

ALANA LALUCHA DE ANDRADE GUIMARÃES

**FUNÇÃO MUSCULAR EM INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA ISOLADA DO GH DEVIDO À
MUTAÇÃO NO GENE DO RECEPTOR DO GHRH**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Miburge Bolívar Gois Júnior

LAGARTO/SE

2018

Guimarães, Alana Lalucha de Andrade
Função muscular em indivíduos com deficiência isolada
do GH devido à mutação no gene do receptor do
GHRH / Alana Lalucha de Andrade Guimarães ;
orientador Miburge Bolívar Gois Júnior – Lagarto, 2018.
71 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde)
– Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1.GH 2.IGF-I 3.*GHRH-R* 4. Dinamometria 5.
Eletromiografia 6.Função Muscular I. Gois Júnior,
Miburge Bolívar, Orient. II. Título.

CDU 612.6.052.4./746(813.7)

ALANA LALUCHA DE ANDRADE GUIMARÃES

**FUNÇÃO MUSCULAR EM INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA ISOLADA DO GH DEVIDO À
MUTAÇÃO NO GENE DO RECEPTOR DO GHRH**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

1º Examinador: Prof. Dr. Miburge Bolívar Gois Júnior

2º Examinador: Profa. Dra. Cláudia Cristina Kaiser

3º Examinador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar oliveira

PARECER

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, meu bem maior, minha base e minha maior fonte de inspiração. Aos meus pais, que sempre priorizaram minha formação pessoal e profissional, e deram o seu melhor para que eu tivesse todas as condições necessárias. Aos meus irmãos, por todo amor, união e incentivo durante essa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Miburge Bolívar Gois Júnior, pelo privilégio de sua orientação, atuando sempre com ética, competência e sabedoria inclusive além dos limites de sua área. Obrigada pela confiança depositada em mim, por ajudar a expandir minha visão sobre ciência, por contribuir com meu crescimento intelectual e pelas orientações de vida.

Ao Prof. Dr Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, pela honra em poder estudar essa população tão especial e única, e por todo ensinamento prestado a mim.

Aos anões de Itabaianinha pelo carinho e confiança em meu trabalho, além das histórias de dificuldade e superação compartilhadas, as quais fizeram-me refletir mais sobre a vida.

Aos amigos do Laboratório de Controle Motor e Equilíbrio Postural (LCMEP/UFS) Giulliani Brasileiro, Luan Phillipe, Ananda Ribeiro e Hugo Carvalho, pela ajuda, companheirismo e momentos de diversão. Nossa união foi fundamental para realização deste trabalho.

A todos componentes do GRupo de Estudos em ATividade física (*The Great Group*) - UFS/UFBA, em especial ao Prof. Dr. Vitor Oliveira Carvalho, pela acolhida em seu grupo, contribuindo assim para ampliação do meu conhecimento sobre pesquisa, além da constante colaboração neste trabalho.

Ao Prof. Msc. João Paulo Vieira da UFBA pela troca de ideias a respeito de sua experiência com a eletromiografia.

À Universidade Federal de Sergipe-UFS, em especial ao Campus Lagarto, pela oportunidade e suporte para realização deste mestrado.

À todos os professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde (PPGCAS/UFS) pelos ensinamentos e trocas de experiências. Em especial a Profa. Dra. Cláudia Cristina Kaiser pelo incentivo para realização desse sonho.

Aos amigos, que encontrei durante essa trajetória, Ana Cláudia Santos, Lindaura Prado, Ingrede Santana, Edla Constante, Raphaela Prudente, Bruna Góis, Adilton Melo e Jardel Vasconcelos, pela amizade, companheirismo e incentivo mútuo.

As minhas amigas de vida, Ana Maria Menezes, Valquíria Seixas e Suyane Matos pelo carinho, atenção e palavras de incentivo durante essa trajetória.

À secretária do PPGCAS Lilian Mendes, pelo suporte durante todo esse período acadêmico. Sempre disposta a servir da melhor maneira possível.

À CAPES/FAPITEC pelo apoio financeiro concedido através da bolsa de estudo.

À Academia Impacto Gym da cidade de Itabaianinha, em nome do seu proprietário José Alves pela concessão do espaço físico e todo apoio necessário.

E acima de tudo, agradeço a Deus por dar-me forças para superar as dificuldades durante essa árdua caminhada e por sempre me ouvir. Como é bom sentir a sua presença, Senhor.

Sozinha nada disso seria possível... gratidão a todos vocês!

RESUMO

Função muscular em indivíduos com deficiência isolada do GH devido à mutação no gene do receptor do GHRH, Alana Lalucha de Andrade Guimarães, Lagarto, 2018.

O hormônio de crescimento (GH) e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) apresentam ações sinérgicas sobre o anabolismo muscular. Os “Anões de Itabaianinha/SE”, possuem uma deficiência isolada do GH (DIGH), causada por uma mutação no gene do receptor do hormônio liberador do GH, com baixos níveis séricos de GH e IGF-I, acentuada redução da estatura e da massa magra, porém desenvolvem suas atividades laborais normalmente, sugerindo função muscular satisfatória. O objetivo deste estudo foi avaliar a função muscular em indivíduos com DIGH. Para tanto, foram avaliados 31 indivíduos DIGH (16 homens/15 mulheres, $46,5 \pm 12,4$ anos, $125,5 \pm 7,6$ cm, $38,0 \pm 6,9$ Kg, IMC: $23,4 \pm 3,4$ Kg/m²) e 40 indivíduos controles CO (20 Homens/20 mulheres, $43,2 \pm 11,2$ anos, $66,6 \pm 10,7$ kg, $166,0 \pm 10,3$ cm, IMC: $24,1 \pm 2,8$ Kg/m²). Foram avaliados o nível de atividade física (através do IPAQ), massa magra através da bioimpedância, força de preensão manual, extensores do tronco e extensores do joelho em valores absolutos (Kgf) e corrigidos pelo peso corporal através da dinamometria portátil, e atividade mioelétrica (%), fadigabilidade central pela análise da dimensão fractal do sinal (%) e fadigabilidade periférica através da velocidade de condução (Hz), dos músculos vasto medial, vasto lateral e reto femoral através da eletromiografia de superfície. Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de *Student* e para a correlação entre as variáveis, o coeficiente de *Pearson*. O grupo DIGH apresentou maiores valores para força de extensores de joelho corrigida pelo peso corporal ($p < 0,001$) e maior velocidade de condução, a qual estima melhor resistência a fadiga periférica dos músculos vasto medial ($p = 0,002$), reto femoral ($p = 0,002$) e vasto lateral ($p = 0,05$); menor massa magra ($p < 0,001$) e atividade mioelétrica dos músculos vasto medial ($p < 0,002$), reto femoral ($p < 0,001$) e vasto lateral ($p < 0,001$). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao nível de atividade física, força de preensão manual e força de extensores de tronco corrigidos pelo peso corporal e dimensão fractal, a qual estima fadiga central em todos os músculos estudados. Indivíduos DIGH apresentaram correlação significativa moderada ($p = 0,021$) entre massa magra e força de extensores do joelho, sem correlações significativas nos demais parâmetros de função. Em conclusão, podemos observar que indivíduos DIGH apresentam maior força dos extensores do joelho, sem diferença da força de preensão manual e extensão do tronco e maior resistência à fadiga, sugerindo melhor função muscular comparados a controles.

Descritores: GH, IGF-I, GHRHR, Dinamometria, Eletromiografia, Função muscular

ABSTRACT

Muscle function in individuals with Isolated Growth Hormone Deficiency by genetic mutation GHRH receptor gene. Alana Lalucha de Andrade Guimarães, Lagarto/SE, 2018.

Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type I (IGF-I) show synergistic actions on muscle anabolism. We describe a large cohort of subjects with isolated GH deficiency (IGHD), caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene, with low serum levels of GH and IGF-I, and marked reduction of stature and lean mass, despite performing high level of physical activities in the daily life, suggesting satisfactory muscle function. The aim of this study was to assess muscular function in these IGHD subjects. For this purpose, 31 IGHD (16 males) and 40 control (20 males) subjects, matched by age and physical activity, were enrolled. It was assessed lean mass by bioelectrical impedance; muscle strength by dynamometry of handgrip, trunk extension and knee extension; myoelectrical activity and muscle fatigue by fractal dimension, and conduction velocity in vastus medialis, rectus femoris, and vastus lateralis muscles, by surface electromyography. IGHD group showed higher knee extension strength corrected for weight ($p<0.001$) and conduction velocity of the muscles vastus medialis ($p=0.002$), rectus femoris ($p=0.002$) and vastus lateralis ($p=0.05$), lower lean mass ($p<0.001$) and myoelectrical activity of the vastus medialis ($p<0.002$), rectus femoris ($p<0.001$) and vastus lateralis ($p<0.001$). There were no difference between the groups in handgrip and trunk extension corrected for weight in all studied muscles. IGHD group showed moderate significant correlation ($p=0.021$) between lean mass and knee extensor strength, without significant correlations in the other function parameters. In conclusion, IGHD subjects show greater strength of knee extensors, similar handgrip and trunk extension strength and higher resistance to fatigue, suggesting better muscular function than controls.

Key word: GH, IGF-I, GHRH-R, Dynamometry, Electromyography, Skeletal muscle.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT	Proteína quinase B
ALS	Subunidade ácido-lábil
BSA	Área da superfície corporal
Ca²⁺	Cálcio
CIVM	Contração isométrica voluntária máxima
Cm	Centímetro
CO	Grupo controle
DEXA	Densitometria de dupla energia baseada em raio X
DGH	Deficiência do hormônio do crescimento
DIGH	Deficiência isolada do hormônio do crescimento
DP	Desvio padrão
EMG	Eletromiografia
GH	Hormônio do crescimento
GHBP	Proteína carreadora GH
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GHRHR	Receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento
IGF	Fator de crescimento similar à insulina
IGFBP	Proteína carreadora do fator de crescimento similar à insulina
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
K⁺	Potássio
Kg	Quilogramas
Kgf	Quilogramas força
LCMEP	Laboratório de controle motor e equilíbrio postural
m²	Metro quadrado
MET	Equivalente metabólico da tarefa
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
mTOR	Alvo de rapamicina em mamíferos
Na⁺	Sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinase
SATM	Sociedade Americana de Terapeutas de Mão
SDS	Desvio padrão da altura
sEMG	Eletromiografia de superfície
SENIAM	Eletromiografia de superfície para a avaliação não invasiva muscular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VL	Músculo vasto lateral
VM	Músculo vasto medial
RF	Músculo reto femoral
µV	Microvolts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Morfologia do músculo esquelético.....	15
Figura 2. Processo de contração muscular.....	17
Figura 3. Mutação homozigótica do gene do receptor do GHRH.....	23
Figura 4. Boxplot da força muscular corrigida pelo peso corporal total.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados antropométricos e caracterização da amostra.....	36
Tabela 2. Parâmetros de Força muscular.....	37
Tabela 3. Parâmetros de atividade mioelétrica e fadiga muscular.....	38
Tabela 4. Parâmetros de função muscular no sexo masculino.....	39
Tabela 5. Parâmetros de função muscular no sexo feminino.....	40
Tabela 6. Correlações entre massa muscular e função muscular.....	41

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	15
3. OBJETIVO	25
3.1. Objetivo específico	25
4. METODOLOGIA	26
4.1 População e caracterização do estudo	26
4.1.1 Seleção da amostra	26
4.2 Critérios éticos	27
4.3 Procedimento para coleta de dados	27
4.4 Instrumento para coleta de dados	28
4.4.1 Ficha de avaliação de IPAQ	28
4.4.2 Dados antropométricos	29
4.4.3 Mensuração da massa magra e massa gorda	30
4.4.4 Mensuração da força muscular	30
4.4.5 Eletromiografia de superfície	32
4.4.5.1 Atividade mioelétrica	34
4.4.5.2 Resistência a fadiga muscular	34
4.5 Análise estatística	35
5. RESULTADOS	36
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÃO	47
8. REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE A - TCLE	62
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO	64
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP	66
ANEXO B - IPAQ	69
ANEXO C - CERTIFICADO TREINAMENTO	71

1. INTRODUÇÃO

Massa e função muscular são intrinsecamente relacionadas. Porém, além das condições musculares, a função muscular envolve outros fatores como os neurais, biomecânicos e hormonais^{1,2}. Por outro lado, a função muscular mostra-se de suma importância para o bom desenvolvimento do esqueleto, mediando a saúde óssea ao longo da vida³. Essa interação ocorre por meio da contração muscular, responsável por estímulos mecânicos no tecido ósseo, promovendo aumento da densidade e resistência óssea^{4,5}.

O hormônio de crescimento (GH) desempenha, além do crescimento longitudinal corporal, importantes funções metabólicas, como lipólise, gliconeogênese, síntese óssea e anabolismo muscular⁶. Sua ação anabólica muscular faz-se em maior proporção de forma indireta, através do fator de crescimento similar a insulina tipo I (IGF-I)^{6,7} e em menor proporção, via direta, ligando-se ao receptor específico (GHR)^{8,9}. Além da ação endócrina, o GH e IGF-I destacam-se por sua atuação via parácrina e autócrina no organismo, principalmente nos tecidos ósseo e muscular, apresentando assim ações sinérgicas para o crescimento e manutenção destes tecidos^{10,11}.

Foi observada uma forte associação entre baixos níveis de IGF-I e perda de massa muscular em camundongos submetidos a *knockout* com deficiência isolada do GH (DIGH) pela inativação do GHRHR¹² e em os camundongos com resistência ao GH, devido ao *knockout* do gene GHR^{13,14}. No entanto, a massa muscular reduzida não parece ter um impacto negativo na função muscular desses animais^{15,16}.

Similarmente, humanos com DGH (geralmente por pan-hipopituitarismo) tendem a apresentar diminuição da massa muscular, além do marcante aumento da massa gorda comparados a controles^{17,18}, porém sem impacto na função muscular¹⁹. Seguindo a mesma linha de raciocínio, o tratamento com reposição do GH, em indivíduos com DGH e atletas saudáveis resulta em aumento da massa muscular, sem alterações marcantes para ganho de força²⁰⁻²².

Em Itabaianinha, no nordeste do Brasil, há uma grande coorte de indivíduos com deficiência isolada do GH (DIGH) causada pela mutação (c.57 + 1G > A) no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R, OMIM n. 612781)²³, levando a níveis séricos muito reduzidos de GH e IGF-I ao longo da vida²⁴. Estes indivíduos apresentam nanismo proporcional, com aumento de massa gorda e redução da massa

magra²⁵, normal conteúdo mineral ósseo e resistência a fratura^{26,27}, porém desempenham normalmente suas atividades diárias com qualidade de vida e longevidade normais^{28,29}.

Essa coorte é um modelo ideal para estudar as consequências da DIGH não tratada na função muscular. É possível que este fenótipo ósseo saudável seja o reflexo de uma boa função muscular. Assim, é possível que a função muscular desses indivíduos seja adequada, os ajudando na adaptação ao meio ambiente. Para tanto, este trabalho pretende avaliar a função muscular de indivíduos com DIGH vitalícia e sem tratamento prévio com GH.

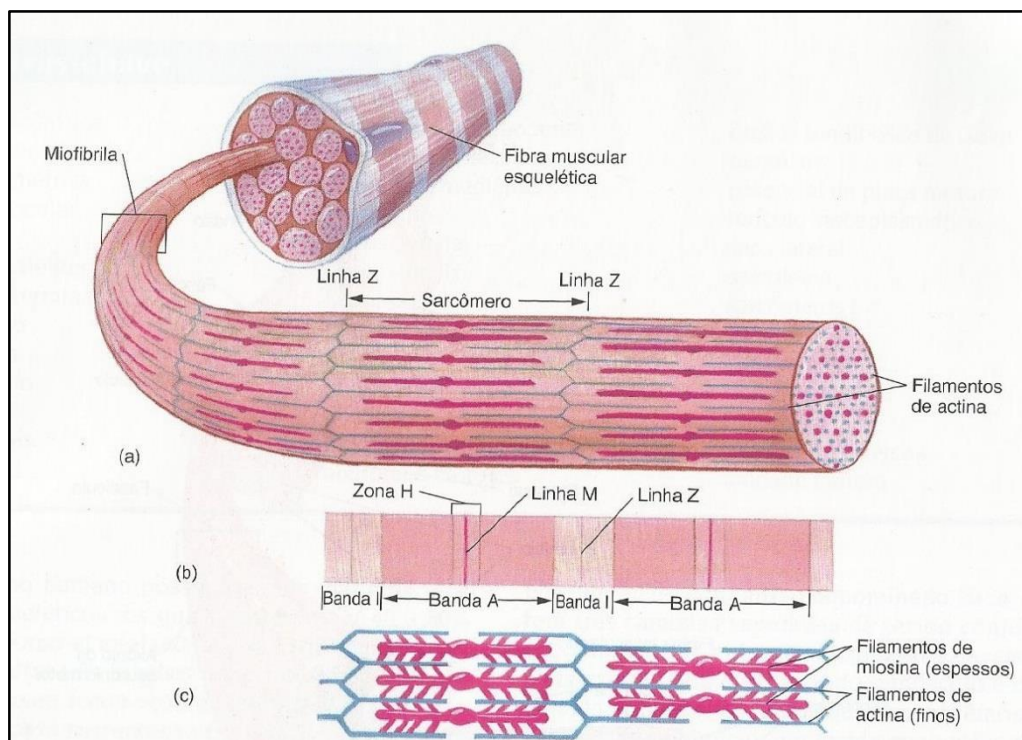
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Tecido Muscular Esquelético

O tecido muscular esquelético apresenta características contráteis, compondo aproximadamente 50% do peso corporal total, sendo responsáveis pela estática postural, dinâmica respiratória, temperatura corporal e movimento, além de desempenharem importante papel metabólico como captação de glicose e regulação do glicogênio³⁰.

Em relação ao aspecto morfofuncional, o tecido muscular é composto por fibras musculares, as quais são formadas pela junção de várias miofibrilas que contêm sarcômeros (unidade contrátil), composto por dois tipos de proteínas contráteis, a actina e miosina³¹ (Figura 1).

Figura 1. Morfologia do músculo esquelético.



A) Miofibrila B) Sarcômero C) Filamentos de actina e miosina.

Fonte: Powers S; Howley E, 2010

Quanto à disposição das fibras, o tecido muscular pode ser classificado em plano, reto, triangular, peniforme, semipeniforme e multipeniforme^{30,32}.

No que se refere a composição das fibras, estas possuem três tipos:

Tipo I: vermelhas de contração lenta, ricas em mitocôndrias, oxidativas, sendo estas relacionadas a resistência.

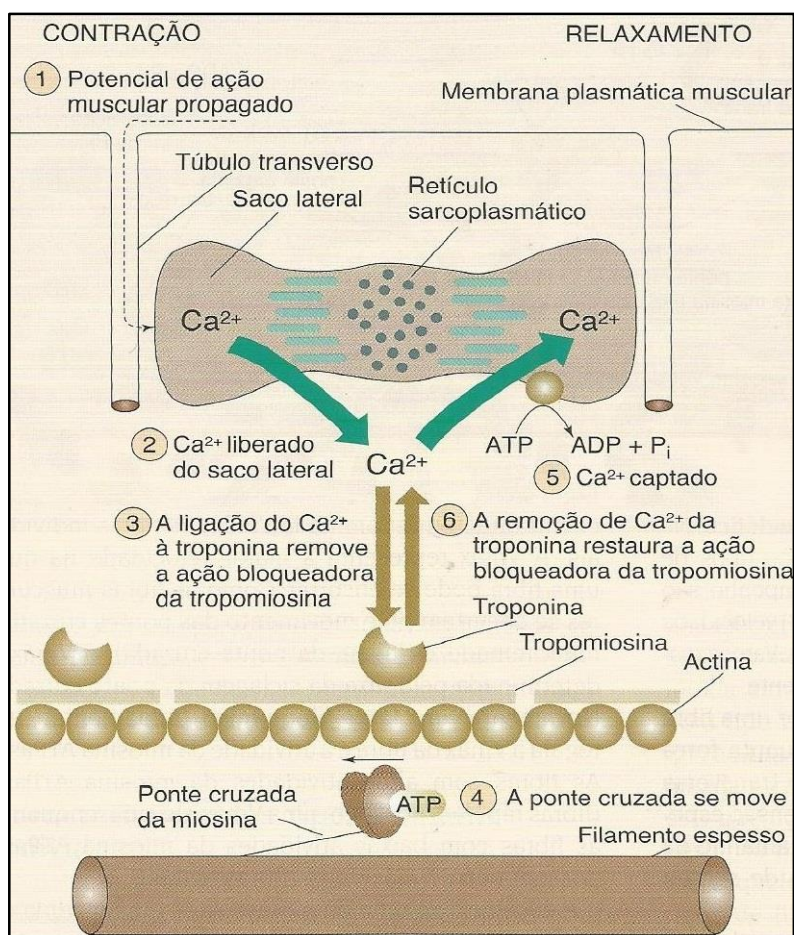
Tipo IIa: Intermediárias, contém relativamente poucas mitocôndrias, menos resistentes a fadiga do que as fibras lentas.

Tipo IIb: brancas, anaeróbicas, glicolíticas, de contração rápida, relacionada a movimento de explosão e geração de força, porém de alta fadigabilidade^{10,33,34}. Alguns fatores influenciam a predominância de determinado tipo de fibra, como exercício físico, idade e níveis hormonais^{10,18}.

O processo de contração muscular envolve a integração entre os sistemas nervoso e muscular. O impulso nervoso (potencial de ação) é propagado por um neurônio motor até a célula muscular, mais especificamente, na junção neuromuscular, onde ocorre a liberação do neurotransmissor, acetilcolina. Esta ao ligar-se aos receptores nicotínicos, estimula a despolarização dessa membrana pelo influxo de sódio (Na^+), sendo o potencial de ação propagado até os túbulos T, o que estimula a saída de cálcio (Ca^{2+}) armazenado no retículo sarcoplasmático das células musculares, expondo assim, o sítio de ligação da actina para miosina, promovendo a contração muscular, pelo deslizamento destas. Esse processo contrátil é realizado pelo gasto energético, ou seja, conversão de ATP-ADP^{35,36} (Figura 2).

Há três tipos de contração muscular: contração isotônica, isométrica e isocinética. Na contração isotônica, também conhecida como dinâmica, há produção de movimento, sendo esta subclassificada em concêntrica (encurtamento muscular, com aproximação entre origem e inserção muscular) e excêntrica (distanciamento entre origem e inserção muscular). A contração isométrica, também chamada de estática, consiste na geração de força sem provocar movimento articular e isocinética, contração com velocidade constante, porém não fisiológica, esta realizada através de equipamentos específicos do tipo dinamômetros isocinéticos³⁰.

Estudos mostram que a função muscular é regulada por diversos fatores, incluindo genética, nutrição, aspecto hormonal e estilo de vida³⁷, sendo esta relacionada a prática de atividade física, mais especificamente o exercício resistido, considerado padrão-ouro para desempenho muscular³⁸⁻⁴⁰.

Figura 2. Esquema da contração muscular.

Fonte: Powers, Scott K; Howley ET, 2009.

Sob o aspecto hormonal, alguns hormônios, incluindo GH, testosterona, cortisol e hormônios tireoidianos, exercem importantes ações no processo de síntese muscular, influenciando assim a relação anabolismo/catabolismo muscular^{10,41}.

Outro ponto importante, além da contribuição para desempenho físico, é o fato de que os músculos também estão envolvidos em diferentes vias metabólicas. É o principal local para a captação de glicose induzida por insulina sanguínea, sendo assim cruciais na manutenção da homeostase dos níveis de glicose séricos^{42,43}. Além de estarem envolvidos em outras funções metabólicas, como metabolismo de ácidos graxos e síntese de glicogênio.

Sua ação anabólica faz-se em grande parte pelo IGF-I, sendo este derivado predominantemente por via endócrina pela estimulação da sua produção hepática através do GH e por via autócrina e/ou parácrina no próprio tecido muscular^{44,45}.

2.1.1. Interação Sistema ósseo e Muscular – Teoria Mecanostática

A Interação entre os tecidos ósseo e muscular, tem sido foco de estudos, onde o tecido muscular contribui não apenas para geração do movimento mas para o desenvolvimento e manutenção da saúde óssea ao longo da vida. Evidenciando assim, essa co-dependência entre ambos para homeostase tecidual^{3,4}.

Ao mesmo tempo, estudos tem mostrado que o mecanismo de interação entre GH e IGF-I para o metabolismo ósseos assemelha-se fisiologicamente ao do metabolismo muscular⁴⁶ além de possuírem mesma origem embrionária, provenientes da mesma matriz celular⁴⁷. Tanto o tecido ósseo como muscular são metabolicamente ativos e capazes de produzir GH, IGF-I de forma autócrina⁴⁸. Embora estudos sobre a vertente anabólica na produção do níveis de GH e IGF-I autócrino seja pouco elucidada⁴⁹, a teoria mecanostática, por enquanto parecer ser a melhor evidência interativa dependente entre estes dois tecidos^{3,4}.

A teoria mecanostática proposta por Frost em 1987 descreve a adaptação do tecido ósseo ao seu ambiente mecânico, sendo este diretamente proporcional as cargas e deformações teciduais, as quais promovem estímulos as células da matriz óssea⁵⁰. Logo, a distribuição das forças aplicadas pelos músculos e tendões levam a um estímulo mecânico local promovendo o *turnover* osteometabólico⁵.

Portanto, o desenvolvimento esquelético e a manutenção subsequente da massa óssea ao longo da vida são grandemente influenciados por uma função muscular viável⁴.

2.1.2. Funcionalidade Muscular

2.1.2.1. Força Muscular

Força muscular é definida como a capacidade do músculo em gerar tensão, diferentemente da potência muscular que tem natureza explosiva, relacionada a força e velocidade⁵¹. É um fator importante que influencia tanto as atividades diárias como as esportivas e está intimamente associada à diminuição do risco de queda, morbidade e mortalidade⁵². Estudos mostram que o desempenho muscular ocorre de forma multifatorial, através de aspectos endócrinos, neurofisiológicos, intrínsecos musculares e biomecânicos².

Fisiologicamente, o comportamento neuronal é representado pela interação complexa entre sinapses excitatórias e inibitórias. *Drives* sensoriais eferentes são enviados através dos motoneurônios até o sistema muscular, para contração da fibra muscular esquelética¹.

Os fatores neurais, particularmente ligados a contração muscular são dependentes de ações sinérgicas e estão relacionados a eficácia da ativação das unidades motoras durante a contração muscular. Logo, o número de unidades motoras recrutadas é diretamente proporcional a força muscular resultante, caracterizando assim a eficiência neuromuscular produzida no tecido, assim, alterações nos processos neurais podem levar a prejuízos funcionais no controle do muscular para geração de força⁵³.

Quanto aos aspectos intrínsecos musculares, a composição muscular como a predominância do tipo de fibra é um fator crucial para desempenho muscular, logo um músculo pode desenvolver mais força ou possuir mais resistência à fadiga quando comparados a outros músculos a depender da predominância destas³³. O tipo de disposição das fibras musculares, ou seja, do seu arranjo arquitetônico, também impactam na geração de força, músculos mais longos possuem maior torque e consequentemente maior geração de força comparados a músculos mais curtos por exemplo³⁰.

Outro aspecto não menos importante para o entendimento da força muscular e locomoção é a análise da biomecânica. Variáveis anatômicas também influenciam o torque articular máximo durante o movimento humano, incluindo a distância do braço de alavanca no momento em que a força é produzida, ativação ou inibição do grupo muscular antagonista e sinergista, assim como a angulação das articulações^{2,34}.

A contribuição de cada um desses fatores na determinação do "desempenho muscular" depende do tipo de tarefa de desempenho que está sendo considerada. Esses sistemas são todos influenciados por vários fatores como estilo de vida, relacionado a atividade física e ingestão nutricional; a fatores biológicos como genética, liberação hormonal e processos inflamatórios; e fatores psicossociais, como medo de cair, autoeficácia, dentre outros^{1,54}.

2.1.2.2. Resistência à Fadiga Muscular

A fadiga muscular é um processo contínuo, fisiologicamente complexo, caracterizado pela diminuição da capacidade do tecido muscular gerar e manter a contração, sendo esta de origem central e periférica^{55,56}.

Neurofisiologicamente, a fadiga central, relaciona-se a qualquer estrutura acima da junção neuromuscular, do sistema nervoso central aos nervos periféricos e pode resultar de uma combinação de propriedades intrínsecas motoneuronais ou inibição reflexa⁵⁷; além disso a fadiga central relaciona-se a aspectos psicológico como ansiedade, motivação e nível subjetivo de esforço⁵⁸. Baseia-se na quantificação do sinal, que é definida como dimensão fractal, onde ocorre um aumento da amplitude do sinal a medida que o músculo fadiga⁵⁷. Em relação a fadiga periférica, esta relaciona-se com alterações no próprio tecido muscular. No qual ocorre uma redução da velocidade de condução devido provavelmente ao aumento na acidose muscular, alterações no fluxo sanguíneo, diminuição da concentração extracelular de sódio (Na^+) e acúmulo de íons extracelulares de potássio (K^+)⁵⁹.

2.2. Hormônio do Crescimento (GH)

O GH é um hormônio peptídico de cadeia única com 191 aminoácidos, secretado pela hipófise anterior⁶⁰ que participa de muitos processos metabólicos, incluindo síntese de proteínas, metabolismo de carboidratos e lipídios^{17,61}, resistência à insulina^{42,43} além da promoção do crescimento longitudinal.

Sua liberação ocorre de forma pulsátil por via sistêmica com 8 a 10 picos de GH ao longo das 24hs, de forma mais intensa na fase profunda do sono *Ren* noturno⁶⁰. Fisiologicamente, é controlado pelo eixo hipotálamo-hipófise, na hipófise anterior, por dois hormônios que estimulam a secreção deste peptídeo, hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e grelina, a qual também é sintetizada e liberada por células gástricas, enquanto a somatostatina a inibe, promovendo assim um triplo controle homeostático dos níveis sistêmicos de GH em alça longa e curta^{41,62}.

Mais especificamente, sua atuação na síntese muscular ocorre via direta em ligação com seu receptor específico (GHR), sinalização através da ativação e fosforilação da enzima *Janus kinase 2* (JAK2), ativação da *Signal Transducers and*

Activators of Transcription 5(STAT5), e componentes da via *Mitogen-Activated Protein* (MAP)^{8,9,63}. Porém sua maior ação ocorre indiretamente através de substâncias intermediárias, denominadas fatores de crescimento similar a insulina (IGFs)^{45,46}.

Fatores exógenos como idade, gênero, sono, nutrição, obesidade e exercício influenciam no mecanismo regulatório complexo do GH⁶⁴. Assim, o fator idade mostra-se como um importante marcador para secreção dos níveis séricos do GH e IGF-I, os quais tendem a diminuir ao longo da vida, promovendo impacto negativo para manutenção do trofismo das fibras musculares⁶⁵.

2.2.1. Fator de Crescimento Similar a Insulina do tipo I (IGF-I)

O IGF-I é um peptídeo, dependente dos níveis de GH, mais especificamente a nível sistêmico, que apresenta elevado grau de homologia com a pró-insulina. Os genes que os codificam estão localizados no braço longo do cromossomo 12 e exercem seus efeitos mediante a interação de seus receptores chamados de tipo I e II, sendo este último mais relacionado ao desenvolvimento na vida embrionária⁶⁶.

A maior produção de IGF-I circulante ocorre via hepática em resposta ao GH^{62,67}, sendo que essa associação endócrina é estabelecida por um complexo terciário com a subunidade ácido-lábil (ALS) e IGF proteína de ligação 3 (IGFBP3), e apenas uma pequena porcentagem livre circulante⁶⁸. Tecidos especializados do tipo ósseo e muscular produzem este peptídeo em menor quantidade através de ações parácrinas e autócrinas, com mecanismos regulatórios ainda não claros no que se diz respeito a superioridade de ações entre elas⁴⁶.

Sua ação anabólica muscular^{69,70} ocorre através da ligação com seu receptor (IGF-I-R), o qual ativa a via de sinalização PI3k/Akt/mTOR^{7,71,72}, estimulando a produção de células satélites, que quando ativadas sofrem divisão, diferenciação e consequentemente aumento da massa muscular^{73,74}. Além de atuar através da inibição da miostatina, a qual consiste em um potente regulador negativo da massa muscular, mantendo a homeostase entre anabolismo/catabolismo^{75,76}.

Assim, entende-se que alterações genótípicas com comprometimento da produção do GH e IGF-I em todas as vias, podem levar a um prejuízo da massa muscular, capaz de alterar suas características fenotípicas. Estas intensificam-se com

o tempo, associada também a redução de força e funcionalidade resultando num processo denominado sarcopenia^{77,78} e consequentemente maior risco de quedas e morbimortalidade^{79,80}.

2.2.2. Deficiência Isolada do GH - DIGH

A Deficiência Isolada de Hormônio de Crescimento (DIGH) é bastante rara, apresentando-se geralmente de forma congênita, associada a mutações genéticas com maior prevalência em casos familiares em comparação aqueles de causas esporádicas; ou pode ocorrer de forma adquirida por tumores, traumas, inflamação (tuberculose, meningite, entre outros) ou irradiação. Sendo que, os genes mais comumente envolvidos na etiologia genética são aqueles que codificam o GH e GHRH-R⁸¹.

2.2.2.1. Tipos de DGH

Há quatro tipos de Deficiência do GH:

- DGH tipo IA: Doença autossômica recessiva, caracterizada por DGH grave com concentrações do GH indetectáveis e apresentam anticorpos anti-GH quando tratados com terapia de reposição^{41,81}.

- DGH tipo IB: De herança homozigota autossômica recessiva, apresenta baixos níveis de GH, não desenvolve anticorpos contra a terapia com GH, respondendo bem ao tratamento. Mutações no GHRH-R é uma das causas do DGH tipo IB. As crianças com esse tipo de deficiência apresentam um fenótipo menos grave e mais variável em comparação com aqueles com tipo IA. Possuem baixa estatura, baixa velocidade de crescimento e idade óssea retardada^{41,81}.

- DGH tipo II: O caráter autossômico dominante é a forma genética mais comum dessa deficiência. Há uma maior variabilidade quanto ao tempo de apresentação e gravidade da DGH⁸¹.

- DGH Tipo III: Doença de caráter recessivo ligada ao X, apresenta um fenótipo de retardo mental, pituitária posterior ectópica e de gene ainda desconhecido⁸¹.

2.2.3. Receptor do Hormônio Liberador do GH (GHRH-R)

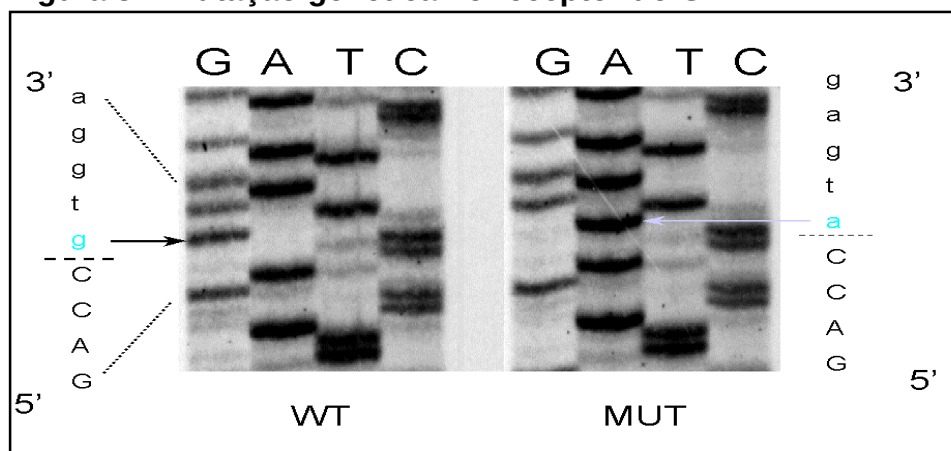
Presente predominantemente na hipófise anterior, o *GHRH-R* pertence a família dos receptores de superfície e tem como função regulação da secreção do GH⁸².

Estudos recentes mostraram que a mutação no gene do receptor do GHRH é responsável por promoverem uma DIGH do tipo IB (autossômico recessivo) em diferentes grupos étnicos^{23,83,84}. Os indivíduos possuem uma DIGH grave, com redução dos níveis do IGF-I e IGFBP-3 e respondem bem ao tratamento com reposição do GH. Apresentam hipoplasia pituitária, estatura baixa, com uma média de 113,5 cm para o sexo feminino e 130 cm para sexo masculino, adultos, não tratados⁸³.

2.2.3.1. Mutação genética do GHRH-R em indivíduos da cidade de Itabaianinha/SE

A cidade de Itabaianinha/SE apresenta elevada prevalência de nanismo, onde tais indivíduos possuem uma deficiência grave e rara de GH por uma alteração no gene do receptor do hormônio liberador do GH devido uma mutação genética hereditária congênita do tipo *splicing* no início do *intron* 1 (c.57 + 1G> A), com substituição de uma Guanina por Adenina²³ (Figura 3).

Figura 3 – Mutação genética no receptor do GHRH.



Análise genética através da sequência de nucleotídeo da mutação no gene do GHRH-R. WT: indivíduo saudável, MUT: indivíduo DIGH. Erro da sequência genética, com troca de guanina para adenina mostrada através das setas. Salvatori, *et al.*,1999.

Esta troca de bases, resultou em um receptor inativo para o GHRH, o qual consiste no principal estímulo para produção do GH no eixo hipotálamo-hipófise, resultando assim consequentemente num déficit na produção do GH²³.

Reconhecidamente, este é o segundo caso de descoberta de nanismo por alteração do receptor GHRH e possui o maior número de indivíduos com DIGH por

esta causa em todo o mundo com um número total de 105 indivíduos genotipados. O primeiro caso descoberto por esta mesma alteração ocorreu numa comunidade no Paquistão, porém esta formada por apenas 17 indivíduos⁸³.

Acredita-se que tal prevalência esteja relacionada ao grande número de casamentos consanguíneos, devido ao isolamento geográfico desta região²⁵. Desde 1994, nosso grupo de pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, Brasil juntamente com a Universidade Johns Hopkins nos Estados Unidos, vem estudando essa população e tentando elucidar características de herança genética em várias gerações.

Diferentemente dos indivíduos DGH, que apresentam alterações de outros hormônios associados como hormônios esteroidais sexuais, hormônios tireoidianos entre outros, indivíduos DIGH possuem demais níveis hormonais normais.

Estudos anteriores do grupo demonstraram que os anões de Itabaianinha apresentam características fenotípicas marcantes como redução dos níveis séricos do GH/IGFs (IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 e ALS)²⁴, baixa estatura proporcionalizada, com média entre 105 e 135 cm em adultos não tratados⁸⁵, hipoplasia pituitária anterior⁸⁶, alteração da composição corporal, com redução de massa magra e aumento da massa gorda em todas as faixas etárias^{87,88}, boa qualidade óssea, com baixo score para fraturas^{26,27,89}, porém desempenham normalmente suas atividades laborais e de vida diária apresentando qualidade de vida satisfatória e longevidade normal^{28,29}.

Estudos do grupo observaram que esses indivíduos apresentam níveis mais altos de cortisol basal quando comparados a controles saudáveis⁹⁰ entretanto com pouca relevância clínica. Possuem níveis mais elevados de testosterona total, porém sem alterações nos níveis de testosterona livre, sendo esta relacionada a ações anabólicas musculares⁹¹.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Avaliar a função muscular em indivíduos com deficiência isolada do GH devido à mutação no gene do receptor GHRH.

3.2. Objetivos específicos:

- 1.** Avaliar força muscular; atividade mioelétrica e fadigabilidade muscular.
- 2.** Comparar parâmetros musculares entre os sexos.
- 3.** Correlacionar a massa magra com parâmetros de função muscular.

4. METODOLOGIA

4.1 População e caracterização do estudo

Trata-se de uma pesquisa transversal com grupo controle, observacional e analítica. A cidade de Itabaianinha apresenta uma população de 38.910 habitantes, com clima semi-árido, localizado na região centro-sul do estado, distante a 118 km da capital, fazendo divisa com os municípios de Riachão do Dantas, Tobias Barreto e Tomar do Geru⁹². A população total de indivíduos com DIGH vivendo em Itabaianinha atualmente é de 54 indivíduos²⁹.

4.1.1 Seleção da amostra

Para o grupo testado (DIGH), a amostra foi selecionada através do convite na Associação dos Anões de Itabaianinha (ASCRIM), todos previamente genotipados para a mutação. Para o grupo controle foram selecionados indivíduos saudáveis (sem mutação genética), residentes também na cidade de Itabaianinha/SE. Obtendo-se assim, dois grupos os quais foram pareados por idade, sexo e nível de atividade física.

Grupos:

- DIGH n=31 (16 homens e 15 mulheres): homozigotos para a mutação no gene do GHRH-R c.57+1G>A (GHRHR. OMIM n. 612781)²³.
- CO n=40 (20 homens e 20 mulheres): Controles saudáveis.

Critérios de inclusão

Para o grupo DIGH, todos os indivíduos listados deveriam estar cadastrados na Associação dos Anões de Itabaianinha (ASCRIM) para a mutação do gene do GHRH-R c.57+1G>A de ambos os sexos, com a com idade a partir de 18 anos. Para o grupo controle, indivíduos saudáveis, também residentes na cidade de Itabaianinha/SE, de ambos os sexos e com idade a partir de 18 anos.

Critérios de exclusão

Indivíduos com doenças musculometabólicas ativas como miastenia grave, distrofia muscular e/ou diabetes mellitus não tratada, em fase inflamatória aguda, doenças ósseas, traumas musculares recentes, uso de medicamentos do tipo corticóide, antibiótico, anticonvulsivantes, anti-inflamatório, anti-hipertensivo, uso de suplementação nutricional ou esportiva adicional (proteína e/ou aminoácidos sintéticos), tratamento prévio com GH, os que não fossem capazes de realizar alguma das etapas da pesquisa ou que se recusassem a assinar o TCLE.

4.2. Critérios Éticos

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, os indivíduos participaram da pesquisa somente após terem lido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em cumprimento às normas e diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE 1), aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Humanos CEP/CONEP da UFS – CAAE n. 74745317.3.0000.5546 (ANEXO I).

4.3. Procedimentos para coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2017 a fevereiro de 2018, na cidade de Itabaianinha/SE, especificamente em uma academia de ginástica Impacto gym, previamente preparada para dar suporte às avaliações.

Previamente, todos indivíduos leram o TCLE e após assiná-lo, responderam uma ficha de avaliação específica elaborada pelos próprios autores da pesquisa (APÊNDICE II) e o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (ANEXO II). Em seguida, foram colhidos dados antropométricos, como peso e altura, e a partir dessa medidas foi feito o Cálculo do *Body Surface Area* (BSA) a qual traduz-se pelo cálculo da área de superfície corporal em metros quadrados (m^2), índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos e análise da composição corporal através da bioimpedância. No segundo momento foram colhidos dados referentes aos parâmetros de força muscular através da dinamometria; potencial mioelétrico e resistência à fadiga através da eletromiografia de superfície (sEMG).

4.4. Instrumento de coleta de dados

4.4.1. Ficha de Avaliação e Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta (IPAQ)

Uma ficha simples para avaliação clínica elaborada pelos membros do Laboratório de controle motor e equilíbrio postural da UFS (LCMEP) (APÊNDICE II), contendo dados gerais, tais com sexo, idade, fumo, reposição hormonal, aspecto nutricional, presença de lesões musculoesqueléticas e/ou neurológica ou uso de medicamentos foi aplicada aos participantes com o intuito de coletar todas as informações relevantes para a realização da pesquisa.

Para estimar o nível de atividade física, foi aplicado o IPAQ (ANEXO II), versão curta, na forma de entrevista estruturada e padronizada. O IPAQ é um questionário proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o qual apresenta confiabilidade e validade internacional, traduzido para vários idiomas⁹³ incluindo o Brasil⁹⁴. Este questionário contém itens que avaliam a frequência e duração da atividade física do indivíduo em três níveis de intensidade: Atividade física vigorosa, moderada e caminhada, englobando um conjunto de domínios como atividade física de lazer, domésticas, laborais e transporte, além do tempo de permanência em sedestração durante uma semana usual. O cálculo dos escores seguiram as Diretrizes para Processamento e Análise de Dados do IPAQ - *Guidelines for Data processing and Analysis of International Physical Activity Questionnaire*, o qual classifica em alto, moderado ou baixo nível de atividade física⁹⁵.

O tempo gasto em cada nível de atividade foi multiplicado pelo *Metabolic Equivalent of Task* (MET), através de valores pré-estabelecidos, 8.0 para intensidade vigorosa, 4.0 para intensidade moderada e 3.3 para caminhada segundo a fórmula METs. Minutos/semana = Nível MET x Minutos atividade/dia x dias por semana.

Segundo os critérios de classificação:

- **Alto nível de atividade física** - 3 ou mais dias de atividade vigorosa com pelo menos 1.500 MET·min/semana ou 7 ou mais dias de qualquer combinação de atividades (caminhada, atividade moderada ou vigorosa) que atinjam pelo menos 3.000 MET·min/semana.

- **Moderado nível de atividade física** - 3 ou mais dias de atividade vigorosa com pelo menos 20 minutos/dia, 5 ou mais dias de atividade de intensidade moderada ou caminhada por pelo menos 30 minutos/dia, ou 5 ou mais dias e qualquer combinação de atividade (caminhada, atividade moderada ou vigorosa) por pelo menos 600 MET·min/semana.

- **Baixo nível de atividade física** - Nenhuma atividade física relatada ou alguma atividade relatada, porém não o suficiente para atender os critérios mínimos para o nível moderado⁹⁵.

4.4.2. Dados antropométricos

A coleta dos dados antropométricos, foi realizada através de instrumentos metodológicos devidamente testados e calibrados, de acordo com padrões internacionais dos fabricantes.

O peso corporal foi mensurado através de uma balança digital (DIGI-HEALTH Serene®, Brasil) com capacidade máxima para 180 (Kg). Todos indivíduos foram orientados a subir na balança, descalços, e vestidos com roupas leves, sem acessórios nos bolsos ou quaisquer partes de corpo. No momento da mensuração foram orientados a distribuir o peso corporal em ambos os membros inferiores, pés em paralelo e manterem o olhar fixo na linha do horizonte.

Para aferição da estatura, utilizou-se o estadiômetro (MD®, Brasil) com capacidade máxima de 2.20 metros e campo de resolução em milímetros com intervalos de 5 mm e a medida de cada avaliado foi registrada em centímetros (cm). Ao ser avaliado, estes mantiveram-se descalços, em posição ortostática com as pernas e pés paralelos, braços relaxados ao lado do corpo e cabeça reta com o olhar retilíneo ao horizonte. A parte posterior do tronco permanecia em contato com a parede e no momento da mensuração era solicitado uma apneia inspiratória de 3 segundos com intuito de minimizar variações de altura.

O cálculo do BSA foi realizado através da fórmula: $BSA (m^2) = (\text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}) \times 71,84 \times 10^{-4}$, sendo peso em kg e altura em cm⁹⁶, através do site: <http://www.bibliomed.com.br/calculadoras/superficie-corporal/>. Já para cálculo do IMC utilizamos a seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{cm})$ ⁹⁷, sendo os valores obtidos pelo equipamento de bioimpedância.

O desvio padrão da altura (SDS) foi calculado através das seguintes equações: Homens: $\text{Altura (cm)} - 175 \text{ (cm)}/5 \text{ (cm)}$ e Mulheres: $\text{Altura (cm)} - 162 \text{ (cm)}/5 \text{ (cm)}$ ⁹⁸ pelo site: www.cdc.gov/nchs.

4.4.3. Mensuração da massa magra e massa gorda

Os valores referentes a massa corporal magra e gorda foram obtidas através da bioimpedância elétrica tetrapolar (Modelo 450, Biodynamics, TBW importadora LTDA).

A avaliação através da bioimpedância consiste em um método confiável cientificamente por ser reprodutível e apresentar valores metodológicos próximos ao exame de densitometria de dupla energia baseada em raio x (DEXA)⁹⁹. No mesmo sentido, apresenta-se como um método de fácil execução e transporte, não invasivo, de resultado rápido, sem radiação e de baixo custo para estimativa da composição corporal em condições fisiológicas e/ou patológicas^{77,100,101}. É capaz de informar dados como massa magra e massa gorda, tanto em valores relativos (%) como absolutos (kg), através de equações programadas pelo fabricante do aparelho.

Previamente, todos os indivíduos foram orientados a realizar um jejum de 12 horas, ingestão de água e café de 1 h, além de evitarem a prática de exercício físico pelo menos 24 h antes do teste¹⁰¹. Assim, ao teste, todos foram posicionados em decúbito dorsal de forma confortável, os eletrodos adesivos do tipo tetrapolar colocados no punho e tornozelo direito e solicitado que não realizassem movimentos bruscos com o corpo.

4.4.4. Mensuração da Força Muscular

Dinamometria digital com células de carga

O uso de dinamômetros portáteis já está bem consolidado no meio clínico, tendo se tornado um método alternativo nas investigações científicas, por tratar-se de um método econômico e de fácil utilização¹⁰².

Em nosso estudo, avaliamos força muscular de preensão palmar, extensores de tronco e extensores de joelho do membro dominante através dinamômetros eletrônicos portáteis conectados ao equipamento New Miotool (Miotec®, Brasil) e

análise dos resultados pelo software Miograph (Miotec®, Brasil) em quilogramas força (Kgf). Vale ressaltar também, que todos os equipamentos utilizados nesta pesquisa foram devidamente calibrados previamente aos testes e manuseados por único pesquisador capacitado para tal procedimento (ANEXO III).

Para cada grupo muscular, foram realizadas 3 contrações isométricas voluntárias máxima, do membro dominante por 5 segundos, com 15 segundos de repouso entre os ensaios. Os maiores valores da força máxima produzidos durante cada um dos 3 ensaios foram registrados e obtido o valor da média¹⁰³. Os indivíduos submetidos ao teste foram estabilizados com cintas não elásticas para evitar possíveis compensações¹⁰⁴. Durante o teste, foi dado feedback verbal de estímulo para contração máxima pelo avaliador e visual através do software da Miograph®.

Ao sujeito foi explicado verbalmente e demonstrado como o mesmo deveria executar o movimento, sendo fornecidas todas as orientações para realização do teste previamente. Assim como, durante a realização do mesmo, o avaliador manteve-se sempre atento às possíveis compensações que o indivíduo pudesse realizar¹⁰⁵.

4.4.4.1. Mensuração de Força de preensão palmar

A mensuração referente a força de preensão palmar foi obtida através do dinamômetro portátil do tipo Handgrip, com capacidade para 100 Kgf, em aço, (Miotec®, Brasil), por trata-se de um equipamento bastante utilizado para mensuração de força muscular, o qual estima a força geral do indivíduo, além da função física e estado de saúde geral^{78,80,106}.

O indivíduo permaneceu na posição sentada em uma cadeira sem braços, com os pés apoiados no chão e quadril e joelho posicionados a aproximadamente 90 graus de flexão, com o ombro em adução e rotação neutra, cotovelo em flexão de 90 graus, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30 graus de extensão e entre 0 a 15 graus de adução, conforme recomendada pela Sociedade Americana de Terapeutas de Mão – SATM¹⁰⁷. Como comando, foi solicitado que o participante realizasse uma força de preensão manual máxima contra o equipamento durante 5 segundos.

4.4.4.2. Mensuração da Força de extensores de tronco

A força referente aos músculos extensores do tronco foi mensurada através do dinamômetro de tronco (Miotec®, Brasil) com capacidade de 200 Kgf, em aço, com dimensões de base 350 x 350 mm.

O indivíduo foi posicionado em ortostatismo, com os pés apoiados na plataforma do dinamômetro, em flexão anterior do tronco com joelhos levemente semi-flexionados. Como comando, o mesmo foi instruído a realizar uma força máxima de tração no puxador, realizando assim uma extensão máxima do tronco¹⁰⁸.

4.4.4.3. Mensuração da Força de extensores de joelho

Para aferição de força muscular dos extensores do joelho utilizamos um dispositivo de células de carga (Aeph, Brasil) acoplada a cadeira extensora sem utilização de carga extra, a qual é bastante utilizada para mensurar a variabilidade de força desse grupo muscular¹⁰⁵. A célula de carga foi conectada a uma tornoeleira inextensível no membro dominante, aproximadamente 1 a 2 cm superior ao maléolo do tornozelo, de forma que o vetor de força seja exercido sempre em 0° em relação ao eixo da célula de carga¹⁰⁹.

O indivíduo manteve-se sentado, com 90 graus de flexão de quadril^{53,110,111} e 60 graus de flexão do joelho^{53,112–115}, com auxílio do eletrogoniômetro (Miotec®, Brasil), sem que existisse contato entre a fossa poplíteia e a mesa e/ou contato dos membros inferiores com o solo. Tal angulação de flexão de joelho a 60° foi padronizada pois estudos mostram que este é o ângulo que traduz maior torque do quadríceps e o que prevê parâmetros de EMG mais reprodutíveis. Quanto ao comando para execução do teste, solicitamos ao avaliado uma extensão máxima do joelho^{104,116}.

Este posicionamento foi adotado tanto para avaliação da força muscular dos extensores de joelho, como para avaliação da atividade mioelétrica e fadiga muscular.

4.4.5. Eletromiografia de superfície (sEMG)

A eletromiografia de superfície consiste na avaliação e quantificação do potencial de ação muscular durante recrutamento motor; ou seja, análise da atividade

neuromuscular^{117,118}. É um método não-invasivo, sem desconforto, livre de radiação, de rápido resultado e fácil interpretação. Este método é amplamente utilizado para ensaios clínicos referentes a análise estimada de força, *input* e *output* muscular e avaliação de fadiga¹¹⁹.

Utilizamos nesta avaliação o Eletromiógrafo de 8 canais *New Miotoool* da (Miotec®, Brasil), para avaliar atividade mioelétrica (neuromuscular) e resistência à fadiga dos músculos vasto medial, vasto lateral e reto femoral do membro dominante. Foram utilizados eletrodos de superfície descartáveis, modelo *Double Trace* de Ag/AgCl (prata/cloreto de prata), do tipo ativo, bipolar, com a distância entre os polos de 20 mm (Double Trace, Shanghai, China) os quais foram posicionados em locais específicos para cada músculo, no ponto médio, ou seja, no ventre muscular, respeitando a direção longitudinal das fibras musculares e o eletrodo de referência posicionado na cabeça fibular do mesmo membro dominante; tendo como base as recomendações do protocolo da *Surface electromyography for the no-invasive assesement of muscles* (SENIAM)¹²⁰.

Todos foram orientados previamente a usarem roupas leves, calçados confortáveis e não realizar exercício físico 48 horas antes do teste. Primeiramente foram informados sobre o funcionamento do equipamento e os procedimentos para a realização dos testes, ou seja, familiarização e somente depois a execução do mesmo.

Com a finalidade de diminuir possíveis interferências na aquisição do sinal eletromiográfico, foi realizada tricotomia e limpeza da pele com álcool etílico a 70% nos locais pré-determinados para fixação dos eletrodos^{117,121,122}. Para minimizar possíveis ruídos e artefatos dos sinais, foram usados filtros passa banda de 20 Hz e 500 Hz¹²³. Para realização dos testes referentes a análise eletromiográfica e fadigabilidade, foram colhidos inicialmente dados da contração isométrica voluntária máxima (CIVM) de cada músculo (vasto medial, vasto lateral e reto femoral) para posterior normalização do sinal eletromiográfico.

Os dados foram coletados, armazenados e analisados pelos softwares Miograph e BioTrainer da (Miotec®, Brasil), e uso do computador portátil da (Dell, Brasil).

4.4.5.1. Atividade Mioelétrica

Para mensurar a atividade elétrica muscular, foi solicitado aos participantes que realizassem 3 contrações isométricas voluntárias máxima durante 5 segundos, com intervalo de descanso de 120 segundos entre cada repetições¹¹⁵. Durante o teste, foi dado feedback verbal pelo avaliador e visual através do software da Miograph®.

A atividade mioelétrica foi estimada pela amplitude do sinal mioelétrico em milivolts (μV) no domínio tempo, na qual os sinais brutos foram processados através do cálculo do *Root Mean Square* (RMS) e a normalização dos sinais através da porcentagem da contração isométrica voluntária máxima (CIVM), o qual representa o parâmetro mais utilizado e talvez mais fidedigno para esta análise^{118,124}. Assim, utilizamos um intervalo de 3 segundos para cada contração isométrica de 5 segundos, sendo o primeiro e último segundos descartados, já que no início e final do movimento poderia ocorrer movimentação da articulação do joelho e assim, possíveis vieses de coleta¹¹⁵. Para cada músculo foram obtidos valores de amplitude média e desvio padrão.

4.4.5.2. Fadiga Muscular

Para análise da fadiga muscular, utilizamos o software *BioTrainer* (Miotec®, Brasil) e os músculos analisados foram o vasto medial (VM), reto femoral (RF) e vasto lateral (VL), já que é o grupo muscular que apresenta maior consistência para determinação do limiar neuromuscular¹²⁵. Foi solicitado aos indivíduos uma contração isométrica voluntária submáxima a 60%, calculada pelo software, durante 60 segundos ou até a exaustão. Estudos mostram que o protocolo de 60% da CIVM sugestionam interação mútua tanto da fadiga periférica quanto central^{126,127}.

Como comando para execução do teste, solicitamos ao avaliado para estender o joelho, mantendo a contração por 60 segundos ou até a exaustão. Durante o teste, foi dado feedback verbal pelo avaliador e visual através do software *BioTrainer* para manutenção da contração isométrica submáxima (60% da CIVM) de extensão do joelho.

A resistência à fadiga muscular foi analisada através da velocidade de condução da fibra muscular, a qual prediz fadiga periférica e através da dimensão fractal, a qual refere-se ao índice de mudança da magnitude do sinal, sendo esta

relacionada a fadiga central^{113,127}, através da análise da frequência mediana e da amplitude do sinal eletromiográfico, respectivamente.

Assim, quanto maior a velocidade de condução, menor fatigabilidade periférica; e quanto maior a dimensão fractal, maior a fatigabilidade central.

É importante ressaltar que todos os equipamentos utilizados supracitados (balança digital, estadiômetro, fita métrica digital, eletrogoniômetro, eletromiógrafo e dinamômetros) foram adquiridos pelo Laboratório de Controle Motor e Equilíbrio Postural (LCMEP/CNPq) em parceria com o NUPAST (Núcleo de Pesquisa a Saúde do Trabalhador), custeados por recursos provenientes do edital MCTI/FINEO/CT-INFRA 01/2013.

4.5. Análise estatística

Os resultados foram apresentados em tabelas com valores de média e desvio-padrão, com intervalos de confiança de 95% e significância estatística foi estipulada em 5% para um ($p < 0,05$). Para comparação da média entre os grupos foi utilizado o teste *T Student* e para análise da correlação entre as variáveis o coeficiente de correlação de *Pearson*, considerando correlação fraca (0–0,3), moderada (0,4-0,6) e forte (0,7-1) e modelos de regressão logística para descrever o comportamento das variáveis. Os dados foram armazenados em uma planilha do Excel e análises e gráficos construídos através do software livre *R* (*R Core Team*, Viena)¹²⁸.

5. RESULTADOS

Um total de 71 indivíduos participaram da pesquisa, 31 indivíduos do grupo DIGH, destes 16 do sexo masculino e 15 do sexo feminino e 40 indivíduos controles saudáveis, destes 20 do sexo masculino e 20 do sexo feminino. No estudo, não foram observadas diferenças significativas entre a idade, IMC e nível de atividade física (IPAQ). Porém, como já esperado, indivíduos DIGH apresentaram menores valores para o peso corporal, altura, desvio padrão da altura (SDS), área de superfície corporal (BSA) além da redução da massa magra em valores relativos (%) e absolutos (Kg) comparados a controles saudáveis (Tabela 1).

Tabela 1. Dados antropométricos e nível de atividade física em 31 DIGH e 40 controles.

Variáveis	DIGH	CO	p valor
Sexo (M)	16	20	1,000
Idade (a)	46,5±12,4	43,2±11,2	0,992
Peso (kg)	38,0±6,9	66,6±10,7	<0,001
Altura (cm)	125,5±7,6	166,0±10,3	<0,001
SDS-Altura	-8,6±1,3	-0,3±1,5	<0,001
IMC (kg/m²)	23,4±3,4	24,1±2,8	0,354
BSA (m²)	1,1±0,1	1,7±0,1	<0,001
Massa magra (%)	55,0±17,0	77,0±8,4	<0,001
Massa magra (kg)	25,6±7,2	53,8±12,1	<0,001
Nível de atividade física	1,45±0,5	1,51±0,5	0,616

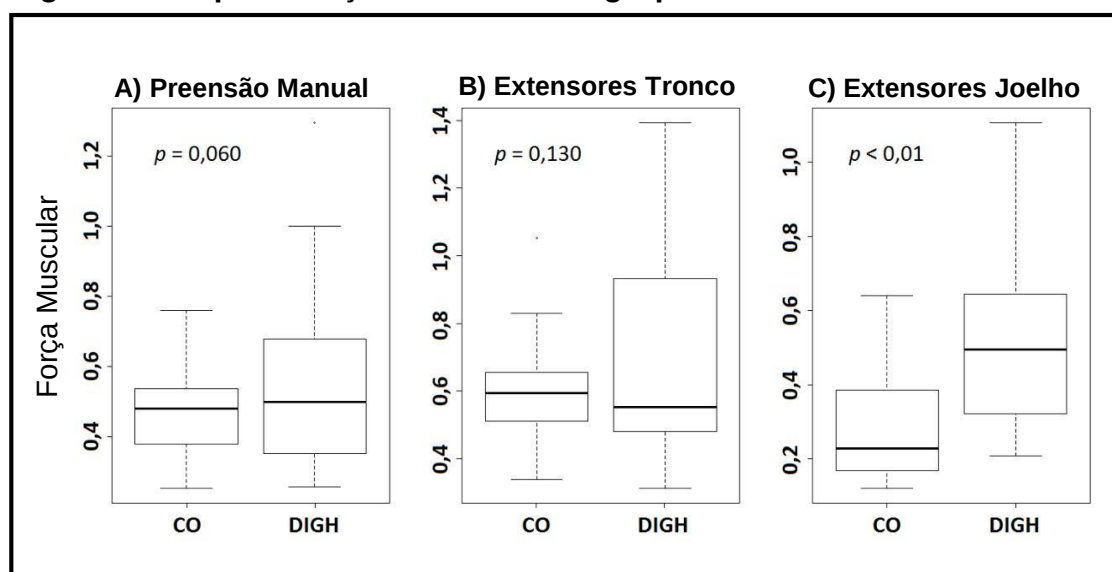
Média±DP: Desvio Padrão; DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudáveis; M: Sexo masculino; SDS: Desvio-padrão altura; Kg: Quilograma; cm: Centímetros; IMC: Índice de Massa Corporal; BSA: cálculo da superfície corporal; Nível de atividade física. Para análise entre os grupos teste *T Student* $p<0,05$.

Em relação aos parâmetros clínicos de força muscular por dinamometria não houve diferença significativa para força de extensores de joelho, com menores valores no grupo DIGH referentes força de preensão manual e força de extensores de tronco (Tabela 2). Porém, quando corrigidos pelo peso corporal, o grupo DIGH apresentou maiores valores referentes a força de extensores de joelho, sem diferença significativa nos parâmetros de força de preensão manual e extensores do tronco comparados ao grupo controle (Tabela 2 e Figura. 4).

Tabela 2. Força muscular nos grupos DIGH e controles.

Variáveis	DIGH	CO	p valor
Força Preensão Manual (kgf)	20,9±9,5	30,8±8,7	<0,001
Força Preensão Manual/peso corporal (kg)	0,55±0,24	0,46±0,10	0,060
Força Preensão Manual/Massa magra (kg)	0,88±0,52	0,57±0,11	0,003
Força Extensores Tronco (kgf)	25,3±9,0	39,2±6,1	<0,001
Força Extensores Tronco/peso corporal (kg)	0,68±0,28	0,60±0,12	0,130
Força Extensores Tronco/Massa magra (kg)	1,08±0,51	0,75±0,17	0,002
Força Extensores joelho (kgf)	19,2±8,3	19,5±10,2	0,920
Força Extensores joelho/peso corporal (kg)	0,51±0,22	0,28±0,13	<0,001
Força Extensores Joelho/Massa magra (kg)	0,79±0,38	0,35±0,15	<0,001

Média±DP: Desvio Padrão; DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudável; Força muscular de preensão manual e extensores de tronco e joelho em Quilogramas força (Kgf) e corrigido pelo peso corporal. Para análise entre os grupos teste *T Student*. $p < 0,05$.

Figura 4. Boxplots força muscular nos grupos DIGH e controles.

Valores referentes a força muscular corrigidos pelo peso corporal: A) Preensão manual, B) Extensores do tronco e C) Extensores do joelho. DIGH: Indivíduos com deficiência isolada do GH e CO: Indivíduos controles saudáveis.

Referente a atividade mioelétrica dos músculos superficiais extensores do joelho, vasto medial, reto femoral e vasto lateral, o grupo DIGH apresentou menores valores nesses três músculos. Porém, nos parâmetros de velocidade de condução, a qual estima fadigabilidade muscular periférica, foram observados melhor resistência a fadiga nos indivíduos DIGH, sem diferença na análise da amplitude do sinal referente

a fatigabilidade central dos três músculos avaliados. Também não houve diferença em relação ao tempo de contração muscular e exaustão (Tabela 3).

No que se diz respeito à exaustão, ambos os grupos apresentaram percentis aproximadamente semelhantes onde 32,2% dos indivíduos DIGH entraram em exaustão, ou seja, não conseguiram manter a contração muscular por 60 segundos, conforme estipulado para o teste e 28,2% para o grupo controle.

Tabela 3. Atividade mioelétrica e fadiga muscular nos grupos DIGH e controles.

Variáveis	DIGH	CO	p valor
Atividade Mioelétrica VM (%)	87,2±16,5	95,4±12,4	0,002
Atividade Mioelétrica RF (%)	79,1±17,5	93,9±14,0	<0,001
Atividade Mioelétrica VL (%)	81,5±16,3	97,0±13,1	<0,001
Dimensão Fractal VM (%)	49,2±8,6	45,8±9,1	0,119
Dimensão Fractal RF (%)	42,9±6,8	42,5±6,6	0,786
Dimensão Fractal VL (%)	52,5±5,8	50,1±8,8	0,186
Velocidade de Condução VM (Hz)	110,6±10,8	100,1±12,1	0,002
Velocidade de Condução RF (Hz)	117,8±16,1	99,1±17,0	0,002
Velocidade de Condução VL (Hz)	115,9±14,2	109,9±13,4	0,050
Tempo contração (s)	57,0±5,2	57,5±4,6	0,683
Exaustão	1,67±0,4	1,71±0,4	0,719

Média±DP: Desvio Padrão; DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudáveis; atividade mioelétrica através da média das contrações em RMS (*Root Mean Square*) normalizado pela CIVM (contração isométrica voluntária máxima) (%); fadiga através da dimensão fractal – amplitude (%) e velocidade de condução - frequência mediana (Hz) dos músculos vasto medial (VM), reto femoral (RF) e vasto lateral (VL). Tempo de contração em segundos (s) e exaustão. Para análise entre os grupos teste *T Student*. $p<0,05$.

Quando estratificados por sexo, indivíduos do sexo masculino do grupo DIGH apresentaram maiores valores referentes a força de preensão manual, extensores do tronco e joelho quando corrigidos pelo peso corporal. Não houveram diferença significativa nos parâmetros referentes a atividade mioelétrica dos três músculos avaliados e quanto a fatigabilidade muscular, o grupo DIGH apresentou maiores valores na amplitude do sinal dos músculos vasto medial e vasto lateral o que sugere menor resistência a fadiga central. Os demais dados mantiveram o mesmo comportamento da análise não estratificada (Tabela 4).

Tabela 4. Função muscular nos grupos DIGH e controles do sexo masculino.

Variáveis	DIGH	CO	p valor
Força Preensão Manual (Kgf)	27,2±9,5	36,9±8,1	0,007
Força Preensão Manual/Peso corporal	0,72±0,23	0,50±0,07	<0,001
Força Extensores Tronco (Kgf)	29,5±9,0	41,3±6,1	<0,001
Força Extensores Tronco/Peso corporal	0,818±0,29	0,56±0,07	0,005
Força Extensores Joelho (Kgf)	25,3±8,3	28,0±10,2	0,737
Força Extensores Joelho/Peso corporal	0,68±0,17	0,38±0,11	<0,001
Atividade Mioelétrica VM (%)	95,9±16,5	93,2±12,4	0,101
Atividade Mioelétrica RF (%)	80,9±17,5	92,7±14,0	0,680
Atividade Mioelétrica VL (%)	85,7±16,3	97,9±13,1	0,050
Dimensão Fractal VM (%)	51,3±8,6	40,9±9,1	0,031
Dimensão Fractal RF (%)	40,9±6,8	43,2±6,6	0,583
Dimensão Fractal VL (%)	53,4±5,8	46,1±8,8	0,022
Velocidade de Condução VM (Hz)	128,3±10,8	101,4±12,1	<0,001
Velocidade de Condução RF (Hz)	123,0±16,1	100,7±17,0	0,012
Velocidade de Condução VL (Hz)	112,3±14,2	106,4±13,4	0,005
Exaustão	1,7±0,4	1,7±0,4	0,911

Média±DP: Desvio Padrão; DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudáveis; Força muscular em kilogranmas força (kgf), atividade mioelétrica através da média das contrações em RMS (*Root Mean Square*) normalizado pela CIVM (contração isométrica voluntária máxima) em porcentagem (%); fadiga através da dimensão fractal – amplitude (%) e velocidade de condução - frequência mediana (Hz) dos músculos vasto medial (VM), reto femoral (RF) e vasto lateral (VL). Tempo de contração em segundos (s) e exaustão. Para análise entre os grupos teste *T Student*. $p<0,05$.

Com relação a análise de indivíduos do sexo feminino, os dados comportaram-se similarmente a análise não estratificada. Mulheres DIGH apresentaram maior força de extensores de joelho corrigidos pelo peso corporal, maior resistência à fadiga periférica, sem diferença na análise da fadiga central e redução da atividade mioelétrica dos três músculos avaliados (Tabela 5).

Tabela 5. Função muscular nos grupos DIGH e controles do sexo feminino.

Variáveis	DIGH	CO	p valor
Força Preensão manual (Kgf)	14,2±9,5	24,9±8,1	<0,001
Força Preensão manual/Peso corporal	0,34±0,08	0,42±0,11	0,153
Força Extensores Tronco (Kgf)	21,0±9,0	37,2±6,1	<0,001
Força Extensores Tronco/Peso corporal	0,55±0,20	0,63±0,15	0,218
Força Extensores Joelho (Kgf)	12,8±8,3	11,4±10,2	0,259
Força Extensores Joelho/Peso corporal	0,34±0,11	0,19±0,07	<0,001
Atividade Mioelétrica VM (%)	77,9±16,5	97,4±12,4	0,008
Atividade Mioelétrica RF (%)	77,1±17,5	95,0±14,0	<0,001
Atividade Mioelétrica VL (%)	77,4±16,3	96,2±13,1	<0,001
Dimensão Fractal VM (%)	47,0±8,6	50,5±9,1	0,234
Dimensão Fractal RF (%)	45,0±6,8	41,8±6,6	0,139
Dimensão Fractal VL (%)	51,5±5,8	53,9±8,8	0,326
Velocidade de Condução VM (Hz)	113,1±10,8	98,8±12,1	<0,001
Velocidade de Condução RF (Hz)	112,2±16,1	97,7±17,0	0,020
Velocidade de Condução VL (Hz)	119,9±14,2	113,3±13,4	0,116
Exaustão	1,6±0,4	1,6±0,4	0,771

Média±DP: Desvio Padrão; DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudáveis; atividade mioelétrica através da média das contrações em RMS (*Root Mean Square*) normalizado pela CIVM (contração isométrica voluntária máxima) em porcentagem (%); fadiga muscular através da dimensão fractal – amplitude (%) e velocidade de condução - frequência mediana (Hz) dos músculos vasto medial (VM), reto femoral (RF) e vasto lateral (VL). Tempo de contração em segundos (s) e exaustão. *T Student*. $p < 0,05$.

Foram encontradas correlações significativas para todas as variáveis entre massa magra e função muscular nos indivíduos em geral (grupo DIGH e controle), destas foram observadas moderadas correlações entre massa magra e força de preensão manual e força do tronco; e correlações fracas para as demais variáveis. No grupo DIGH foi observado correlação significativa moderada entre massa magra (kg) e força de extensores de joelho, sem significância para os demais parâmetros de função muscular (Tabela 6).

Tabela 6. Correlações entre massa magra e parâmetros de função muscular nos grupos DIGH e total (DIGH e controles).

Função Muscular	Massa Magra (Kg)	
	DIGH	Total
Força de preensão manual (kgf)	r= 0,21 P= 0,253	r= 0,66 P<0,0001
Força de extensores Tronco (kgf)	r= 0,01 P= 0,963	r= 0,62 P<0,0001
Força de extensores Joelho (kgf)	r= 0,41 P= 0,021	r= 0,34 P= 0,003
Atividade Mioelétrica VM (%)	r= 0,06 P= 0,752	r= 0,19 P= 0,124
Atividade Mioelétrica RF (%)	r= -0,06 P= 0,733	r= 0,36 P= 0,002
Atividade Mioelétrica VL (%)	r= 0,08 P= 0,653	r= 0,39 P<0,001
Dimensão Fractal VM (%)	r= 0,08 P= 0,671	r= -0,28 P= 0,017
Dimensão Fractal RF (%)	r= 0,25 P= 0,182	r= 0,04 P= 0,772
Dimensão Fractal VL (%)	r= -0,04 P= 0,841	r= -0,30 P= 0,012
Velocidade de Condução VM (Hz)	r= -0,07 P= 0,710	r= -0,29 P= 0,015
Velocidade de Condução RF (Hz)	r= -0,07 P= 0,699	r= -0,37 P= 0,001
Velocidade de Condução VL (Hz)	r= -0,16 P= 0,399	r= -0,30 P= 0,012

DIGH: Grupo Deficiência Isolada GH; CO: Grupo controle saudáveis; atividade mioelétrica através da média das contrações em RMS (*Root Mean Square*) normalizado pela CIVM (contração isométrica voluntária máxima) em porcentagem (%); fadiga muscular através da dimensão fractal - amplitude (%) e através da velocidade de condução – frequência mediana (Hz) dos músculos vasto medial (VM), reto femoral (RF) e vasto lateral (VL); r: Coeficiente de Correlação de Pearson; $p<0,05$.

4. DISCUSSÃO

O papel do GH/IGF-I no anabolismo muscular encontra-se bem estabelecido^{10,11,46}, porém o impacto da redução desses hormônios na função muscular ainda é controverso. Em nosso estudo, observamos que indivíduos DIGH grave, de origem congênita, não tratados possuem melhor função muscular global comparados a controles, pareados por idade, sexo e nível de atividade física.

Quando corrigidos pelo peso corporal, indivíduos DIGH apresentaram maior força de extensores de joelho, sem diferença estatística na variável relacionada a força de preensão manual e extensores de tronco. Isso nos mostra que apesar desses indivíduos apresentarem redução da massa magra, esta não interferiu na produção de força, já que a força muscular consiste em um processo complexo, com vários fatores determinantes como eficiência neuromuscular, biomecânica, tipo de fibra muscular e não unicamente ao volume de massa muscular².

Em paralelo, sobre a interação osteomuscular, a funcionalidade muscular encontrou-se preservada, seguindo a mesma linha de raciocínio, onde estudos prévios do grupo mostram boa integridade óssea desses indivíduos DIGH adultos quando comparados a controles normais^{26,27}. Estudos mostram que há uma forte relação entre os tecidos ósseo e muscular, onde possíveis alterações em um pode levar consequentemente alterações no outro⁴. Na Teoria Mecanostática de Frost, estímulos mecânicos decorrentes da contração muscular, estimula células ósseas, promovendo assim produção e manutenção do tecido ósseo, sendo que este, juntamente com tecido muscular participam da produção e troca hormonal local de GH/IGF-I⁵⁰. Assim, acreditamos que a boa densidade óssea encontrada nesses indivíduos DIGH, seja explicada pela boa funcionalidade muscular, observada em nosso trabalho, além de que é possível também que a produção autócrina de IGF-I possa estar contribuindo para boa manutenção de massa óssea, porém de maneira inversa, essa produção hormonal pelo tecido ósseo parece não contribuir para manutenção da massa muscular desses indivíduos.

Devido a baixa prevalência de DIGH grave não tratada, estudos comparáveis aos nossos são escassos. No entanto, em um estudo com sete adultos com DIGH idiopática (previamente tratados durante a infância) não revelou alterações nos parâmetros de força muscular, apesar da redução na massa magra¹⁹. Em

contrapartida, um outro estudo sobre avaliação muscular em 24 indivíduos DGH comparados com 41 controles saudáveis de ambos os sexos e pareados por nível de atividade física, DGH apresentaram reduzida área de corte transversal e menor força quadríceps¹²⁹. Porém a classificação da DGH desse estudo era do tipo adquirida, decorrente de tumor hipofisário e com estatura normal, diferentemente do tipo de deficiência do atual estudo.

Um estudo sobre avaliação óssea e muscular em crianças e adolescentes portadoras de DGH, observou redução de massa muscular associada a redução de força, porém nosso estudo difere da faixa etária desse estudo já que nós não avaliamos crianças e adolescentes com DGH¹⁷. No mesmo sentido, estudos que abordam o efeito do tratamento com GH na função muscular não observam efeito significativo nesse aspecto. Um estudo multicêntrico de ensaio clínico randomizado, duplo cego com tratamento de GH em 166 adultos DGH, obteve efeito positivo na composição corporal, com redução de massa gorda e aumento de massa magra, porém sem efeito na performance ao exercício e qualidade de vida¹³⁰. Semelhante a um outro estudo sobre a administração de GH, o qual não foi suficiente para fornecer ganho de força muscular em indivíduos com DGH²¹.

Assim como em uma metanálise sobre a reposição de GH em adultos com DGH que apresentou um efeito positivo na massa muscular, porém com pouco efeito na força¹³¹. Da mesma forma, outras metanálises sobre o efeito do GH a curto prazo na força muscular tanto em pacientes com DGH²⁰, como em atletas saudáveis²² não foi observado aumento significativo de força, evidenciando assim, que os efeitos do GH no músculo são mais relevantes para o conteúdo de massa do que para a função.

É imprescindível mencionar que o exercício físico desempenha um papel crucial para função muscular, sendo o treino resistido considerado padrão-ouro para aumento de força muscular, justificado pelo aumento do recrutamento de unidades motoras³⁸. Estudos mostram a existência de uma relação mais forte entre a força muscular e desempenho físico em comparação com a relação entre força muscular e massa muscular^{38,132}. Contudo, ressaltamos que em nosso estudo, não houve diferença significativa entre o grupo testado e grupo controle quanto ao nível de atividade física, portanto, esta não influenciou os resultados das nossas análises musculares.

Com relação a musculatura avaliada em nossa pesquisa, observamos que o grupo DIGH apresentou mais força muscular dos extensores de joelho quando normalizada pelo peso corporal. Estudos mostram que especificamente esses músculos são utilizados principalmente para locomoção e são extremamente importantes para o desempenho das atividades diárias. Possuem composição mista de tipo de fibra e arquitetura complexa¹³³. Além disso, estudos mostram que parâmetros de força do mesmo é um preditor de fragilidade e mortalidade⁵².

Por outro lado, em nosso estudo, indivíduos DIGH não apresentaram diferença significativas nas variáveis referentes a força de preensão palmar e de extensores de tronco. Porém é válido afirmar que apesar de não apresentar resultados significativos no parâmetro referente a força de preensão manual ($p=0,06$) houve uma tendência favorável visto que, indivíduos DIGH apresentaram valores levemente maiores que controles. Quanto a força de extensores de tronco acreditamos que outras variáveis possam ter influenciado no torque máximo, com destaque a biomecânica, já que o dinamômetro de tronco utilizado não era adaptado para indivíduos de baixa estatura acentuada.

Quanto ao potencial mioelétrico dos extensores de joelho, o grupo DIGH apresentou menores valores comparado a controles, sugerindo assim que indivíduos com níveis séricos normais de GH apresentaram uma melhor resposta neuromuscular. Logo, apesar do grupo testado não apresentar diferença nos níveis de força muscular de quadríceps, os mesmos apresentaram menores valores referentes ao potencial mioelétrico. Isso nos mostra que apesar de haver uma associação, estimativa indireta entre força e potencial mioelétrico, não foi isso que encontramos em nosso trabalho. No entanto, essa relação não é constatada na totalidade do leque de forças, nem para todos os músculos.

A graduação de força de um músculo pela dinamometria, de uma forma geral é resultado global da contração de suas fibras musculares, por outro lado a EMG de superfície revela somente uma visão localizada da atividade elétrica do músculo, pois o eletrodo de superfície não possibilita captar todo o sinal gerado no volume muscular. Estudos trazem essa não associação entre força x EMG, como em um estudo com treinamento resistido do quadríceps, onde os indivíduos obtiveram aumento do torque muscular, porém sem aumento nos sinais da EMG¹³⁴, corroborando assim com

nossos achados. Acreditamos que outro fator que pode ter influenciado, é o fato dos “anões de Itabaianinha” possuírem maior índice de massa gorda, o que pode ter dificultado a captação dos sinais eletromiográficos, visto que a gordura é um ruído (impedância), promovendo assim maior resistência para captação dos sinais¹³⁵.

Quanto a fatigabilidade muscular, indivíduos DIGH possuem maior resistência a fadiga periférica, sem diferença na fatigabilidade central comparados a controles saudáveis. A fadiga central envolve estruturas neurais e é estimada pela dimensão fractal, esta avaliada por meio da magnitude do sinal mioelétrico, enquanto que a fadiga periférica relaciona-se a eventos locais, no próprio tecido muscular, como a redução do fluxo sanguíneo, acúmulo de metabólitos ou função oxidativa mitocondrial, sendo esta estimada pela velocidade de condução, através da análise da frequência mediana do sinal.

Em um estudo de revisão sobre a influência do GH nas limitações funcionais e na qualidade de vida em adultos, mostraram que tanto indivíduos DGH como excesso de GH (acromegalia) apresentam fadiga que parece estar mais relacionada a condicionamento aeróbico do que muscular¹⁸. É difícil explicar por que tanto a deficiência de GH quanto o excesso de GH têm o padrão muscular similar. Talvez o padrão muscular nessas condições reflita outros fatores associados. Diferentemente ao observado em nosso trabalho, um estudo sobre a fatigabilidade muscular central e periférica, e qualidade de vida em 45 indivíduos DGH (provavelmente adquirida), observou que não houveram alterações relacionadas a fadiga muscular periférica, porém com prejuízo nos valores referentes a fadiga central⁵⁸.

Em contraste com os sujeitos de DIGH de Itabaianinha, os indivíduos com nanismo de *Laron* (devido à resistência ao GH) frequentemente se queixam de fraqueza e fadiga, e parecem ter desempenho físico prejudicado^{136,137}. Estes dados aparentemente discordantes com o aumento do desempenho físico de nossos indivíduos com IGHD sugerem que, em nossa população, níveis baixos, mas ainda ativos, de GH garantem algum efeito muscular direto.

Curiosamente, ao contrário dos humanos com Síndrome *Laron*, camundongos *knockout* para GHR (também resistentes ao GH), possuem melhor função muscular em comparação com camundongos normais¹⁶. Portanto, esses animais possuem uma função muscular similar aos nossos indivíduos com DIGH. Além disso, camundongos

knockout para GHRH, similarmente ao tipo de deficiência do nosso estudo, também exibem atividade locomotora aumentada, sugerindo função muscular adequada¹³⁸. Como um todo, esses dados sugerem uma dissociação entre massa muscular e função em vários modelos de resistência ou deficiência de GH.

Em nosso estudo observamos que o grupo DIGH não apresentou correlações significativas para os parâmetros entre massa magra e função muscular, exceto correlação moderada significativa entre massa magra e força de extensores de joelho. Estando assim de acordo com estudos atuais, os quais tem mostrado que o conteúdo de massa muscular não define sua funcionalidade, sendo que esta envolve mecanismos mais complexos^{1,2,38}.

Novos estudos histológicos e bioquímicos musculares poderão futuramente esclarecer melhor esses aspectos.

7. CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que indivíduos DIGH possuem redução de massa magra, sem prejuízo nos parâmetros de força de preensão manual e extensores de tronco, porém com maior força dos extensores do joelho e maior resistência à fadiga periférica, além de redução da atividade mioelétrica, sugerindo assim melhor função muscular geral comparados a controles.

Quando estratificados por sexo, não houve diferença da análise da atividade mioelétrica no sexo masculino e os demais dados comportaram-se de forma similar a análise não estratificada. Para correlações, indivíduos DIGH apresentaram correlação significativa moderada entre massa magra e força de extensores de joelho, sem significância para os demais parâmetros de função muscular.

8. REFERÊNCIAS

1. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3–19.
2. Trezise J, Collier N, Blazeovich AJ. Anatomical and neuromuscular variables strongly predict maximum knee extension torque in healthy men. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(6):1159–77.
3. Tyrovola JB. The “Mechanostat” Principle and the Osteoprotegerin - OPG/RANKL/RANK System PART II. The Role of the Hypothalamic - Pituitary Axis. *J Cell Biochem*. 2016 (966):1–20.
4. Gross TS, Poliachik SL, Prasad J, Bain SD. The effect of muscle dysfunction on bone mass and morphology. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(1):25–34.
5. Lerebours C, Buenzli PR. Towards a cell-based mechanostat theory of bone: the need to account for osteocyte desensitisation and osteocyte replacement. *J Biomech*. 2016;49(13):2600–6.
6. Yu M, Wang H, Xu Y, Yu D, Li D, Liu X, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) promotes myoblast proliferation and skeletal muscle growth of embryonic chickens via the PI3K/Akt signalling pathway. *Cell Biol Int*. 2015;39(8):910–22.
7. Gao C, Zhi R, Yang Z, Li H, Yan H, Wang X. Low Dose of IGF-I Increases Cell Size of Skeletal Muscle Satellite Cells Via Akt/S6K Signaling Pathway. *J Cell Biochem*. 2015;116(11):2637–48.
8. Chow JC, Ling PR, Qu Z, Laviola L, Ciccarone A, Bistran BR, et al. Growth hormone stimulates tyrosine phosphorylation of JAK2 and STAT5, but not insulin receptor substrate-1 or SHC proteins in liver and skeletal muscle of normal rats in vivo. *Endocrinology*. 1996;137(7):2880–6.
9. Ge X, Yu J, Jiang H. Growth hormone stimulates protein synthesis in bovine skeletal muscle cells without altering insulin-like growth factor-I mRNA expression. *J Anim Sci*. 2012;90(4):1126–33.
10. Chikani V, Ho KKY. Action of GH on skeletal muscle function: Molecular and

- metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol*. 2013;52(1):R107–23.
11. Wang Y, Bikle DD, Chang W. Autocrine and Paracrine Actions of IGF-I Signaling in Skeletal Development. *Bone Res*. 2013;1(3):249–59.
 12. Kim DONGUN, Itoh EM, Iida KE, Thorner MIO. Growth Hormone Increases mRNA Levels of PPAR δ and Foxo1 in Skeletal Muscle of Growth Hormone Deficient *lit / lit* Mice. *Endocr J*. 2009;56(1):141–7.
 13. List EO, Sackmann-Sala L, Berryman DE, Funk K, Kelder B, Gosney ES, et al. Endocrine Parameters and Phenotypes of the Growth Hormone Receptor Gene Disrupted (GHR $^{-/-}$) Mouse. *Endocr Rev*. 2011;32(3):356–86.
 14. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, List EO, Flyvbjerg A, Kopchick JJ. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology*. 2003;144(9):3799–810.
 15. Shibata S, Ueno C, Ito T, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M. Skeletal muscle growth defect in human growth hormone transgenic rat is accompanied by phenotypic changes in progenitor cells. *Age (Omaha)*. 2010;32(2):239–53.
 16. Basu R, Qian Y, Kopchick JJ. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Lessons from growth hormone receptor gene disrupted mice: Are there benefits of endocrine defects? *Eur J Endocrinol*. 2018;181:EJE-18-0018.
 17. Improda N, Capalbo D, Esposito A, Salerno M. Muscle and skeletal health in children and adolescents with GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):771–83.
 18. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev*. 2006;27(3):287–317.
 19. Sartorio A, Agosti F, De Col A, Mazzilli G, Marazzi N, Busti C, et al. Muscle Strength and Power, Maximum Oxygen Consumption, and Body Composition in Middle-Aged Short-stature Adults with Childhood-onset Growth Hormone Deficiency. *Arch Med Res*. 2008;39(1):78–83.

20. Matthew Widdowson W, Gibney J. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):787–92.
21. De Jesus Modesto M, Amer NM, Erichsen O, Hernandez S, Dos Santos CD, De Carvalho JÂR, et al. Muscle strength and body composition during the transition phase in patients treated with recombinant GH to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(9–10):813–20.
22. Hermansen K, Bengtsen M, Kjær M, Vestergaard P, Jørgensen JOL. Impact of GH administration on athletic performance in healthy young adults: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Growth Horm IGF Res*. 2017 (34):38–44.
23. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips J a, Souza a H, Gondo RG, et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):917–23.
24. Aguiar-oliveira MH, Gill MS, Miraki-moud F, Menezes C a, Souza AHO, Martinelli CE, et al. Effect of Severe Growth Hormone (GH) Deficiency due to a Mutation in the GH-Releasing Hormone Receptor on and Ternary Complex Formation Throughout Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4118–26.
25. Aguiar-Oliveira MH, Souza AHO, Oliveira CRP, Campos VC, Oliveira-Neto LA, Salvatori R. The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: Lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):R85–97.
26. Gois MB, Salvatori R, Aguiar-Oliveira MH, Pereira FA, Oliveira CRP, Oliveira-Neto LA, et al. The consequences of growth hormone-releasing hormone receptor haploinsufficiency for bone quality and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(3):379–84.
27. Epitácio-Pereira CC, Silva GMF, Salvatori R, Santana JAM, Pereira FA, Gois-Junior MB, et al. Isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation causes hip joint problems and genu valgum, and reduces size but not density of trabecular and mixed bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):1710–5.

28. Barbosa JAR, Salvatori R, Oliveira CRP, Pereira RMC, Farias CT, Britto AV de O, et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(6):894–900.
29. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CRP, Blackford A, Valenca EHO, et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):714–21.
30. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. 2015;96(3):183–95.
31. Lin BL, Song T, Sadayappan S. Myofilaments: Movers and rulers of the sarcomere. *Compr Physiol*. 2017;7(2):675–92.
32. Lippert LS. *Cinesiologia clínica e anatomia*. 5th ed. Guanabara Koogan, editor. Rio de Janeiro/RJ; 2013. 340 p.
33. Deschenes M. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sport Med*. 2004;34(12):809–24.
34. Powers, Scott K; Howley ET. *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho*. 6th ed. Barueri/SP: Editora Manole; 2009. 646 p.
35. Herzog W. Skeletal muscle mechanics: questions, problems and possible solutions. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):98.
36. Sweeney HL, Hammers DW. Muscle Contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 1;10(2):a023200.
37. Kohlstaad I. *Scientific Evidence for Musculoskeletal, Bariatric, and Sports Nutrition*. 2006.
38. Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose–Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2015;45(12):1693–720.
39. Amer; Nadia Mohamad. Exercício físico resistido isolado ou combinado com

- hormônio do crescimento sintético: Efeitos sobre composição corpórea e força muscular em adultos jovens do sexo masculino, com diagnóstico de deficiência de GH na infância. 2014;
40. Schoenfeld BJ. The Mechanisms of Muscle Hypertrophy and Their Application to Resistance Training. *J Strength Cond Res.* 2010;24(10):2857–72.
 41. Murray PG, Higham CE, Clayton PE. The hypothalamo-GH axis: The past 60 years. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T123–40.
 42. Hong S, Chang Y, Jung H-S, Yun KE, Shin H, Ryu S. Relative muscle mass and the risk of incident type 2 diabetes: A cohort study. 2017;1–13.
 43. Monaco CMF, Perry CGR, Hawke TJ. Diabetic Myopathy: Current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):545–52.
 44. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *In Vivo.* 2007;21(1):45–54.
 45. Song YH, Song JL, Delafontaine P, Godard MP. The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(6):310–9.
 46. Bikle DD, Tahimic C, Chang W, Wang Y, Philippou A, Barton ER. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone.* 2015; 80:79–88.
 47. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6(6):1445–51.
 48. Harvey S, Baudet ML. Extrapituitary growth hormone and growth? *Gen Comp Endocrinol.* 2014;205:55–61.
 49. Žofková I. Hormonal aspects of the muscle-bone unit. *Physiol Res.* 2008;57(SUPPL. 1).
 50. Tyrovola JB, Odont XX. The “mechanostat Theory” of Frost and the OPG/RANKL/RANK System. *J Cell Biochem.* 2015;116(12):2724–9.
 51. Zempo H, Miyamoto-Mikami E, Kikuchi N, Fuku N, Miyachi M, Murakami H.

- Heritability estimates of muscle strength-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sport*. 2017;27(12):1537–46.
52. García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC, et al. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018.
 53. Aragão FA, Schäfer GS, De Albuquerque CE, Vituri RF, Mícolis De Azevedo F, Bertolini GRF. Eficiência neuromuscular dos músculos vasto lateral e bíceps femoral em indivíduos com lesão de ligamento cruzado anterior. *Rev Bras Ortop*. 2015;50(2):180–5.
 54. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol*. 2017;8(DEC):1–17.
 55. Kent-Braun JA. Skeletal Muscle Fatigue in Old Age. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009 Jan;37(1):3–9.
 56. SC G. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725–89.
 57. Gandevia SC, Allen GM, McKenzie DK. Central fatigue. Critical issues, quantification and practical implications. *Adv Exp Med Biol*. 1995;384:281–94.
 58. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Impaired quality of life in growth hormone-deficient adults is independent of the altered skeletal muscle oxidative metabolism found in conditions with peripheral fatigue. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):107–14.
 59. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol Rev*. 2008; 88(1):287–332.
 60. Vyas V, Kumar A, Jain V. Growth hormone deficiency in children: From suspecting to diagnosing. *Indian Pediatr*. 2017;54(11):955–60.
 61. Miquet JG, Muñoz MC, Giani JF, González L, Dominici FP, Bartke A, et al. Ames dwarf (Prop1^{df}/Prop1^{df}) mice display increased sensitivity of the major GH-signaling pathways in liver and skeletal muscle. *Growth Horm IGF Res*.

- 2010;20(2):118–26.
62. Cummings DE, Merriam GR. Growth Hormone Therapy in Adults. *Annu Rev Med.* 2003;54(1):513–33.
 63. Adamafio NA, Towns RJ, Kostyo JL. Growth hormone receptors and action in BC3H-1 myocytes. *Growth Regul.* 1991;1(1):17–22.
 64. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):557–68.
 65. Sharples AP, Hughes DC, Deane CS, Saini A, Selman C, Stewart CE. Longevity and skeletal muscle mass: the role of IGF signalling, the sirtuins, dietary restriction and protein intake. *Aging Cell.* 2015 Aug;14(4):511–23.
 66. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 1995;30(6):825–34.
 67. Chia DJ. Minireview: Mechanisms of Growth Hormone-Mediated Gene Regulation. *Mol Endocrinol.* 2014;28(7):1012–25.
 68. Philippou A, Barton ER. Optimizing IGF-I for skeletal muscle therapeutics. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24(5):157–63.
 69. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW. Control of the Size of the Human Muscle Mass. *Annu Rev Physiol.* 2004;66(1):799–828.
 70. Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet.* 2001;27(2):195–200.
 71. Nader GA. Molecular determinants of skeletal muscle mass: Getting the “AKT” together. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(10 SPEC. ISS.):1985–96.
 72. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001;3(11):1014–9.
 73. Ge X, Zhang Y, Jiang H. Signaling pathways mediating the effects of insulin-like growth factor-I in bovine muscle satellite cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;372(1–

2):23–9.

74. Barton-Davis ER, Shoturma DI, Sweeney HL. Contribution of satellite cells to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 1999;167(4):301–5.
75. Barbé C, Kalista S, Loumayer A, Ritvos O, Lause P, Ferracin B, et al. Role of IGF-I in follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2015;309(6):E557–67.
76. Retamales A, Zuloaga R, Valenzuela CA, Gallardo-Escarate C, Molina A, Valdés JA. Insulin-like growth factor-1 suppresses the Myostatin signaling pathway during myogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;464(2):596–602.
77. Cawthon PM. Assessment of lean mass and physical performance in sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015;18(4):467–71.
78. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95–101.
79. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PHM. Prevention of falls in older people living in the community. *Bmj*. 2016;i1419.
80. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
81. Alatzoglou KS, Dattani MT. Phenotype-genotype correlations in congenital isolated growth hormone deficiency (IGHD). *Indian J Pediatr*. 2012;79(1):99–106.
82. Petersenn S, Rasch a C, Heyens M, Schulte HM. Structure and regulation of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. *Mol Endocrinol*. 1998;12(2):233–47.
83. Baumann G, Maheshwari H. The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene.

Acta Paediatr Suppl. 1997;423(2):33–8.

84. Galli-Tsinopoulou A, Kotanidou EP, Kleisarchaki AN, Kauli R, Laron Z. A novel variant c.97C>T of the Growth Hormone Releasing Hormone Receptor gene causes isolated growth hormone deficiency type Ib. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;1.
85. Souza AHO, Salvatori R, Martinelli Jr CE, Carvalho WMO, Menezes CA, Barretto ES de A, et al. Hormônio do crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(3):406–13.
86. Oliveira HA, Salvatori R, Krauss MPO, Oliveira CRP, Silva PRC, Aguiar-Oliveira MH. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):427–32.
87. Gomes-Santos E, Gill MS, De Freitas MES, Magalhaes MMG, Souza AHO, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(5):559–64.
88. Barreto-filho AS, Alca MRS, Bastos RIA, Hermi A, Souza NIA, Pereira RMC, et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2018–23.
89. Souza AHO, Farias MIT, Salvatori R, Silva GMF, Santana JAM, Pereira FA, et al. Lifetime, untreated isolated GH deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation has beneficial consequences on bone status in older individuals, and does not influence their abdominal aorta calcification. *Endocrine*. 2014;47(1):191–7.
90. Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CRP, Diniz RDCA, Santana JAM, et al. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*.

2014;99(9):3285–9.

91. Menezes M, Salvatori R, Melo LD, Rocha ÍES, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Prolactin and sex steroids levels in congenital lifetime isolated GH deficiency. *Endocrine*. 2013;44(1):207–11.
92. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. 2018. Março de 2018.
93. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95.
94. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Rev Bras Atividade Física Saúde* [Internet]. 2012;6(2):5–18.
95. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm>. Outubro de 2017.
96. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1916;5(5):303-11-3.
97. World Health Organization - Measuring obesity: classification, and description of anthropometric data. Copenhagen: World Health Organization. 1988;
98. Disponível em: www.cdc.gov/nchs. 2018. Janeiro de 2018.
99. Bosaeus I, Wilcox G, Rothenberg E, Strauss BJ. Skeletal muscle mass in hospitalized elderly patients: Comparison of measurements by single-frequency BIA and DXA. *Clin Nutr*. 2014;33(3):426–31.
100. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):591–7.
101. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
102. Darren J. Paul and George P. Nassis. Testing Strength and Power in Soccer

- Players. *J Strength Cond Res*. 2015 Jun;29(6):1748–58.
103. Scattone Silva R, Nakagawa TH, Ferreira ALG, Garcia LC, Santos JEM, Serrão F V. Lower limb strength and flexibility in athletes with and without patellar tendinopathy. *Phys Ther Sport*. 2016;20:19–25.
 104. Dorsch S, Ada L, Canning CG. Lower Limb Strength Is Significantly Impaired in All Muscle Groups in Ambulatory People With Chronic Stroke: A Cross-Sectional Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(4):522–7.
 105. Barbosa AM, Aparecida P, Tamanini G, Marcolino M, Barbosa RI, Cássia M De, et al. Confiabilidade e validade de um dispositivo de célula de carga para avaliação da força de preensão palmar. 2015.
 106. Bohannon RW. Muscle strength. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):465–70.
 107. Fess E. Grip strength. Clinical assessment recommendations. *Am Soc Hand Ther*. 1992;41–5.
 108. Eichinger FLF, Soares AV, De Carvalho JM, Da Silva Gevaerd M, Domenech SC, Borges NG. Dinamometria lombar: Um teste funcional para o tronco. *Rev Bras Med do Trab*. 2016;14(2):120–6.
 109. Ansdell P, Thomas K, Howatson G, Hunter S, Goodall S. Contraction intensity and sex differences in knee-extensor fatigability. *J Electromyogr Kinesiol*. 2017;37:68–74.
 110. Duffell LD, Dharni H, Strutton PH, McGregor AH. Electromyographic activity of the quadriceps components during the final degrees of knee extension. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011;24(4):215–23.
 111. Kirking M, Barillas RB, Nelson PA, Hunter SK, Hyngstrom A. Sex differences in neuromuscular fatigability of the knee extensors post-stroke. *Brain Sci*. 2017;7(1).
 112. Conchola EC, Thiele RM, Palmer TB, Smith DB, Thompson BJ. Effects of neuromuscular fatigue on electromechanical delay of the leg extensors and flexors in young men and women. *Muscle and Nerve*. 2015;52(5):844–51.

113. Boccia G, Dardanello D, Rosso V, Pizzigalli L, Rainoldi A. The Application of sEMG in Aging: A Mini Review. *Gerontology*. 2015;61(5):477–84.
114. Correa CS, Silva BGC da, Alberton CL, Wilhelm Neto EN, Moraes AC de, Lima CS, et al. Análise da força isométrica máxima e do sinal de EMG em exercícios para os membros inferiores. *Rev Bras Cineantropometria e Desempenho Hum* [Internet]. 2011;15;13(6).
115. Pincivero DM, Green RC, Mark JD, Campy RM. Gender and muscle differences in EMG amplitude and median frequency, and variability during maximal voluntary contractions of the quadriceps femoris. *J Electromyogr Kinesiol*. 2000;10(3):189–96.
116. Grevstad U, Jæger P, Sørensen JK, Gottschau B, Ilfeld B, Ballegaard M, et al. The Effect of Local Anesthetic Volume Within the Adductor Canal on Quadriceps Femoris Function Evaluated by Electromyography: A Randomized, Observer- and Inflect-Blinded, Placebo-Controlled Study in Volunteers. *Anesth Analg*. 2016;123(2):493–500.
117. Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Peña Amaro J, Esteban P, Mendizábal S, Jiménez JF. Gender variability in electromyographic activity, in vivo behaviour of the human gastrocnemius and mechanical capacity during the take-off phase of a countermovement jump. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;1–9.
118. Vigotsky AD, Halperin I, Lehman GJ, Trajano GS, Vieira TM. Interpreting signal amplitudes in surface electromyography studies in sport and rehabilitation sciences. *Front Physiol*. 2018;8.
119. Enders H, Nigg BM. Measuring human locomotor control using EMG and EEG: Current knowledge, limitations and future considerations. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(4):416–26.
120. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*. 2000;10(5):361–74.
121. Watanabe K, Sato T, Mukaimoto T, Takashima W, Yamagishi M, Nishiyama T. Electromyographic analysis of thigh muscles during track cycling on a

- velodrome. *J Sports Sci.* 2016;34(15):1413–22.
122. Saito A, Ando R, Akima H. Effects of prolonged patellar tendon vibration on force steadiness in quadriceps femoris during force-matching task. *Exp Brain Res.* 2016;234(1):209–17.
 123. Chowdhury R, Reaz M, Ali M, Bakar A, Chellappan K, Chang T. Surface Electromyography Signal Processing and Classification Techniques. *Sensors.* 2013;13(9):12431–66.
 124. Buckthorpe MW, Hannah R, Pain TG, Folland JP. Reliability of neuromuscular measurements during explosive isometric contractions, with special reference to electromyography normalization techniques. *Muscle and Nerve.* 2012;46(4):566–76.
 125. Ertl P, Kruse A, Tilp M. Detecting fatigue thresholds from electromyographic signals: A systematic review on approaches and methodologies. *J Electromyogr Kinesiol.* 2016;30:216–30.
 126. Hohenauer E, Cescon C, Deliens T, Clarys P, Clijsen R. The effect of local skin cooling before a sustained, submaximal isometric contraction on fatigue and isometric quadriceps femoris performance: A randomized controlled trial. *J Therm Biol.* 2017;65:88–94.
 127. Beretta-Piccoli M, D'Antona G, Barbero M, Fisher B, Dieli-Conwright CM, Clijsen R, et al. Evaluation of central and peripheral fatigue in the quadriceps using fractal dimension and conduction velocity in young females. *PLoS One.* 2015;10(4):1–15.
 128. R Core Team - A language and environment for statistical computing. 2016;
 129. Cuneo RC, Salomon F, Wiles M, Sömkens PH. Skeletal Muscle Performance in Adults with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res.* 1990;33(4):55–60.
 130. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BMK, et al. Growth Hormone (GH) Replacement Therapy in Adult-Onset GH Deficiency: Effects on Body Composition in Men and Women in a Double-Blind,

- Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89(5):2048–56.
131. Rubeck KZ, Bertelsen S, Vestergaard P, Jørgensen JOL. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: A meta-analysis of blinded, placebo-controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(6):860–6.
 132. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67 A(1):28–40.
 133. Christie AD, Snook EM, Kent-Braun JA. Systematic review and meta-analysis of skeletal muscle fatigue and old age. *Med Sci Sport Exerc*. 2011;43(4):568–77.
 134. Narici M V., Hoppeler H, Kayser B, Landoni L, Claassen H, Gavardi C, et al. Human quadriceps cross-sectional area, torque and neural activation during 6 months strength training . *Acta Physiol Scand*. 1996;157(2):175–86.
 135. Luca CJ De. The use of surface electromyography in biomechanics. *J Appl Bio*. 1997;13(2):135–63.
 136. Shurka E, Laron Z. Adjustment and rehabilitation problems of children and adolescents with growth retardation. I. Familial dwarfism with high plasma immunoreactive human growth hormone. *Isr J Med Sci*. 1975;11(4):352–7.
 137. Laron Z. Muscle Force and Endurance in Untreated Adult and IGF-I Treated Children with Laron Syndrome. In: *Laron Syndrome - From Man to Mouse* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 161–4.
 138. Leone S, Chiavaroli A, Shohreh R, Ferrante C, Ricciuti A, Manippa F, et al. Increased locomotor and thermogenic activity in mice with targeted ablation of the GHRH gene. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(2):80–4.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, _____,
nacionalidade _____, idade _____,
estado civil _____, profissão _____,
com endereço residencial na _____,
portador do CPF: _____ e telefone _____, estou
sendo convidado(o) a participar de um projeto de pesquisa denominado “**Fenótipo muscular em indivíduos homozigotos para uma mutação no gene do receptor do GHRH**”, cujo objetivo geral do estudo é conhecer melhor o sistema muscular através de provas clínicas de atividades funcional em indivíduos com a mutação no gene do GHRHR.

Os pesquisadores fornecerão instruções dos procedimentos clínicos, antes, durante e após a coleta de dados, a qual ocorrerá em fases. 1- Ficha de avaliação contendo nome, idade, peso, altura e posteriormente 2- serão realizados testes de força e resistência à fadiga muscular dos músculos dos membros superiores, da coxa, da perna e da coluna vertebral. É importante lembrarmos ao senhor que toda pesquisa clínica pode apresentar **Riscos**. Assim, as avaliações poderão promover: desconforto e fadiga muscular. Para minimizar os riscos de desconforto, pediremos que o senhor realize apenas os testes até seu limite fisiológico. Em relação a fadiga muscular, todos farão bolsas de gelo após atividades de repetição muscular para que sejam evitadas dores musculares 24/48 horas após testes.

Caso ocorram acometimentos ortopédicos, estes serão avaliados e assistidos pelo coordenador do estudo Prof. Dr. Miburge Bolívar Gois Júnior no ambulatório de ortopedia da UFS. Na presença de episódios clínicos fora do parâmetros de normalidade como: enjoo, fadiga anormal ou tontura, o senhor será encaminhado de imediato ao posto de saúde mais próximo, assistidos pelo médico colaboradores Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar Oliveira.

Como **benefícios**, o senhor poderá conhecer melhor seu desempenho muscular para que possa realizar de forma orientada atividades físicas de baixo, médio e alto impacto sem maiores danos ao tecido musculoesquelético, adquirindo melhor qualidade de vida diária e posterior aquisição de uma cartilha preventiva para atividade muscular.

Assim, o pesquisador responsável deste projeto me assegurou que: 1- Todos os resultados e **informações** do estudo serão repassados de forma individualizada após cada avaliação, 2- As informações são restritamente **confidenciais**, assim, as fichas serão identificadas por números ordinais e nunca por nome ou sobrenome, 3- Todas as etapas serão acompanhadas, **aspecto de responsabilidade**, por uma equipe especializada na área de saúde: médico, farmacêuticos e fisioterapeutas, 3- O senhor tem o direito de **Recusar-se** a realizar quaisquer etapa de estudo, 4- Podendo **retirar-se** do estudo a qualquer momento sem motivo específico e mesmo assim será acompanhado pela equipe de pesquisadores caso seja necessário, 5- O estudo não visa fins lucrativos, assim, não serão recebidas **compensações financeiras**, mas caso seja necessário, o pesquisador responsável pelo estudo arcará com todas despesas adicionais, 6- Os dados do estudo poderão ser apresentados em congressos ou revista científicas especializadas após consentimento do investigado assinando o TCLE e 7- Serão impressas 2 vias do TCLE, onde uma ficará com o senhor e outra com o investigador.

Para tanto, tendo sido orientado em relação ao teor de todo o conteúdo mencionado, compreendendo a natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar deste projeto.

Os pesquisadores envolvidos no projeto são: Prof. Dr. Miburge B. G. Júnior (chefe da disciplina de ortopedia e biomecânica do curso de fisioterapia da UFS – DFT/CCBS – CPF 719758535-04), Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira (Professor titular do Departamento de Endocrinologia da UFS, DME/CCBS – CPF 103295365-91) e Alana Lalucha de Andrade Guimarães (Fisioterapeuta, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da UFS/Lagarto – CPF: 016427755-25).

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para o Comitê de Ética e Pesquisa: +55 (79) 2105-6511 ou para os pesquisadores responsáveis +55 (79) 3246-1371, (79) 981285215 ou (79) 999669375.

Aracaju, ____ de _____ 20____.

Nome e assinatura do investigado na pesquisa

Nomes e assinaturas dos pesquisadores responsáveis:

Prof. Dr. Miburge Bolivar Gois Júnior

Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar Oliveira

Alana Lalucha de Andrade Guimarães

APÊNDICE B



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE

FICHA DE AVALIAÇÃO

Título da pesquisa: Fenótipo muscular em indivíduos com deficiência do GH devido a mutação no gene do receptor do GHRH

Identificação

Nome: _____
Data avaliação: ____/____/____ Idade: ____ Gênero: F () M ()
Estado Civil: _____ Data nascimento: ____/____/____
R.G: nº _____ CPF: nº _____
Endereço: _____
Telefone: _____ Profissão: _____

Questionário

1. Faz uso de bebida alcoólica? Sim () Não ()
Qual frequência? _____
Há quanto tempo? _____
2. É fumante? Sim () Não ()
Qual frequência? _____
Há quanto? _____
3. Possui alguma lesão musculoesquelética? Sim () Não ()
Se sim, qual? _____
4. Possui alguma doença neuromuscular? Sim () Não ()
Se sim, qual? _____
5. Já fez ou faz uso de reposição hormonal? Sim () Não ()
Se sim, qual? _____
Há quanto tempo? _____ Duração: _____
6. No momento faz uso de algum medicamento? Sim () Não ()
Se sim, qual? _____
Há quanto tempo? _____

7. Faz uso de suplementação nutricional? Sim () Não ()
 Se sim, qual? _____
 Há quanto tempo? _____
8. Realiza exercício físico? Sim () Não ()
 Se sim, qual? _____
 Há quanto tempo? _____ Frequência? _____
9. Realizou exercício físico nas ultimas 24 hs? Sim () Não ()
 Se sim, qual? _____
 Por quanto tempo? _____

Dados vitais:

PA: _____ FC: _____ Temperatura: _____

Dados Antropométricos:

Dados Antropométricos	
Peso	
Altura	
IMC	
Número calçado	
Cirtrometria abdominal	
Cirtometria MID	
Cirtometria MIE	
Comprimento MID	
Comprimento MSD	
% Massa magra	
% Massa gorda	

Observações:

ANEXO A

PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica muscular dos anões de Itabalaninha
Pesquisador: Miburge Bolívar Gols Júnior
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 74745317.3.0000.5546
Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.259.908

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende dar continuidade aos estudos da Linha de pesquisa do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UFS, sobre crescimento e deficiência de GH, desenvolvida pelo Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, com os Anões de Itabalaninha. Estes Anões apresentam diminuição congênita dos níveis séricos do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de Crescimento Insulina semelhante do tipo I (IGF-I), devido a uma mutação no Gene do Receptor do Fator liberador do Hormônio do Crescimento. Na população em geral, se observam dificuldades na cicatrização, manutenção e hipertrofia das células musculares devido à diminuição dos níveis séricos destes hormônios, com o envelhecimento. O presente projeto estudará estas evidências em controles e portadores da referida mutação.

Objetivo da Pesquisa:

Principal: Compreender melhor os efeitos dos baixos níveis séricos de IGF-I na modulação fenotípica muscular fisiológica e clínica em indivíduos homozigotos para uma mutação no gene do GHRHR.

Objetivos secundários:

.1 Mensurar dos dados antropométricos: peso, altura, IMC e cirtometria muscular dos membros

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Senador

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cepfu@ufs.br

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.259.900

inferiores.

2. Avaliar os níveis séricos de IGF-I e marcadores do tecido muscular.
3. Analisar os parâmetros fenotípicos musculares: testes clínicos musculares de Função e Aceleração Muscular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos, meios de contamá-los e benefícios devidamente apresentados de acordo com a RES. 466/2012 da CONEP/Ministério da Saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa envolverá um estudo observacional, transversal, com amostra selecionada por conveniência, e será desenvolvida na cidade de Itabalaninha/SE e no Hospital Universitário-UFS. Serão avaliados 60 indivíduos do gênero masculino, divididos em 4 grupos estratificados a posteriori: Grupo (MUT/MUT1), 15 com idade entre 18 e 45 anos e Grupo (MUT/MUT2), (15 entre 46 e 70 anos), todos homozigotos para a mutação no gene do GHRHR c.57+1G>A, genotipados previamente. E dois grupos controles (CO1), 15 indivíduos com idade entre 18 e 45 anos e 15 entre 46 e 70 anos, pareados por idade e gênero. Que serão submetidos a coleta de sangue habitual com os devidos cuidados de segurança e aos testes clínicos musculares. Para esta aferição será utilizado um circuito de equipamentos: eletromiografia (EMG) com 8 sensores, acelerômetro e dinamômetro (MIOTOOL®), que permitirão avaliar: força, potência, aceleração, resistência e fadigabilidade muscular em tempo real.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Devidamente apresentados de acordo com a RES. 466/2012 da CONEP/Ministério da Saúde.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplicam.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	04/09/2017		Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: São João CEP: 49.060-110
UF: SE Município: ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805 E-mail: cep@ufu.br

**UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJU
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.259.900

Básicas do Projeto	ETO_987574.pdf	17:58:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	04/09/2017 17:57:32	Miburge Bolivar Gols Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	04/09/2017 17:55:05	Miburge Bolivar Gols Júnior	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA_PESQUISA.pdf	04/09/2017 17:46:24	Miburge Bolivar Gols Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/08/2017 16:08:26	Miburge Bolivar Gols Júnior	Aceito
Outros	termo.docx	29/08/2017 11:03:27	Miburge Bolivar Gols Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

ARACAJU, 05 de Setembro de 2017

Assinado por:

Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Belato s/nº

Bairro: São João

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

CEP: 49.065-110

E-mail: cephu@ufs.br

ANEXO B

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA VERSÃO CURTA

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

Você trabalha de forma remunerada? Sim () Não ()

Quantas horas você trabalha por dia? _____

Quantos anos completos você estudou? _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

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

Para responder as questões lembre-se que:

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

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

1a. Em quantos dias de uma semana normal você realiza atividade **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do seu coração.

Dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: ____ Minutos: ____

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

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas questões são sobre o tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

ANEXO C

CERTIFICADO DE TREINAMENTO DA ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE, DINAMOMETRIA E CÉLULA DE CARGA



CERTIFICADO DE TREINAMENTO MIOTEC

A Miotec Equipamentos Biomédicos Ltda, CNPJ 05.245.225/0001-21 atesta que MIBURGE BOLÍVAR GOIS JÚNIOR e ALANA LALUCHA DE ANDRADE GUIMARÃES estiveram na sede da Miotec, em Porto Alegre, dia 04/10/2017 e realizaram treinamento de 4 horas em eletromiografia (EMG), Célula de carga, dinamômetros e Hand grip.

Porto Alegre, 04 de outubro de 2017

Tulio de Menezes Aníbal – Coordenador de Contas

Razão Social: Miotec Equipamentos Biomédicos Ltda
CNPJ/MF: 05.245.225/0001-21 - IE: 066/2946261
Endereço: Av. Tequara, 375 Sala 302
Tel./Fax: (51) 3061 1111
CEP: 90460-210
Cidade: Porto Alegre - RS
Banco: Itaú (941) Agência: 5259 - c/c: 08034-0 – Praça de pagamento: Porto Alegre 30 de Outubro 4007