69,7 ± 10,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 3,6	25,8 ± 3,4	26,0 ± 3,2
AST_PM_B (mm <sup>2</sup> )	1.238,9 ± 312,3	1.351,7 ± 498,8	1.431,3 ± 448,1
AST_PM_D (mm <sup>2</sup> )	1.231,4 ± 319,8	1.353,8 ± 511,7	1.424,6 ± 446,7
AST_PM_E (mm <sup>2</sup> )	1.246,4 ± 313,4	1.349,6 ± 490,4	1.437,9 ± 456,8
EMAP (mm)	16,5 ± 3,8	17,6 ± 4,0	20,2 ± 3,0
FPP_B (kg/f)	27,0 ± 5,7	29,0 ± 6,2	34,7 ± 7,7
FPP_D (kg/f)	28,3 ± 6,7	30,3 ± 5,9	37,1 ± 8,1
FPP_ND (kg/f)	25,6 ± 5,3	27,7 ± 6,8	32,3 ± 7,8
Plmax (cmH <sub>2</sub> O)	(60,2) ± 29,8	(83,7) ± 29,6	(90,9) ± 20,7
PEmax (cmH <sub>2</sub> O)	75,2 ± 33,4	90,3 ± 30,7	101,8 ± 22,3
Cl creatinina (mg/dL)	69,4 ± 27,3	70,5 ± 24,6	66,4 ± 14,9
Creatinina (mg/dL)	1,27* (0,9-1,5) <sup>‡</sup>	1,20* (1,07-1,40) <sup>‡</sup>	1,25*(1,15-1,39) <sup>‡</sup>

Análise univariada para medidas de tendência central (média) e dispersão (DP). Para distribuição assimétrica, foi usada (. - .) = mediana\* (p25-p75)<sup>‡</sup>.

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; AST\_PM\_B: área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral; AST\_PM\_D: área de secção transversal do músculo psoas maior direito; AST\_PM\_E: área de secção transversal do músculo psoas maior esquerdo; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar; FPP\_B: força de preensão palmar bilateral; FPP\_D: força de preensão palmar da mão dominante; FPP\_ND: força de preensão palmar da mão não dominante; Plmax: força muscular inspiratória máxima; PEmax: força muscular expiratória máxima; Cl creatinina: *clearance* de creatinina.

#### 5.4 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES NO PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO COM UM GRUPO CONTROLE DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

A tabela 4 mostra a comparação entre os pacientes do grupo pré-transplante cardíaco com um grupo controle de indivíduos saudáveis.

**Tabela 4 - Comparação 23 pacientes da amostra no pré-transplante cardíaco com um Grupo Controle de indivíduos saudáveis.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variável	Pré-TX Média ± DP	Controle Média ± DP	Valor de p
Idade	50,8 ± 13,0	50,3 ± 13,2	0,884
Altura	1,64 ± 0,1	1,64 ± 0,1	0,108
Peso (kg)	67,7 ± 11,2	73,84 ± 11,6	0,073
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 3,6	27,6 ± 3,7	0,027
AST_PM_B (mm <sup>2</sup> )	1.238,9 ± 312,3	1.533,1 ± 436,6	0,012
AST_PM_D (mm <sup>2</sup> )	1.231,4 ± 319,8	1.537,6 ± 453,7	0,011
AST_PM_E (mm <sup>2</sup> )	1.246,4 ± 313,4	1.528,6 ± 432,2	0,015
EMAP (mm)	16,5 ± 3,8	23,9 ± 4,5	< 0,001
FPP_B (kg/f)	27,0 ± 5,7	38,2 ± 10,5	< 0,001
FPP_D (kg/f)	28,3 ± 6,7	39,4 ± 11,7	0,001
FPP_ND (kg/f)	25,6 ± 5,3	37,0 ± 10,0	< 0,001
Plmax (cmH <sub>2</sub> O)	60,2 ± 29,8	94,8 ± 29,1	< 0,001
PEmax (cmH <sub>2</sub> O)	75,2 ± 33,4	102,17 ± 28,3	0,005
Cl creatinina (mg/dL)	69,4 ± 27,3	88,2 ± 13,4	0,005
Creatinina (mg/dL)	1,3 ± 0,5	0,9 ± 0,1	0,003

Teste *t* de Student para distribuição normal e teste de Wilcoxon para distribuição assimétrica. AST\_PM\_B: área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral; AST\_PM\_D: área de secção transversal do músculo psoas maior direito; AST\_PM\_E: área de secção transversal do músculo psoas maior esquerdo; Cl creatinina: *clearance* de creatinina; DP: desvio padrão; EMAP: músculo adutor do polegar; FPP\_B: força de preensão palmar bilateral; FPP\_D: força de preensão palmar da mão dominante; FPP\_ND: força de preensão palmar da mão não dominante; IMC: índice de massa corporal; Plmax: força muscular inspiratória máxima; PEmax: força muscular expiratória máxima; TX: transplante.

Os grupos foram pareados e eram semelhantes em relação a idade, gênero, altura e peso. Vinte pacientes (87%) eram do sexo masculino.

## 5.5 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES AO LONGO DO TEMPO NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Na comparação entre os períodos pré-transplante cardíaco, seguimento precoce e seguimento tardio pós-transplante, houve diferença estatisticamente significativa em relação a massa muscular, força muscular periférica e respiratória, ou seja, houve aumento da massa muscular e da força muscular periférica e respiratória após o transplante cardíaco (Tabela 5).

**Tabela 5 - Medidas de massa, força muscular periférica e respiratória dos 11 pacientes sobreviventes após o transplante cardíaco.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015.

Variável	Pré-transplante		Seguimento precoce pós-transplante		Seguimento tardio pós-transplante		Valor de p
	Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão	Média	Erro Padrão	
AST_PM_B (mm <sup>2</sup> )	1.305,4	83,4	1.458,1	1.39,7	1.431,3	135,1	< 0,001
EMAP (mm)	15,9	1,2	17,1	1,0	20,2	0,9	< 0,001
FPP_B (kg/f)	27,3	1,5	30,2	2,1	34,7	2,3	< 0,001
FPP_D (kg/f)	28,4	1,6	31,2	2,0	37,1	2,4	< 0,001
FPP_ND (kg/f)	26,2	1,4	29,2	2,2	32,3	2,4	< 0,001
PI <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	59,5	5,5	85,5	7,6	90,9	6,2	< 0,001
PE <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	79,5	6,7	93,2	9,4	101,8	6,7	< 0,001

Análise univariada: análise de variância de medidas repetidas.

AST\_PM\_B: área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar; FPP\_B: força de preensão palmar bilateral; FPP\_D: força de preensão palmar da mão dominante; FPP\_ND: força de preensão palmar da mão não dominante; PI<sub>max</sub>: força muscular inspiratória máxima; PE<sub>max</sub>: força muscular expiratória máxima.

## 5.6 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES NO SEGUIMENTO TARDIO PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO UM GRUPO CONTROLE DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

A comparação dos pacientes no seguimento tardio pós-transplante cardíaco e o grupo controle encontra-se na tabela 6.

**Tabela 6 - Comparação dos pacientes no pós-transplante cardíaco com um Grupo Controle, formado por indivíduos saudáveis** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variáveis	Seguimento tardio pós-TX	Controle	Valor de p
	Média ± DP	Média ± DP	
AST_PM_B (mm <sup>2</sup> )	1.431,3 ± 448,1	1.533,1 ± 436,6	0,122
AST_PM_D (mm <sup>2</sup> )	1.424,6 ± 446,7	1.537,6 ± 453,7	0,118
AST_PM_E (mm <sup>2</sup> )	1.437,9 ± 456,8	1.528,6 ± 432,2	0,137
EMAP (mm)	20,2 ± 3,0	23,9 ± 4,5	0,001
FPP_B (kg/f)	34,7 ± 7,7	38,2 ± 10,5	0,231
FPP_D (kg/f)	37,1 ± 8,1	39,4 ± 11,7	0,651
FPP_ND (kg/f)	32,3 ± 7,8	37,0 ± 10,0	0,093

*continua*

**Tabela 6 - Comparação dos pacientes no pós-transplante cardíaco com um Grupo Controle, formado por indivíduos saudáveis Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015 (CONTINUAÇÃO)**

Variáveis	Seguimento tardio pós-TX	Controle	Valor de p
	Média ± DP	Média ± DP	
PI <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	90,9 ± 20,7	94,8 ± 29,1	0,866
PE <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	101,8 ± 22,3	102,17 ± 28,3	0,695
Cl creatinina (mg/dL)	66,4 ± 14,9	88,2 ± 13,4	0,005
Creatinina (mg/dL)	1,26 ± 0,29	0,9 ± 0,1	0,015

AST\_PM\_B: área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral; AST\_PM\_D: área de secção transversal do músculo psoas maior direito; AST\_PM\_E: área de secção transversal do músculo psoas esquerdo; Cl creatinina: *clearance* de creatinina; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar; DP: desvio padrão; FPP\_B: força de preensão palmar bilateral; FPP\_D: força de preensão palmar da mão dominante; FPP\_ND: força de preensão palmar da mão não dominante; PI<sub>max</sub>: força muscular inspiratória máxima; PE<sub>max</sub>: força muscular expiratória máxima; TX: transplante.

## 5.7 ANÁLISE MULTIVARIADA NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

A análise de regressão mostrou que entre o pré-transplante cardíaco e o seguimento precoce pós-transplante cardíaco, apenas a PI<sub>max</sub> foi estatisticamente significativa (Tabela 7). No período pós-transplante cardíaco, entre o seguimento precoce e o tardio, houve diferença estatisticamente significativa na FPP\_B (Tabela 8). Entre o pré-transplante cardíaco e o seguimento tardio pós-transplante cardíaco foram estatisticamente significante a EMAP e a PI<sub>max</sub> (Tabela 9).

**Tabela 7 - Análise de regressão das variáveis entre o pré-transplante e seguimento precoce.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	IC95%	Valor de p
PI <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	0,006	0,002	0,001-0,011	0,023

IC95%: intervalo de confiança de 95%; PI<sub>max</sub>: força muscular inspiratória máxima

**Tabela 8 - Análise de regressão das variáveis entre o seguimento precoce e tardio pós-transplante.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	IC95%	Valor de p
FPP_B (kg/f)	0,027	0,013	0,000-0,054	0,047

IC95%: intervalo de confiança de 95%; FPP\_B: força de prensão palmar da mão bilateral; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar

**Tabela 9 - Análise de regressão das variáveis entre o pré-transplante e o seguimento tardio pós-transplante.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	IC95%	Valor de p
EMAP (mm)	0,072	0,039	(0,009)-0,152	0,010
Plmax (cmH <sub>2</sub> O)	0,011	0,005	0,001-0,024	0,036

IC95%: intervalo de confiança de 95%; Plmax: força muscular inspiratória máxima; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar

## 5.8 ANÁLISE MULTIVARIADA ENTRE O PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO E O GRUPO CONTROLE DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

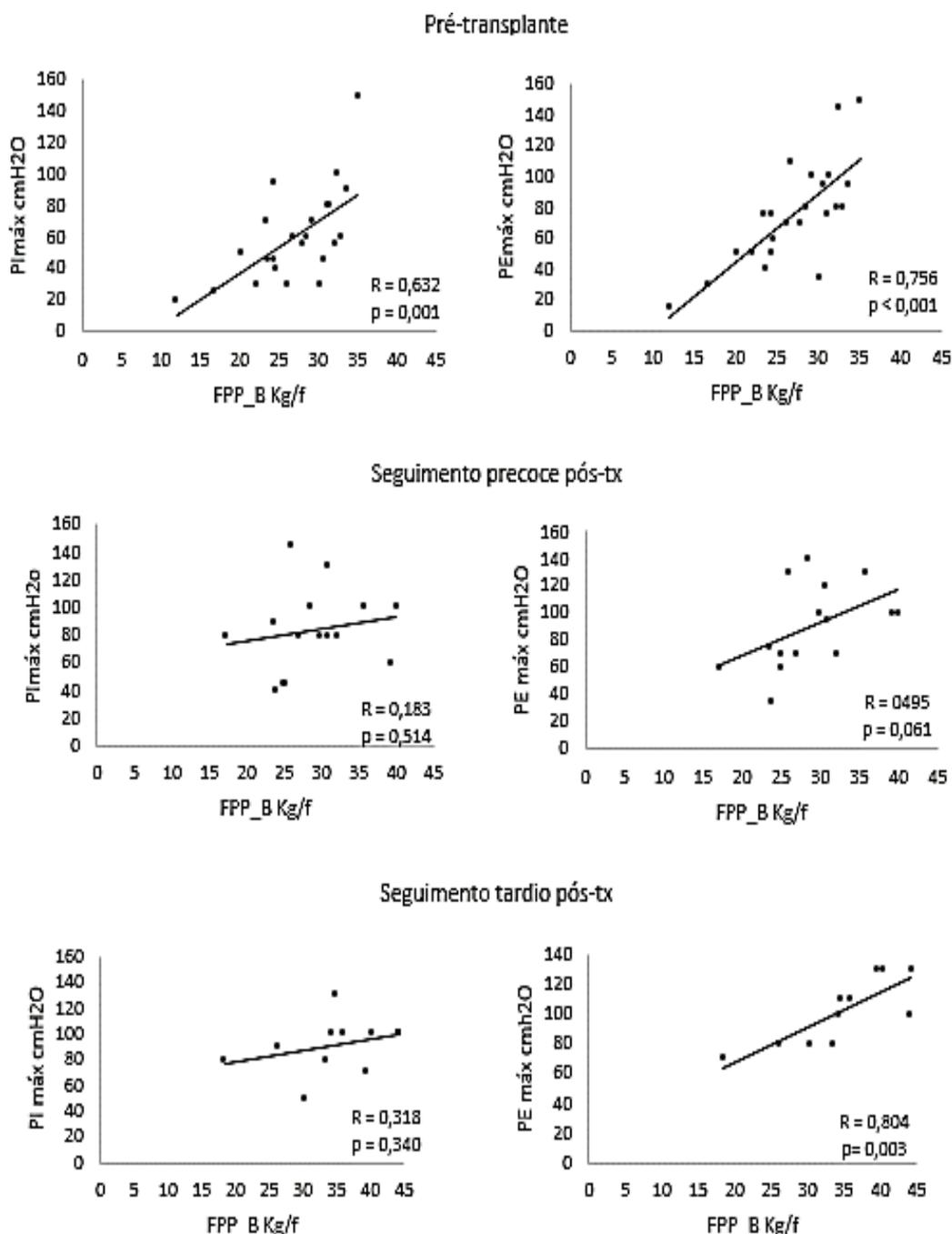
A análise de regressão entre o grupo pré-transplante cardíaco e o grupo controle mostrou diferença estatisticamente significativa nas variáveis EMAP e FPP\_B (Tabela 10).

**Tabela 10 - Análise de regressão das variáveis do Grupo Pré-Transplante Cardíaco com o Grupo Controle.** Hospital de Messejana, Fortaleza (CE), Brasil, 2011-2015

Variável dependente:	Coefficiente	Erro padrão	IC95%	Valor de p
AST_PM_B (mm <sup>2</sup> )	0,000	0,0	0,000 – 0,001	0,065
EMAP(mm)	(0,039)	0,0	(0,064 –(0,014)	< 0,003
FPP_B (kg/f)	(0,019)	0,0	(0,034) –(0,004)	0,014

IC95%: intervalo de confiança de 95%; AST\_PM\_B: área de transversal do músculo psoas maior bilateral; EMAP: espessura do músculo adutor do polegar; FPP\_B: força de prensão palmar bilateral.

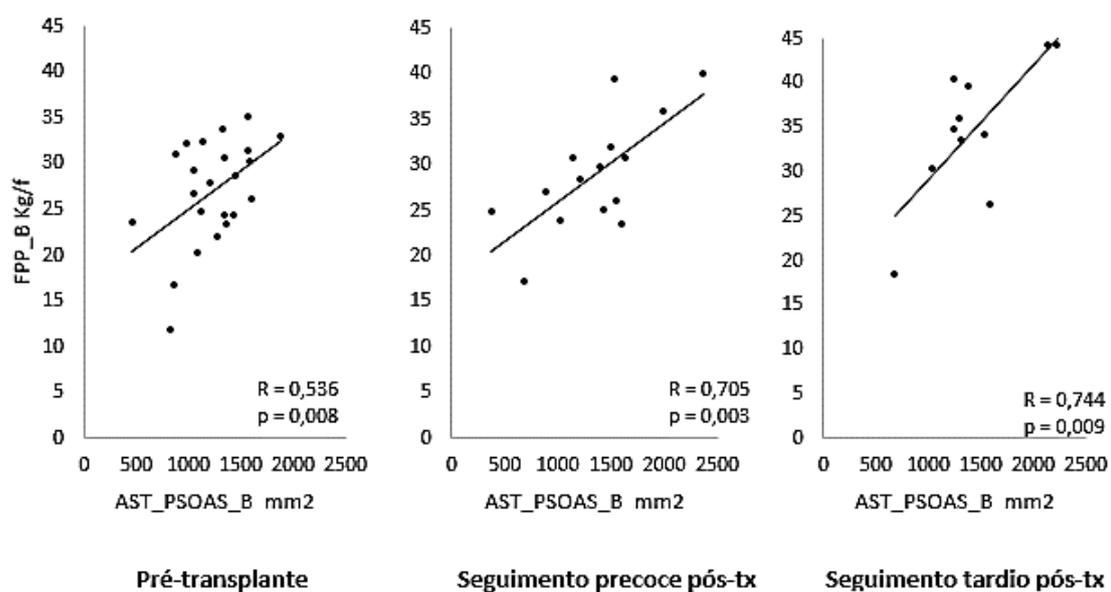
## 5.9 CORRELAÇÃO ENTRE FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA E FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO



**Figura 7 - Correlação entre força muscular periférica e força muscular respiratória no período pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e seguimento tardio pós-transplante cardíaco.** Teste de correlação de Pearson; FPP\_B: força de prensão palmar bilateral; PImax: força muscular inspiratória máxima; PEmax: força muscular inspiratória máxima; Tx: transplante

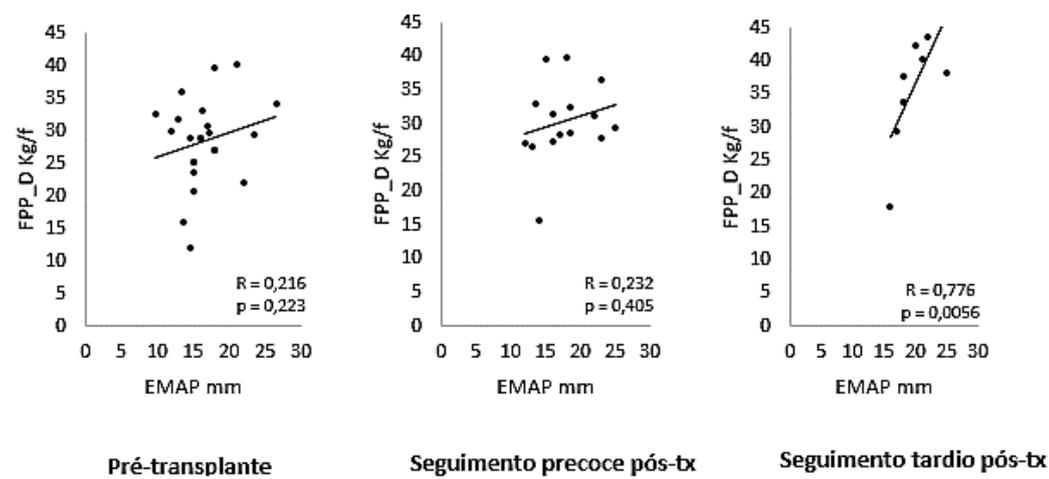
## 5.10 CORRELAÇÃO ENTRE MASSA MUSCULAR E FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Houve correlação entre a AST\_PM e a FPP\_B no pré e pós-transplante cardíaco (Figura 8).



**Figura 8 - Correlação entre massa muscular (AST\_PM\_B) e força muscular periférica (FPP\_B) no pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e no seguimento tardio pós-transplante cardíaco – HM – 2011 a 2015. AST\_PM\_B: área de secção transversal do músculo psoas maior bilateral; FPP\_B: força de prensão palmar bilateral; Tx: transplante; coeficiente de correlação de Pearson ( r ).**

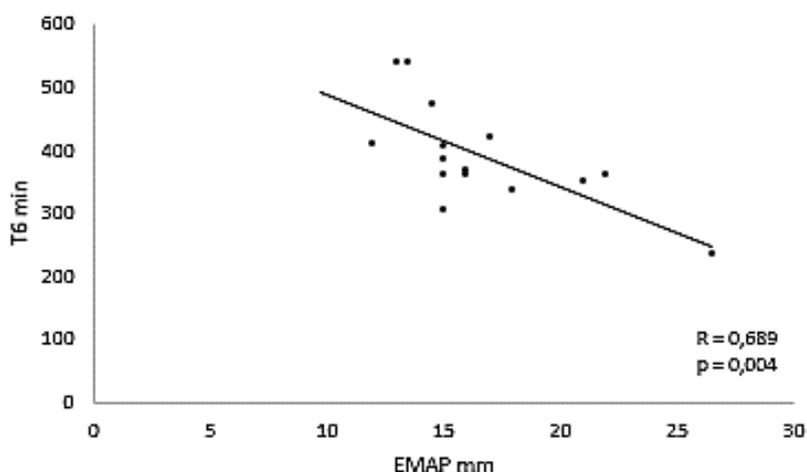
Houve correlação entre a EMAP e a FPP\_D no seguimento tardio pós-transplante cardíaco (Figura 9).



**Figura 9 - Correlação entre massa muscular (EMAP) e força muscular periférica (FPP\_D) no pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e no seguimento tardio pós-transplante cardíaco – HM – 2011 a 2015.** EMAP: espessura do músculo adutor do polegar; FPP\_D: força de preensão palmar da mão dominante; Tx: transplante; coeficiente de correlação de Pearson ( r )

### 5.11 CORRELAÇÃO ENTRE TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS, FORÇA E MASSA MUSCULAR NO PRÉ-TRANSPLANTE CARDÍACO

Houve correção entre o TC6 e a EMAP no pré-transplante cardíaco, no entanto foi negativa (Figura 10).



**Figura 10 - Correlação entre T6 min (TC6), força muscular periférica e massa muscular no pré-transplante cardíaco.** Teste de correlação de Pearson: EMAP: espessura do músculo adutor do polegar T6 min: teste de caminhada de 6 minutos.

## 5.12 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Ao analisarmos a sobrevida após o transplante cardíaco dos 23 pacientes incluídos neste estudo, encontramos uma taxa de sobrevida após 1 ano de transplante cardíaco de 60,9% (Figura 11), ao final do estudo, com um seguimento médio de 2 anos, uma taxa de sobrevida de 47,8% ou seja, 11 pacientes estavam vivos com enxerto cardíaco funcionando (Figura 12).

As causas dos óbitos foram as seguintes: quatro por choque séptico; quatro por parada cardiorrespiratória sem causa especificada; duas por morte súbita; uma por disfunção biventricular; e uma por IC aguda.

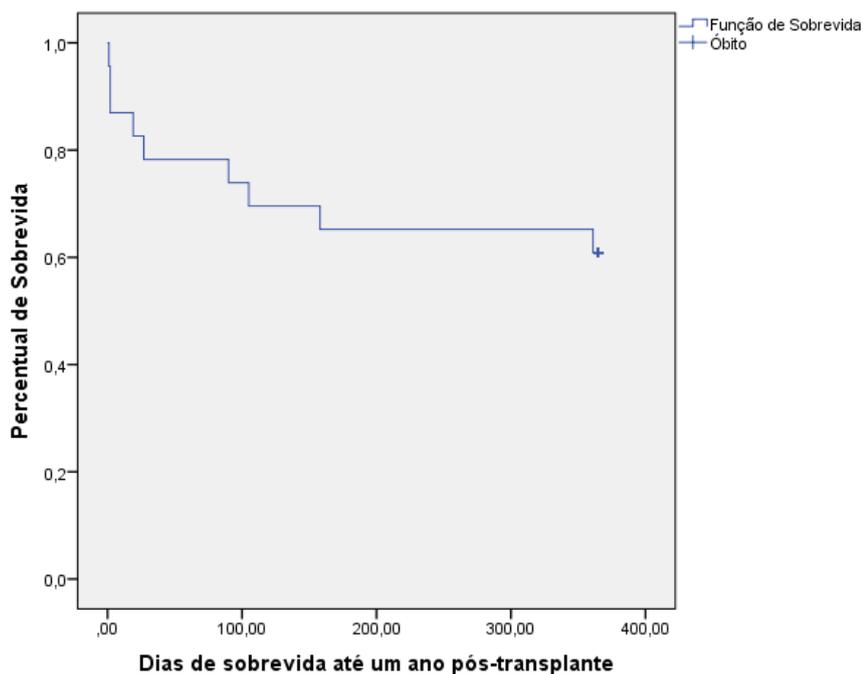
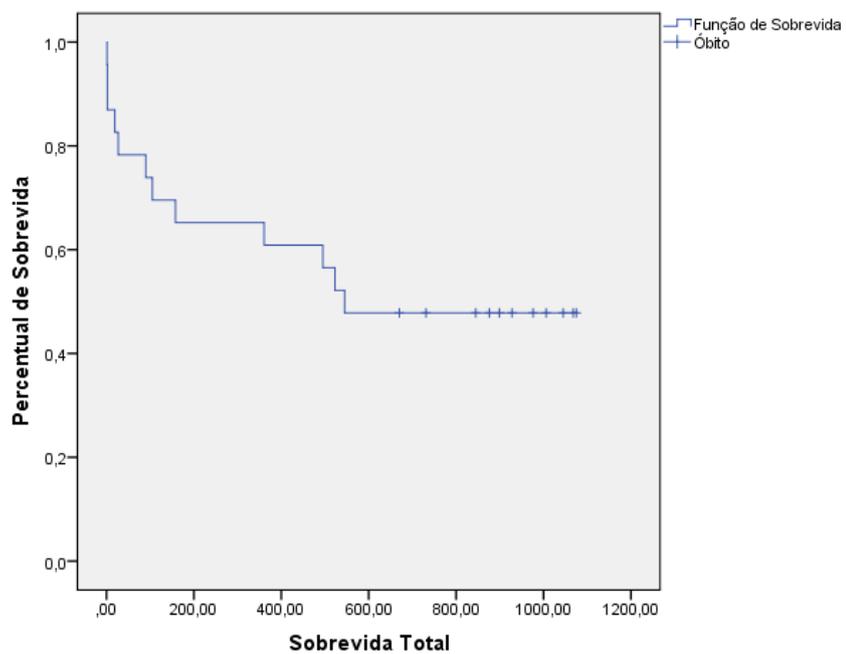


Figura 11 - Análise de sobrevida 1 ano após o transplante cardíaco pelo método Kaplan-Meier.



**Figura 12 - Análise de sobrevivência após 3 anos de seguimento pós-transplante cardíaco pelo método Kaplan-Meier.**

## **6 Discussão**

---

No presente estudo, foram avaliadas a massa e a força muscular em pacientes no pré-transplante cardíaco, no seguimento precoce e tardio pós-transplante cardíaco, para observar como se comportam essas variáveis e compará-las com um Grupo Controle de indivíduos saudáveis.

O principal diferencial deste estudo foi a utilização da TC e do paquímetro de Lange para mensuração de massa muscular esquelética. Na literatura, poucos estudos se utilizaram dessas tecnologias para avaliar a massa muscular em pacientes com ICC, apesar da TC ser considerada padrão-ouro para esse procedimento. Após o início deste estudo, foi publicado um novo consenso, o *Sarcopenia with limited mobility: na international consensus*,<sup>72</sup> que redefiniu sarcopenia. Sarcopenia com mobilidade limitada foi conceituada como a perda de massa muscular numa pessoa cuja velocidade de marcha seja  $\leq 1\text{m/s}$  ou que anda menos de 400 m durante o TC6, e que tem uma massa apendicular magra corrigida pela altura ao quadrado de dois desvios padrão ou mais, abaixo da média de pessoas saudáveis entre 20 e 30 anos de idade, do mesmo grupo étnico.<sup>72</sup>

Não existe uma padronização para o termo 'perda de massa muscular em doenças crônicas. Vários termos são utilizados: atrofia muscular, sarcopenia, miopenia e miopatia. A discussão encontra-se em aberto sobre o termo sarcopenia ser utilizado apenas a idosos saudáveis, ou se pode ser usado em pacientes com doenças crônicas.<sup>67</sup> No presente estudo, vamos adotar o termo 'sarcopenia' para perda de massa muscular esquelética em pacientes com ICC e transplantados cardíacos.

Nesse estudo, detectamos a presença de sarcopenia no pré-transplante cardíaco por meio da análise univariada, pois foram preenchidos os critérios de diminuição de massa muscular, associados com diminuição de força muscular, para a presença de sarcopenia de acordo com o *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis*.

A análise multivariada mostrou uma diminuição da força muscular periférica, diminuição da força muscular inspiratória e diminuição da EMAP em pacientes no período pré-transplante cardíaco, quando comparados com o período pós-transplante cardíaco.

Nos primeiros 6 meses após o transplante cardíaco, os pacientes apresentaram uma rápida recuperação da força muscular inspiratória. Após 6 meses até 3 anos pós-transplante cardíaco os pacientes mostraram uma recuperação tardia da força muscular periférica. A espessura do músculo adutor do polegar aumentou entre o período pré-transplante cardíaco e o seguimento tardio pós-transplante cardíaco, demonstrando uma recuperação tardia da massa muscular após o transplante cardíaco, no entanto permaneceu menor do que no Grupo Controle.

No período pré-transplante cardíaco houve correlação positiva da força muscular periférica com a força muscular inspiratória ( $r = 0,632$ ) e expiratória ( $r = 0,756$ ), ou seja, quanto maior a força muscular periférica, maior a força muscular respiratória. No seguimento precoce pós-transplante, não houve correlação da força muscular inspiratória ( $r = 0,183$ ) e nem da força muscular expiratória ( $r = 0,495$ ). No seguimento tardio pós-transplante cardíaco houve correlação forte ( $r = 0,804$ ) apenas entre a força muscular periférica e a força muscular expiratória.

Ao analisarmos a correlação entre massa muscular (AST\_PM) e a força muscular periférica (FPP) ao longo do pré e pós-transplante cardíaco, encontramos os seguintes resultados: no período pré-transplante cardíaco houve correlação positiva ( $r = 0,536$ ) entre massa muscular (AST\_PM) e a força muscular periférica (FPP-B), ou seja, quanto maior a força muscular periférica, maior a massa muscular; e houve correlação positiva entre massa muscular e a força muscular periférica no seguimento precoce ( $r = 0,705$ ) e no seguimento tardio ( $r = 0,744$ ) pós-transplante cardíaco. No entanto, quando comparamos a massa muscular por meio da EMAP com a força muscular periférica (FPP\_D) só houve correlação positiva ( $r = 0,776$ ) no seguimento tardio pós-transplante cardíaco.

Apesar de não ter sido objetivo deste estudo, foi realizada uma correlação entre massa, força muscular e TC6 em 15 dos 23 pacientes do período pré-transplante cardíaco. Houve correlação apenas com a espessura do músculo adutor do polegar ( $r = -0,689$  e  $p = 0,004$ ) e esta foi negativa; quanto menor a espessura do músculo adutor do polegar, maior a distância percorrida no TC6. Este resultado não teve significado clínico.

Ao compararmos o Grupo de Seguimento Tardio pós-transplante cardíaco com o grupo controle houve diferença estatisticamente significativa em relação às variáveis creatinina sérica, *clearance* de creatinina e EMAP, o que significa que o Grupo de Seguimento Tardio apresentou função renal pior do que o Grupo Controle. A insuficiência renal, do tipo pré-renal, ocorre em pacientes com ICC, devido o baixo débito cardíaco levando a uma diminuição da perfusão renal. Após o transplante cardíaco, com a melhora do débito cardíaco, espera-se que a função renal melhore e volte ao normal. No entanto, após o transplante cardíaco os pacientes recebem medicação imunossupressora nefrotóxica, como os inibidores de calcineurina: ciclosporina e tacrolimus. O uso destes imunossupressores justifica a elevação da creatinina nos pacientes do grupo de seguimento tardio pós-transplante cardíaco quando comparado com o Grupo Controle. A EMAP, apesar de ter melhorado após o transplante cardíaco, ainda permaneceu menor do que o Grupo Controle.

As medidas de massa muscular provavelmente não refletem a gravidade de doenças agudas, mas são indicadores crônicos de saúde em geral.<sup>99</sup> A medida mais comum da área muscular é a AST, usada como indicador de força muscular isométrica máxima.<sup>105</sup> Neste estudo, avaliamos a AST\_PM por meio de TC. Esse músculo foi escolhido por ter a maior AST entre os músculos do tronco. O psoas maior é um músculo suscetível a mudanças em doenças crônicas<sup>99</sup> e o único que liga a coluna lombar aos membros inferiores.<sup>105</sup>

Na análise univariada, a média da AST\_PM foi de  $1.533,12 \pm 436,56 \text{ mm}^2$  nos indivíduos do Grupo Controle e de  $1.238,85 \pm 312,33 \text{ mm}^2$  nos pacientes do período pré-transplante cardíaco, sendo estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) e mostrando uma diminuição da massa muscular nesses pacientes. Esses valores foram inferiores aos encontrados no estudo de Englesbe,<sup>99</sup> que encontrou uma média de  $1.960,9 \pm 706,5 \text{ mm}^2$  em pacientes no perioperatório de transplante de fígado. A medida da AST\_PM é importante, mas é preciso estabelecer um protocolo para a realização dessa mensuração para que os estudos sejam comparáveis. No presente estudo, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal com os joelhos semifletidos, com o objetivo de minimizar a curva lordótica.<sup>104</sup> Seria este o motivo da diferença entre os achados do presente estudo e do estudo de Englesbe?<sup>99</sup> Torna-se então necessária uma

padronização da técnica de mensuração da AST\_PM, porque, caso contrário, haverá um viés de mensuração entre os estudos.

Quando comparamos os três períodos de seguimento dos pacientes, observamos que houve aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) na massa muscular. O maior aumento da massa muscular se deu nos primeiros 6 meses após o transplante cardíaco (11,7%), apesar de os pacientes estarem usando uma média de 15 mg/dia de glicocorticoides. Ao comparar o seguimento tardio pós-transplante cardíaco com o Grupo Controle não houve diferença estatisticamente significativa, ou seja, a massa muscular dos pacientes no seguimento tardio pós-transplante cardíaco teve a mesma AST\_PM que a dos pacientes do Grupo Controle, demonstrando uma recuperação ao longo de 3 anos.

Estudo de Braith *et al.*<sup>106</sup> sobre exercícios de resistência para prevenir a miopatia induzida pelos glicocorticoides em pacientes receptores de transplante cardíaco mediu a massa gorda e a massa magra em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco, e demonstrou que a massa magra diminuiu significativamente 2 meses após o transplante para um valor abaixo do valor basal, tanto nos indivíduos do Grupo Controle que não fizeram treinamento ( $-3,4 \pm 2,1\%$ ) como no grupo que realizou treinamento ( $-4,3 \pm 2,4\%$ ). No entanto, 6 meses de exercício de resistência aumentaram ( $3,9 \pm 2,1\%$ ) a massa magra para níveis que eram maiores que os valores basais no pré-transplante no grupo que realizou treinamento. Em contraste, a massa magra diminuiu ainda mais 6 meses após o transplante ( $-6,9 \pm 4,1\%$ ) no Grupo Controle de pacientes que não realizaram treinamento.

Vários autores citam o estudo de Mancini *et al.*<sup>22</sup> para relatar a presença de atrofia muscular em pacientes com ICC. Ele demonstrou a incidência de atrofia muscular grave em 68% dos pacientes com ICC avaliando a medida de circunferência muscular do braço e do índice creatinina/altura. Sugeriu que essas medições antropométricas do braço poderiam subestimar a atrofia muscular devido à presença de infiltração gordurosa substancial no músculo esquelético detectada por RMN. Em seu estudo, Mancini *et al.*<sup>22</sup> descreveram que a atrofia muscular geralmente esteve associada com sinais de desnutrição grave. Na verdade, a preservação do estoque de gordura e peso no corpo pode

levar à falsa impressão de uma composição corporal normal em pacientes com atrofia muscular. Ao correlacionar massa muscular com capacidade de exercício eles sugeriram que a atrofia muscular contribuiria modestamente para a intolerância ao exercício. Essa descoberta foi limitada pelas técnicas utilizadas para avaliar a massa muscular, pois medidas antropométricas não refletem a área do músculo. Na atualidade, a TC e a RMN são as técnicas consideradas padrão-ouro para medir a massa muscular.

O primeiro estudo<sup>5</sup> sobre a prevalência e o impacto clínico da perda de massa muscular em pacientes com ICC estável foi realizado em Berlim, e publicado em 2013. Fez parte do grande estudo<sup>6</sup>, o SICA-HF e mostrou a presença de perda de massa muscular em 19,5% dos pacientes, concluindo que a perda de massa muscular é uma comorbidade frequente na IC, estando associada com menor força muscular, capacidade de exercício reduzida e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Schaufelberger *et al.*<sup>16</sup> demonstraram que anormalidades intrínsecas no músculo esquelético encontradas em pacientes no pré-transplante cardíaco permaneceram após 6 e 9 meses de transplante cardíaco, podendo contribuir para uma menor capacidade de exercício e força muscular nesses pacientes. Observaram que, embora a AST do músculo da coxa tenha aumentado tardiamente após o transplante cardíaco, devido à atividade física, a área individual das fibras musculares não aumentou. Assim o aumento da AST do músculo não pode ser explicado pelo aumento da fibra muscular.<sup>16</sup>

Alguns estudos<sup>107-110</sup> têm detectado que mesmo alguns anos após o transplante cardíaco a capacidade de exercício encontra-se reduzida.<sup>111</sup> Perda de massa muscular esquelética, alterações metabólicas nos músculos esqueléticos e lesões microvasculares dos pulmões podem comprometer a capacidade de exercício dos pacientes após o transplante cardíaco.<sup>111</sup> Foi demonstrado, por meio dos estudos citados acima, que os principais fatores limitantes da capacidade de exercício são definidos a níveis periféricos, e que o descondicionamento por si só não parece ser um fator limitante para a capacidade de exercício anos após o transplante.<sup>58</sup>

Uma explicação óbvia para a capacidade de exercício diminuída em pacientes com ICC poderia ser uma redução da perfusão nos músculos

durante o exercício devido à diminuição do débito cardíaco. Isso só é verdadeiro quando envolve um músculo com grande massa muscular. Supõe-se que as adaptações periféricas à ICC, especialmente as alterações musculares esqueléticas intrínsecas, podem, em parte, ser responsáveis pela capacidade de exercício diminuída.<sup>21</sup>

Em indivíduos saudáveis não treinados e em pacientes com IC, o principal fator limitante de exercício é o débito cardíaco, muitas vezes associado a limitações do músculo esquelético. Presume-se que, em pacientes receptores de transplante cardíaco, a capacidade de exercício diminuída ocorre devido a uma combinação de anormalidades fisiológicas centrais e periféricas. Até o momento, não estão esclarecidos completamente os mecanismos subjacentes a essa capacidade subnormal.<sup>58</sup>

O estudo de Carvalho *et al.*<sup>112</sup> avaliaram a capacidade de exercício em pacientes após 1 ano de transplante cardíaco e confrontaram com pacientes que haviam transplantado há 10 anos para comparar o  $VO_{2max}$ , a reserva da frequência cardíaca e a recuperação da frequência cardíaca neste grupo de pacientes. Esses autores demonstraram que não houve diferença entre a capacidade de exercício entre 1 e 10 anos pós-transplante, o que corrobora outros estudos<sup>58,111</sup> cujos resultados demonstraram que a capacidade de exercício encontrava-se reduzida após o transplante.

No presente estudo, além de TC, avaliamos a massa muscular por meio da medida da espessura do músculo adutor do polegar, que é uma medida útil na avaliação de massa muscular.<sup>113</sup> O músculo adutor do polegar foi avaliado, nos estudos a partir dos anos 1980, como um parâmetro antropométrico, por meio da estimulação ulnar, verificando sua contração muscular e a atrofia após imobilização.<sup>113</sup> O trofismo do músculo adutor do polegar pode refletir a atividade laborativa de um indivíduo. A diminuição visível da EMAP durante a desnutrição progride à medida que as atividades diárias dos indivíduos são consideravelmente reduzidas pela apatia induzida pela desnutrição.<sup>83</sup> É provável que a inatividade reduza a EMAP independentemente do catabolismo e da doença de base do paciente. A redução da massa muscular é um parâmetro prognóstico para complicações no pós-operatório, assim como a

perda de função do músculo é um preditor de mortalidade em indivíduos saudáveis.<sup>83</sup>

Na primeira década do século 21, estudos avaliaram a EMAP como uma nova medida antropométrica para avaliação nutricional, primeiramente em indivíduos saudáveis,<sup>84</sup>, em seguida em pacientes clínicos<sup>83</sup> e em cirúrgicos.<sup>85</sup> Concluíram que a EMAP é um importante parâmetro indicador de prognóstico em pacientes clínicos e cirúrgicos.

Nesse estudo, a EMAP foi medida com o objetivo de avaliar se a massa muscular do adutor do polegar estava alterada nesta população e se havia correlação com a FPP\_D. Em pacientes no período pré-transplante cardíaco, foi encontrada uma média da EMAP de  $16,54 \pm 3,81$ mm, valor superior aos resultados demonstrados em estudo que avaliou pacientes com indicação de cirurgia cardíaca valvar,<sup>114</sup> no valor de  $9,54 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ mm}$ , e mais próximo de estudo<sup>115</sup> recentemente realizado em pacientes submetidos a cirurgia cardiovascular cuja média encontrada da EMAP foi  $14,14 \pm 5,22 \text{ mm}$ . No estudo de Oliveira *et al.*,<sup>86</sup> realizado em pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise, o valor encontrado da EMAP foi  $11,85 \pm 1,62 \text{ mm}$  também inferior ao encontrado em nosso estudo.

No Grupo Controle, os valores de EMAP encontrados foram de  $23,86 \pm 4,5 \text{ mm}$  em ambos os sexos, semelhantes ao estudo de Gonzalez *et al.*,<sup>113</sup> o qual avaliou a EMAP em 300 indivíduos numa população saudável, cujos valores médios foram  $22,9 \pm 5 \text{ mm}$  em ambos os sexos, sendo  $26,1 \pm 4,4 \text{ mm}$  em homens e  $19,8 \pm 3,3 \text{ mm}$  em mulheres.

Talvez, no presente estudo, o resultado mais elevado da EMAP em relação a outros dados da literatura possa refletir o estado nutricional dos pacientes que apresentavam um IMC em média de  $25,1 \text{ kg/m}^2$ , não correspondendo a um quadro de desnutrição e caquexia, mas de sobrepeso, segundo a Organização Mundial da Saúde. Vários bancos de dados de ICC<sup>61,62</sup> e outras doenças cardiovasculares,<sup>63,64</sup> têm demonstrado o chamado 'paradoxo da obesidade', ou seja, pacientes portadores de ICC com IMC maior podem ter resultados melhores, em termos de diminuição do risco de morte e hospitalização, em comparação com aqueles com IMC 'normal'.

A FPP é reconhecida como indicador de potência e força muscular do corpo como um todo.<sup>88</sup> Neste estudo, a FPP foi avaliada por meio do dinamômetro Jamar®, calculando a média entre três medidas. Vários estudos<sup>116-118</sup> demonstraram que a média de três tentativas é a melhor forma para descrevê-la. Os valores médios encontrados para as medidas de FPP\_B em pacientes no período pré-transplante cardíaco foi de  $28,3 \pm 5,3$  kg/f e de  $38,2 \pm 10,5$  kg/f no Grupo Controle, mostrando uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre os grupos, ou seja, uma diminuição da força muscular periférica no Grupo Pré-Transplante Cardíaco. Tais dados do Grupo Controle estão em concordância com estudos<sup>119,120</sup> realizados na população brasileira para avaliar valores da FPP em sujeitos normais.

Ao compararmos os três períodos de seguimento dos pacientes, a FPP\_B foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A FPP\_B aumentou 10,5% no seguimento precoce e 15% no seguimento tardio pós-transplante cardíaco. Ao compararmos os pacientes no seguimento tardio pós-transplante cardíaco com o Grupo Controle os valores da FPP\_B não foram estatisticamente significantes. Isso mostra que a FPP\_B aumentou em relação ao pré-transplante, chegando aos mesmos valores de indivíduos normais pareados para idade e gênero. Esses resultados são contrários aos de estudos<sup>16,121,122</sup> que demonstraram uma função muscular esquelética prejudicada após anos de transplante cardíaco.

Os resultados da FPP mostraram que o lado da mão dominante obteve maiores valores de força de preensão do que o lado da mão não dominante, o que está de acordo com outros autores.<sup>119,120,123</sup> Entretanto, esses resultados devem ser utilizados com cautela na elaboração de delineamentos metodológicos de intervenção clínica ou de pesquisa, visto que as diferenças encontradas entre a FPP da mão dominante e da não dominante foram pequenas.<sup>88</sup>

Alguns autores<sup>124,125</sup> têm identificado a força muscular como um índice de fator de risco cardiovascular a longo prazo e de mortalidade.<sup>126</sup> Estudo coorte,<sup>127</sup> cujo objetivo foi avaliar a composição corporal e o envelhecimento na saúde, mostrou que a força muscular diminuída foi associada com aumento de todas as causas de mortalidade, mas massa muscular reduzida, medida por

meio de TC e AXDE, não foi fortemente relatado para mortalidade. Além disso, o estudo<sup>127</sup> validou o uso da FPP por meio do dinamômetro, em oposição à força das pernas, o que permite isolar um grupo específico, mas é difícil de se medir.

A força muscular respiratória, representada no presente estudo pela P<sub>lmax</sub> e P<sub>E</sub><sub>max</sub>, foi medida por meio do manovacuômetro. Os valores médios da P<sub>lmax</sub> e P<sub>E</sub><sub>max</sub> em pacientes no pré-transplante cardíaco foram  $60,2 \pm 29,8$  cmH<sub>2</sub>O e  $75,2 \pm 33,4$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente, enquanto no Grupo Controle, a P<sub>lmax</sub> foi  $94,8 \pm 29,1$  cmH<sub>2</sub>O e a P<sub>E</sub><sub>max</sub> foi  $102,17 \pm 28,3$  cmH<sub>2</sub>O. A análise dos resultados de força muscular respiratória foi constatada tanto pela diminuição da P<sub>lmax</sub>, como da P<sub>E</sub><sub>max</sub> em pacientes no pré-transplante. Houve diferença estatisticamente significativa em comparação ao Grupo Controle. Ao longo do seguimento pós-transplante cardíaco, especificamente no seguimento precoce, a P<sub>lmax</sub> aumentou 43,5% em relação ao período pré-transplante cardíaco, mostrando uma recuperação precoce importante da força muscular inspiratória após o transplante cardíaco.

Cahalin *et al.*<sup>50</sup> analisaram a força muscular respiratória em pacientes no pré-transplante cardíaco em um estudo piloto, cujo objetivo foi observar os efeitos do treinamento muscular respiratório nessa população. Encontraram valores médios de P<sub>lmax</sub> em torno de  $51 \pm 21$  cmH<sub>2</sub>O e P<sub>E</sub><sub>max</sub> de  $85 \pm 22$  cmH<sub>2</sub>O valores muito próximos aos encontrados em nosso estudo.

No estudo de Coronel *et al.*,<sup>128</sup> o qual avaliou pacientes no pré-transplante cardíaco, os valores médios da P<sub>lmax</sub> e P<sub>E</sub><sub>max</sub> foram  $88,85 \pm 29,28$  cmH<sub>2</sub>O e  $122,7 \pm 42,02$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. Os valores mencionados da P<sub>lmax</sub> são superiores aos encontrados em nosso estudo, provavelmente porque nossas medidas foram realizadas a partir da CRF, pois, nesse nível, existe a vantagem de não haver interferências do recolhimento elástico do sistema respiratório.<sup>129</sup>

Segundo Meyer *et al.*<sup>130</sup> pacientes com ICC têm diminuição significativa da P<sub>lmax</sub>, o que pode ser em consequência da massa muscular reduzida. Esse fato pode desencadear alterações na densidade dos capilares e na atividade das enzimas oxidativas, podendo ser o principal fator da atrofia no diafragma.<sup>47</sup> A redução da P<sub>lmax</sub> está associada a pior prognóstico nestes pacientes.<sup>130</sup>

Estudo de Carvalho *et al.*<sup>131</sup> avaliou a força dos músculos respiratórios em pacientes na lista de espera para transplante de fígado. Os valores médios de P<sub>I</sub>max e P<sub>E</sub>max encontrados foram  $75,5 \pm 33,8$  cmH<sub>2</sub>O e  $84,4 \pm 33,1$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. Demonstrou que os pacientes que morreram enquanto esperavam o transplante de fígado tinham uma P<sub>I</sub>max mais baixa estatisticamente significativa. Concluiu que a P<sub>I</sub>max pode ser considerada um preditor de mortalidade, ou seja, quanto mais baixa, maior a mortalidade.

O conhecimento do comportamento da massa e da força muscular em pacientes ao longo do período pré e pós-transplante é importante para definir metas de reabilitação. O fisioterapeuta deve programar exercícios específicos para restaurar a disfunção muscular presente nessa população, devido ao longo período de descondicionamento e a anormalidades intrínsecas da musculatura esquelética durante a ICC.<sup>9</sup>

O treinamento muscular inspiratório é considerado uma intervenção eficaz, que atenua a fraqueza muscular inspiratória<sup>42</sup> e que vem sendo a melhor alternativa terapêutica para melhorar a força muscular respiratória em pacientes com ICC, desde que foi proposto por Mancini *et al.*<sup>132</sup> Eles demonstraram que o treinamento muscular pode ser um tratamento seguro e eficaz, melhorando a dispneia durante as atividades da vida diária, mas não durante a atividade física. A fadiga muscular e a dispneia aos esforços podem resultar de anormalidades na função do músculo esquelético.<sup>132</sup>

Apesar de sua subutilização na prática clínica, o treinamento muscular inspiratório pode melhorar o manejo de pacientes com ICC que apresentam fraqueza muscular inspiratória;<sup>42</sup> daí a necessidade de se incluir a avaliação muscular inspiratória para selecionar pacientes com ICC que irão se beneficiar do treinamento muscular inspiratório.

## 6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo tem uma amostra com um número pequeno de pacientes, pois foi realizado com uma amostra de conveniência, em pacientes com risco elevado de mortalidade. No entanto representa a experiência de um

centro de referência em transplantes cardíacos do Nordeste do Brasil, onde o poder da amostra foi de 75%.

A dificuldade em estudar esta população de pacientes em estágio final de IC e transplantados cardíacos esteve no fato de os pacientes apresentarem mortalidade elevada. Portanto, esta foi uma amostra de pacientes sobreviventes. Foram incluídos 23 pacientes e, ao final de 3 anos, 11 pacientes estavam vivos com o enxerto funcionante. As perdas de seguimento por óbitos durante o estudo reduziu o número de pacientes da amostra.

Inicialmente, não era objetivo do estudo avaliar a capacidade funcional dos pacientes por meio de teste cardiopulmonar. Essa avaliação poderia ter fornecido dados adicionais da função muscular dos pacientes. Conseguimos obter de forma retrospectiva, em prontuários, o resultado de 15 TC6, dos 23 pacientes do pré-transplante cardíaco. Fizemos uma análise da capacidade funcional que não representa a totalidade dos pacientes do estudo.

As perdas de seguimento por óbitos durante o estudo reduziu o número de pacientes da amostra.

Se tivéssemos incluído na metodologia do estudo o exame de biópsia muscular poderíamos ter dados adicionais sobre anormalidades intrínsecas da musculatura esquelética dessa população.

As etiologias dos pacientes com ICC foram heterogêneas e devido o tamanho pequeno da amostra não foi possível fazer associações com esta variável.

## **6.2 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Os resultados demonstraram que os pacientes no período pré-transplante cardíaco apresentaram diminuição da força muscular periférica e, após o transplante cardíaco, houve uma recuperação tardia dessa força muscular. Vale ressaltar que os pacientes não foram submetidos a nenhum programa de reabilitação cardíaca após o transplante cardíaco. Portanto, faz-se necessário que eles tenham indicação de fisioterapia tanto no pré, como no pós-

transplante cardíaco, para recuperarem o mais precocemente possível a força muscular e melhorarem a qualidade de vida.

É importante que se tenha na prática clínica um protocolo de avaliação da força muscular periférica e respiratória no período pré-transplante cardíaco, para que seja feita uma intervenção fisioterapêutica precoce nesses pacientes, pois alguns estudos têm demonstrado que tanto a força muscular periférica quanto a respiratória são consideradas preditoras de mortalidade em pacientes com ICC.

Os pacientes precisam ter conhecimento de seu desempenho muscular para serem encorajados a participar de programas de reabilitação cardíaca e atividade física contínua. Muitos dos pacientes moram distante do centro transplantador, o que dificulta a realização do tratamento contínuo.

Este estudo foi prospectivo e utilizou como diferencial a técnica da TC para medir a massa muscular, considerada padrão-ouro para essa medição, mas pouco utilizada pelos pesquisadores dada a dificuldade em realizá-la.

O poder da amostra de 75% foi satisfatório, visto que o tamanho amostral não era grande. O recomendado na literatura de bioestatística é de um poder de pelo menos 80%.

A existência de um Grupo Controle permitiu comparações de dados escassos na literatura.

Por meio deste estudo, forneceremos dados locais para o serviço de transplante cardíaco do HM direcionar novas pesquisas e intervenções. Atualmente, durante o período do estudo, foi criado o serviço de reabilitação cardíaca, que não existia anteriormente.

Este estudo forneceu dados de sobrevivência, por meio do método de Kaplan-Meier, que permite analisar pacientes com períodos de seguimentos diferentes. Forneceu também dados de análise multivariada, o que evita fatores confundidores e/ou achados apenas ao acaso.

## **7 Conclusão**

---

Os achados demonstraram haver sarcopenia em pacientes no pré-transplante cardíaco, visto que houve diminuição da massa muscular, da força muscular periférica e respiratória confirmando a presença de dois critérios, requisito para fazer o diagnóstico de sarcopenia.

O transplante cardíaco proporcionou aumento da força muscular respiratória, da força muscular periférica, da espessura do músculo adutor do polegar e aumento da massa muscular do psoas.

## **8 Anexo**

---

## **8.1 ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa chamado “AVALIAÇÃO DA MASSA E FORÇA MUSCULAR EM PACIENTES NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO”.

A seguir, vamos esclarecer para o(a) senhor(a), em forma de perguntas e respostas, as dúvidas mais frequentes que possam surgir. Após tomar conhecimento de todas as etapas do estudo e, não havendo mais dúvidas, o(a) senhor(a) ou o seu representante legal poderá decidir se quer ou não participar desta pesquisa clínica.

1. O que é um projeto de pesquisa?

R. É um estudo feito e orientado por um profissional de nível superior que pretende conhecer melhor um determinado assunto.

2. O que pretende estudar este projeto de pesquisa para o qual estou sendo convidado(a)?

R.1 O pesquisador quer conhecer melhor sobre os músculos do seu corpo que podem ficar fracos com a sua doença.

R.2 Para o grupo pós-transplante: o pesquisador quer saber se após o transplante os músculos do seu corpo estão mais fortes.

R.3 Para o grupo controle: o pesquisador pretende estudar a força muscular do seu corpo para comparar com os pacientes que estão na lista de espera para transplante cardíaco.

3. Quem são os profissionais responsáveis por este projeto de pesquisa?

R. Este projeto faz parte de um programa de Doutorado Interinstitucional chamado DINTER, no qual estão juntas várias instituições de ensino como a Universidade de São Paulo (USP), a Universidade Estadual do Ceará (UECE) e a Universidade Federal do Ceará (UFC), por meio de seus hospitais, o INCOR, o Hospital de Messejana e o Hospital das Clínicas.

A pesquisadora principal é a fisioterapeuta Lenise Castelo Branco Camurça Fernandes e ela tem como orientador o Dr. Fernando Bacal, médico do INCOR, e como colaborador o Dr. Ítalo Martins de Oliveira, chefe do Setor de Pesquisa do Hospital de Messejana.

4. Quem vai financiar este estudo? Tenho que pagar algum valor para participar deste projeto?

R. Por ser um projeto de doutorado, será solicitado um financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Não. O(a) senhor(a) não terá que pagar nada. As avaliações serão feitas durante sua vinda ao hospital para as consultas de rotina.

5. Por que estou sendo convidado(a) para este estudo clínico?

R.1 Porque o(a) senhor(a) é portador(a) de uma doença do coração que necessita de transplante de coração como tratamento.

R.2 Porque o(a) senhor(a) foi transplantado(a) e queremos saber como o senhor(a) está após o transplante em comparação com os pacientes que ainda vão transplantar.

R.3 Porque o(a) senhor(a) fará parte de um grupo controle que será comparado com pacientes que têm doença no coração e que necessitam de transplante de coração.

6. Este estudo irá interferir no meu tratamento?

R. Não. O pesquisador não irá interferir em nenhuma etapa do seu tratamento, apenas irá avaliar a força dos seus músculos. As avaliações serão feitas antes do transplante e 6 e 18 meses após o transplante.

7. Eu sou obrigado(a) a participar deste projeto?

R. Não. Isto é apenas um convite. E, se o(a) senhor(a) aceitar em participar e depois desistir e quiser sair do projeto, pode fazê-lo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento, apesar de sua presença ser importante para esta pesquisa.

8. Como será minha participação nesta pesquisa? Farei algum exame perigoso? Corrirei algum risco em participar desta pesquisa?

R. Sua participação será por meio de avaliações durante suas consultas de rotina ao hospital, onde a pesquisadora irá medir a força dos seus músculos da respiração e dos músculos das suas mãos com aparelhos específicos para isso: durante as medidas dos músculos da respiração o(a) senhor(a) ficará sentado em uma cadeira e será orientado a fazer respirações por meio de um aparelho; durante as medidas dos músculos das mãos, o(a) senhor(a) ficará também sentado em uma cadeira e apertará um aparelho na sua mão; a coleta de sangue que o(a) senhor(a) fará antes e após o transplante é uma rotina que faz parte do seu tratamento. Também o(a) senhor(a) fará o exame de tomografia computadorizada na bacia para medir a espessura do seu músculo. Quanto a algum risco, praticamente o(a) senhor(a) não sofrerá nenhum.

9. Qual o benefício da pesquisa?

R. Como é frequente o aparecimento de fraqueza nos músculos do corpo de quem tem sua doença, queremos saber se, após o transplante, esta fraqueza muscular desaparece. O conhecimento dos fatores relacionados a esse problema nos ajudará a encontrar medidas que possam melhorar a sua ocorrência.

10. A quem devo me dirigir se tiver alguma dúvida em qualquer momento sobre esta pesquisa?

R. O(a) senhor(a) poderá entrar em contato com a pesquisadora Lenise Castelo Branco Camurça Fernandes, nos telefones (85) 999815462/988406438, ou por meio do e-mail [lenisefernandes@gmail.com](mailto:lenisefernandes@gmail.com), ou ainda com a Coordenação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana, no seguinte endereço: Av. Frei Cirilo 3480 – Cajazeiras; Telefone 3101-7845.

Todo o material coletado só será utilizado para esta pesquisa. O(a) senhor(a) poderá ver os dados e os resultados parciais a qualquer momento se quiser. O seu nome será mantido em segredo. Esta pesquisa será publicada quer sejam os resultados favoráveis ou não. Caso estes dados venham a ser

utilizados em outra pesquisa, o(a) senhor(a) será novamente contatado para nos fornecer uma nova autorização.

### **Termo de Consentimento Pós-Esclarecimento**

Ficou claro para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

Para casos de pacientes analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência visual ou auditiva:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Assinatura da testemunha

## 8.2 ANEXO B - FICHA CLÍNICA DO PACIENTE

Nº Prontuário: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do participante: \_\_\_\_\_

DN: \_\_/\_\_/\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Diagnóstico pré-transplante: \_\_\_\_\_

Tempo de ICC: \_\_\_\_\_ CF: I ( ); II ( ); III ( ); IV ( )

Teste da caminhada: \_\_\_\_\_

Ecocardiograma \_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_

Data de inclusão na lista: \_\_/\_\_/\_\_ Data do transplante: \_\_/\_\_/\_\_

Alta hospitalar: \_\_/\_\_/\_\_ Óbito: \_\_/\_\_/\_\_

Dados Pós-transplante

HAS: ( ) Sim; ( ) Não; Valores: \_\_\_\_\_

Se sim, medicações e dosagens: \_\_\_\_\_

Infecção por CMV: ( ) Sim ( ) Não; Tratamento: \_\_\_\_\_

Rejeição: ( ) Sim ( ) Não; Grau: \_\_\_\_\_

Esquema de imunossupressão:

Corticoides ( ) Micofenolato sódico/mofetil ( ) Ciclosporina ( ) Tacrolimus

( ) Sirolimus ( ) Everolimus

OBS: \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---



---



---

## Exames Pré e Pós Transplante

### Exames laboratoriais

	Data __/__/__	Data __/__/__	Data __/__/__	Data __/__/__
Creatinina				
Clarence de creatinina				

### Resultados das tomografias

Tomografia computadorizada	Data __/__/__	Data __/__/__	Data __/__/__
Psoas direito			
Psoas esquerdo			
Média			

**Mensurações da espessura do músculo adutor do polegar, das pressões respiratórias máximas e da força de preensão palmar.**

### Medidas da espessura do músculo adutor do polegar

Mão dominante	Data	1ª aferição	2ª aferição	Média	Peso	Altura
1ª avaliação						
2ª avaliação						
3ª avaliação						
4ª avaliação						
5ª avaliação						

### Medidas da PI Max

PI Max	Data	1ª aferição	2ª aferição	3ª aferição	Aferição final
1ª avaliação					
2ª avaliação					
3ª avaliação					
4ª avaliação					
5ª avaliação					

### Medidas da PE Max

PE Max	Data	1ª aferição	2ª aferição	3ª aferição	Aferição final
1ª avaliação					
2ª avaliação					
3ª avaliação					
4ª avaliação					
5ª avaliação					

### Medidas da força de preensão palmar

MÃO D	Data	1ª aferição	2ª aferição	3ª aferição	Aferição final
1ª avaliação					
2ª avaliação					
3ª avaliação					
4ª avaliação					
5ª avaliação					

MÃO E	Data	1ª aferição	2ª aferição	3ª aferição	Aferição final
1ª avaliação					
2ª avaliação					
3ª avaliação					
4ª avaliação					
5ª avaliação					

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 8.3 ANEXO C – APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE MESSEJANA



HOSPITAL DE MESSEJANA  
CARLOS ALBERTO STUDART GOMES



GOVERNO DO  
ESTADO DO CEARÁ

Secretaria de Saúde

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP-HM

Av. Frei Cirilo, 3480  
60864190 – Fortaleza-CE  
085-31017845 – E-mail: cep.hm@hm.ce.gov.br

**Parecer:** CEP 823/11

**Título:** Avaliação da estrutura e força muscular periférica e respiratória em pacientes na lista de espera para transplante cardíaco

**Responsável:** Lenise Castelo Branco Camurça Fernandes

Trata-se de um protocolo de pesquisa prospectivo, longitudinal tipo coorte, através deste estudo, a pesquisadora pretende estudar a estrutura e força muscular periférica e respiratória em pacientes na lista de espera para transplante cardíaco e após o transplante cardíaco. A amostra será composta por 30 pacientes, cálculo estimado pela média de transplantes cardíacos realizados nos últimos dois anos no Hospital de Messejana. As variáveis do estudo são: a medida da força muscular respiratória; da força muscular periférica; da espessura do adutor do polegar; média bilateral da área transversal do músculo iliopsoas, dosagem dos níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo, creatinina.

Após a realização do transplante cardíaco esses pacientes serão acompanhados nas consultas de rotina do ambulatório do pós-transplante, prospectivamente a cada 6 meses até um ano após o transplante. Alguns itens importantes para a sua aprovação ética ficaram pendentes na reunião anterior.

Considerando que o pesquisador esclareceu as pendências e acatou as recomendações sugeridas, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, de acordo com as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução Nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, resolveu: **APROVAR** o referido protocolo de pesquisa na reunião na reunião do dia 16 de maio 2011.

Outrossim, gostaríamos de lembrar que:



**HOSPITAL DE MESSEJANA**  
CARLOS ALBERTO STUART GOMES



**GOVERNO DO  
ESTADO DO CEARÁ**

Secretaria de Saúde

1. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo
  
2. ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
3. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP/HM, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
4. O CEP/HM deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
5. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP/HM de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
6. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP/HM ao término do estudo.

Fortaleza, 16 de maio de 2011

Maria do Socorro Quintino Farias

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HM

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da estrutura e força muscular periférica e respiratória em pacientes na lista de espera para transplante cardíaco.

**Pesquisador:** LENISE CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 21996213.9.3001.0068

**Instituição Proponente:** Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 604.284-0

**Data da Relatoria:** 22/01/2014

#### **Apresentação do Projeto:**

claro e objetivo

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Estudar a relação entre níveis séricos de vitamina D, massa e força muscular em pacientes na lista de espera para transplante cardíaco. Avaliar a massa muscular do psoas e correlacionar com força muscular periférica e níveis séricos de vitamina D na população do estudo; Verificar se existe associação entre força muscular periférica e respiratória com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (calcidiol, 25OH) na população do estudo; Avaliar parâmetros nutricionais e correlacionar com força muscular periférica; Comparar as variáveis do estudo: força muscular, massa muscular, níveis séricos de vitamina D e estado nutricional no pré e pós transplante cardíaco com um grupo controle de indivíduos normais sem doença cardíaca.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora os pacientes poderão aumentar o cansaço durante a medição das medidas de força muscular periférica e respiratória, sendo necessário esperar um tempo de repouso maior entre as medições.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 513.603

Benefícios: de acordo com os resultados a serem encontrados poderá se optar por um melhor tratamento de suporte nutricional e reabilitação neste grupo de pacientes

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo de relevância e contribuição sobre o assunto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Anexado carta endereçada à comissão científica do Incor, porém não há a assinatura do departamento ;  
Anexado ficha de cadastro de protocolo de pesquisa - CEP-USP, que não está assinado pelo departamento;  
TCLE está em forma de perguntas e respostas e em caso de dúvidas, não há nenhum telefone de contato em São Paulo;

**Recomendações:**

Atender as recomendações para o andamento da pesquisa

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Colocar telefone de contato de São Paulo

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 22 de Janeiro de 2014

---

Assinador por:  
Luiz Eugênio Garcez Leme  
(Coordenador)

## **9 Referências Bibliográficas**

---

1. Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LA, Réa-Neto Á, et al. [II Brazilian Guidelines on Acute Cardiac Insufficiency]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 Suppl 3):2-65. Portuguese.
2. Santos FJR. Força muscular respiratória: Estudo na insuficiência cardíaca. Tese [dissertação]. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2002.
3. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):2021-31.
4. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1033-47.
5. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013;34(7):512-9.
6. von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J, et al. Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):187-94.
7. Kato A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol.* 2013;9(6):767-70.
8. Bacal F, Souza Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2010:e16-e76.

9. Kawauchi TS, Almeida PO, Lucy KR, Bocchi EA, Feltrim MI, Nozawa E. Randomized and comparative study between two intra-hospital exercise programs for heart transplant patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(3):338-46.
10. Umeda IK. Manual de Fisioterapia na reabilitação cardiovascular. 2ª ed. Barueri,SP; Manole; 2014.
11. Squires RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53(6):429-36.
12. Guimarães GV, d'Avila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N, Bocchi EA. Reabilitação física no transplante de coração. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(5):408-11.
13. Guimarães G, Pascoalino L, Carvalho V, Tavares A, Bocchi E. Physical rehabilitation. In: Moffatt-Bruce S, editor. *Cardiac transplantation 2012*.
14. Guimarães GV, Bacal F, Bocchi EA. Reabilitação e condicionamento físico após transplante cardíaco. *Rev Bras Med Esporte*. 1999;5(4):144-6.
15. Fiorelli AI, Coelho GHB, Oliveira Junior, AS O. Insuficiência cardíaca e transplante cardíaco. *Rev Med (São Paulo)*. 2008;87(2):105-20.
16. Schaufelberger M, Eriksson BO, Lönn L, Rundqvist B, Sunnerhagen KS, Swedberg K. Skeletal muscle characteristics, muscle strength and thigh muscle area in patients before and after cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(1):59-67.
17. Stratton JR, Kemp GJ, Daly RC, Yacoub M, Rajagopalan B. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(4):1624-31.
18. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1092-102.

19. Bueno Jr. CR. Relevância e tratamento das lesões das lesões características da insuficiência cardíaca na musculatura esquelética. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009;42(4):437-50.
20. Andersen K, Jonsdottir S, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. [The effect of physical training in chronic heart failure]. *Laeknabladid*. 2006;92(11):759-64. Icelandic.
21. Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK, Sjaastad I, Sejersted OM. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):421-36.
22. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85(4):1364-73.
23. Coats AJ. The "muscle hypothesis" of chronic heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(11):2255-62.
24. Buller NP, Jones D, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1991;65(1):20-4.
25. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol*. 1984;53(9):1308-15.
26. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation*. 1988;78(2):320-6.
27. von Haehling S, Steinbeck L, Doehner W, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in heart failure: An overview. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2257-65.

28. Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cel* 2005;37(10):1938-47.
29. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1988;18(2):187-95. Erratum in: *Int J Cardiol* 1988;20(1):161; *Int J Cardiol* 1988;19(3):396.
30. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to <sup>31</sup>P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1989;80(5):1338-46.
31. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation.* 1990;518-27.
32. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation.* 1992;85(5):1751-9.
33. Stassijns G, Lysens R, Decramer M. Peripheral and respiratory muscles in chronic heart failure. *Eur Respir J.*1996;9(10):2161-7.
34. Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail.* 2008;13(1):21-37.
35. Yamada AK, Voltarelli VA, Voltarelli FA. Músculo esquelético, insuficiência cardíaca crônica eo papel do exercício; Skeletal muscle, chronic heart failure and the role of the exercise. *Motriz Rev Educ F.* 2009;15(3):677-86.
36. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Evidence of reduced respiratory muscle endurance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(4):972-81.

37. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(2):95-101.
38. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2012;16(4):261-7.
39. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *World J Transplant.* 2008;51(17):1663-71.
40. Romer LM, Lovering AT, Haverkamp HC, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. *J Physiol.* 2006;571(Pt 2):425-39.
41. Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Comportamento do ergorreflexo na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):171-8.
42. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, Britto RR, Reid WD. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(7):1398-407.
43. Verissimo P, Timenetsky KT, Casalasco TJA, Gonçalves LHR, Yang ASY, Eid RC. High prevalence of respiratory muscle weakness in hospitalized acute heart failure elderly patients. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118218.
44. Habedank D, Meyer FJ, Hetzer R, Anker SD, Ewert R. Relation of respiratory muscle strength, cachexia and survival in severe chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia* 2013;4(4):277-85.

45. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;171(1):31.
46. Daganou M, Dimopoulou I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1999;81(6):618-20.
47. Forgiarini Junior LA, Rubleski A, Garcia D, Tieppo J, Vercelino R, Dal Bosco A, et al. Avaliação da força muscular respiratória e da função pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(1):36-41.
48. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest.* 1990;98(5):1091-4.
49. Bastos TAB, Melo VAd, Silveira FS, Guerra DR. Influência da força muscular respiratória na evolução de pacientes com insuficiência cardíaca após cirurgia cardíaca. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):355-63.
50. Cahalin LP, Semigran MJ, Dec GW. Inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure awaiting cardiac transplantation: results of a pilot clinical trial. *Phys Ther.* 1997;77(8):830-8.
51. Cipriano Jr G, Yuri D, Bernardelli GF, Mair V, Buffolo E, Branco JNR. Avaliação da segurança do teste de caminhada dos 6 minutos em pacientes no pré-transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(4):312-9.
52. Neves CD, Lacerda AC, Lage VK, Lima LP, Fonseca SF, de Avelar NC, et al. Cardiorespiratory Responses and Prediction of Peak Oxygen Uptake during the Shuttle Walking Test in Healthy Sedentary Adult Men. *PLoS One.* 2015;10(2):0117563.

53. Carvalho VO, Pascoalino LN, Bocchi EA, Ferreira SA, Guimaraes GV. Heart rate dynamics in heart transplantation patients during a treadmill cardiopulmonary exercise test: a pilot study. *Cardiol J*. 2009;16(3):254-8.
54. Toste A, Soares RM, Feliciano J, Andreozzi V, Silva S, Alves S, et al. Combining ventilatory efficiency and peak oxygen consumption in the prognostic assessment of patients with chronic heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(9):1305-20.
55. Rubim VSM, Drumond Neto C, Romeo JLM, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):120-5.
56. Oliveira Jr. MT, Guimarães GV, Barretto ACP. Teste de 6 minutos em insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67(6):373-4.
57. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270(14):1702-7.
58. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant*. 2013;3(4):78-90.
59. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
60. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050-3.
61. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail*. 2003;9(1):29-35.

62. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789-95.
63. Oreopoulos A, Padwal R, McAlister FA, Ezekowitz J, Sharma AM, Kalantar-Zadeh K, et al. Association between obesity and health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(9):1434-41.
64. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med*. 2010;123(7):646-51.
65. Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, Bambace C, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13(1):58-67.
66. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1712-7.
67. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
68. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(1):1-3.
69. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):708-12.
70. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):95-109.

71. Cruz-Jentoft A J, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
72. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-9.
73. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013;6(1):25-39.
74. Machado J, Krinski K, Elsangedy HM, Cieslak F, Lopes G, Gomes ARS. Vias de sinalização intracelular na atrofia muscular e no treinamento resistido. *Fisioter Mov*. 2009;23(3):383-93.
75. Cunha TF, Bacurau AVN, Moreira JBN, Paixão NA, Campos JCB, Ferreira JCB, et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One*. 2012;7(8):e41701.
76. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):404-11.
77. Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):110-4.
78. Brum PC, Bacurau AV, Cunha TF, Bechara LR, Moreira JB. Skeletal myopathy in heart failure: effects of aerobic exercise training. *Exp Physiol*. 2014;99(4):616-20.
79. Keteyian SJ. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53(6):419-28.

80. Nunes RB, Dall'Ago P. A resposta funcional e o efeito antiinflamatório do exercício físico na insuficiência cardíaca. *ConScientiae Saúde*. 2008;7(1):15-22.
81. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9
82. Carvalho VO, Guimaraes GV. An overall view of physical exercise prescription and training monitoring for heart failure patients. *Cardiol J*. 2010;17(6):644-9.
83. Andrade P, Lameu E. Espessura do músculo adutor do polegar: um novo indicador prognóstico em pacientes clínicos. *Rev Bras Nutr Clin*. 2007;22(1):28-35.
84. Lameu EB, Gerude MF, Campos AC, Luiz RR. The thickness of the adductor pollicis muscle reflects the muscle compartment and may be used as a new anthropometric parameter for nutritional assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(3):293-301.
85. Bragagnolo R, Caporossi FS, Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE. Espessura do músculo adutor do polegar: um método rápido e confiável na avaliação nutricional de pacientes cirúrgicos. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(5): 371-6
86. de Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS, Choukroun G, Neto JB, da Silva CA. Adductor pollicis muscle thickness: a promising anthropometric parameter for patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2012;22(3):307-16.
87. Lameu EB, Gerude MF, Correa RC, Lima KA. Adductor pollicis muscle: a new anthropometric parameter. *Rev Hosp Clin*. 2004;59(2):57-62.
88. Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Borges Junior NG. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010;3(12):209-16.

89. Moura PMLS. Estudo da força de preensão palmar em diferentes faixas etárias do desenvolvimento humano [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2008.
90. Harkonen R, Harju R, Alaranta H. Accuracy of the Jamar dynamometer. *J Hand Ther.* 1993;6(4):259-62.
91. McAniff CM, Bohannon RW. Validity of Grip Strength Dynamometry in Acute Rehabilitation. *J Phys Ther Sci.* 2002;14(1):41-6.
92. Moreira D, Álvarez RRA, Gogoy JRd, Cambraia AdN. Abordagem sobre preensão palmar utilizando o dinamômetro JAMAR®: uma revisão de literatura. *Rev Bras Ci e Mov.* 2003;11(2):95-9.
93. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(5):696-702.
94. Costa D, Gonçalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MIdL. Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira: *J Bras de Pneumol.* 2010;36(3):306-12.
95. Montemezzo D, Velloso M, Britto RR, Parreira VF. Pressões respiratórias máximas: equipamentos e procedimentos usados por fisioterapeutas brasileiros. *Fisioter Pesq.* 2010;17(2):147-52.
96. Parreira VF, França DC, Zampa C, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. *Rev Bras Fisioter.* 2007;11(5):361-8.
97. Fiore Junior JF, Paisani DM, Franceschini J, Chiavegato LD, Faresin SM. Pressões respiratórias máximas e capacidade vital: comparação entre avaliações através de bocal e de máscara facial. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):515-20.
98. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J pneumol.* 2002;28(3):S155-65.

99. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg*. 2010;211(2):271-8.
100. Arbanas J, Klasan GS, Nikolic M, Jerkovic R, Miljanovic I, Malnar D. Fibre type composition of the human psoas major muscle with regard to the level of its origin. *J Anat*. 2009;215(6):636-41.
101. Santaguida PL, McGill SM. The psoas major muscle: a three-dimensional geometric study. *J Biomech*. 1995;28(3):339-45.
102. Dangaria TR, Naesh O. Changes in cross-sectional area of psoas major muscle in unilateral sciatica caused by disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(8):928-31.
103. Hoshikawa Y, Muramatsu M, Iida T, Ii N, Nakajima Y, Kanehisa H. Sex differences in the cross-sectional areas of psoas major and thigh muscles in high school track and field athletes and nonathletes. *J Physiol Anthropol*. 2011;30(2):47-53.
104. Chaffin DB, Redfern MS, Erig M, Goldstein SA. Lumbar muscle size and locations from CT scans of 96 women of age 40 to 63 years. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1990;5(1):9-16.
105. Gattton ML, Pearcy MJ, Pettet GJ. Difficulties in estimating muscle forces from muscle cross-sectional area. An example using the psoas major muscle. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(14):1487-93.
106. Braith RW, Welsch MA, Mills RM Jr., Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(4):483-9.
107. Marconi C, Marzorati M. Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90(3-4):250-9.

108. Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys*. 2005;41(1):67-74.
109. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure a statement from the american heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
110. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):61-8.
111. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(1):27-35.
112. Oliveira Carvalho V, Barni C, Teixeira-Neto IS, Guimaraes GV, Oliveira-Carvalho V, Bocchi EA. Exercise capacity in early and late adult heart transplant recipients. *Cardiol J*. 2013;20(2):178-83.
113. Gonzalez MC, Duarte RR, Budziareck MB. Adductor pollicis muscle: reference values of its thickness in a healthy population. *Clin Nutr*. 2010;29(2):268-71.
114. Andrade FN, Lameu EB, Luiz RR. Musculatura adutora do polegar: um novo índice prognóstico em cirurgia cardíaca valvar. *Revista da SOCERJ*. 2005;18(5):384-91.
115. Souza MKB, Silva JT. Músculo adutor do polegar e sua relação com o prognóstico nutricional de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. *Rev Bras Nutr Clin*. 2014;29(2):140-4.
116. Mathiowetz V. Effects of three trials on grip and pinch strength measurements. *Journal of Hand Therapy*. 1990;3(4):195-8.
117. Ashford RF, Nagelburg S, Adkins R. Sensitivity of the Jamar Dynamometer in detecting submaximal grip effort. *J Hand Surg Am*. 1996;21(3):402-5.

118. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984;9(2):222-6.
119. Novaes RD, Miranda AS, Silva JO, Tavares BVF, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. *Fisioterapia e Pesquisa.* 2009;16(3):217-22.
120. Caporrino FA, Faloppa F, Santos JBG, Réssio C, Soares FHC, Nakachima LR, et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar. *Rev Bras Ortop.* 1998;33(2):150-4.
121. Movassaghi S, Nasiri Toosi M, Bakhshandeh A, Niksolat F, Khazaeipour Z, Tajik A. Frequency of musculoskeletal complications among the patients receiving solid organ transplantation in a tertiary health-care center. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2363-6.
122. Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, Charloux A, Charpentier A, Lonsdorfer J. Structure of skeletal muscle in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):980-4.
123. Luna-Heredia E, Martin-Pena G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr.* 2005;24(2):250-8.
124. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol.* 2007;36(1):228-35.
125. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow Jr, Jackson AW, Sjostrom M, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a 439.
126. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, et al. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: a subanalysis of the ORIGIN trial. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):458-61.

127. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(1):72-7.
128. Coronel CC, Bordignon S, Bueno AD, Lima LL, Nesralla I. Variáveis perioperatórias de função ventilatória e capacidade física em indivíduos submetidos a transplante cardíaco. *Rev Bras de Cir Cardiovasc*. 2010;25(2):190-6.
129. Rodrigues-Machado M. Bases da fisioterapia respiratória: terapia intensiva e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008;9:111-24.
130. Meyer FJ, Zugck C, Haass M, Otterspoor L, Strasser RH, Kübler W, et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(4):333-42.
131. Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Ver Bras Fisioter*. 2008;12:235-40.
132. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320-9.