

# Atividade física e hepatite C crônica

## *Physical activity and chronic hepatitis C*

Alexandre Sérvulo Ribeiro Hudson<sup>1</sup>, Kiara Gonçalves Dias Diniz<sup>2</sup>, Vanessa Martins Barcelos<sup>3</sup>, Rosângela Teixeira<sup>4</sup>, Kátia Euclides de Lima e Borges<sup>5</sup>, Luciana Diniz Silva<sup>6</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150015

### RESUMO

A hepatite crônica causada pelo vírus C (VHC) constitui problema relevante de saúde pública no mundo. A infecção associada a esse vírus é considerada causa significativa de cirrose e respectivas complicações: hipertensão portal, descompensação da função hepática e carcinoma hepatocelular. A atividade física é amplamente incentivada no tratamento de diversas doenças crônicas. Entretanto, pouco tem sido pesquisado sobre o efeito da atividade física no curso evolutivo da hepatopatia associada ao VHC. Ainda, sabe-se que indivíduos com hepatite C crônica podem desenvolver outras afecções devido à inatividade física que podem interferir no curso da doença viral. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar revisão bibliográfica sobre a relação entre atividade física e hepatite C crônica.

**Palavras-chave:** Atividade Física; Vírus da Hepatite; Hepatite C Crônica; Cirrose Hepática.

### ABSTRACT

*Chronic hepatitis caused by hepatitis C virus (HCV) is relevant for the public health problem in the world. The infection associated with this virus is considered a significant cause of cirrhosis and its complications: portal hypertension, decompensation of the liver function and hepatocellular carcinoma. Physical activity is widely encouraged in the treatment of various chronic diseases. However, little has been done on the effect of physical activity on the evolutionary course of the HCV-related liver disease. It is known that individuals with chronic hepatitis C may develop other disorders due to physical inactivity that may interfere in the course of the viral disease. Therefore, the objective of the present study was to conduct a literature review on the relationship between physical activity and chronic hepatitis C.*

**Key words:** Motor Activity; Hepatitis Viruses; Hepatitis C, Chronic; Liver Cirrhosis.

## INTRODUÇÃO

A hepatite crônica causada pelo vírus C (VHC) constitui problema relevante de saúde pública em todo o mundo. Estima-se em 180 milhões o número de portadores crônicos do VHC em todo o mundo. No ano de 2010, o Ministério da Saúde brasileiro divulgou o Inquérito Nacional de Hepatites Virais<sup>1</sup>: a prevalência da hepatite C para o conjunto das capitais brasileiras foi de 1,38% e a frequência foi relativamente homogênea entre todas as regiões do Brasil, sendo a região Norte a de mais alta prevalência.

A infecção associada a esse vírus é considerada causa relevante de cirrose e respectivas complicações: cirrose hepática, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular.

<sup>1</sup> Educador Físico. Mestrando em Ciências do Esporte pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Laboratório do Movimento da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Nutricionista. Mestranda em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo pela Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG, Grupo de Pesquisa em Hepatites Virais Crônicas do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Médica. Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Hepatites Virais, Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>5</sup> Professora Adjunta do Departamento de Esportes da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>6</sup> Educadora Física. Doutora em Ciências do Desporto. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenadora de projetos de pesquisa do Ambulatório de Hepatites Virais, Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 22/08/2012  
Aprovado em: 30/09/2013

Instituição:  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:  
Luciana Diniz Silva  
E-mail: lucianadinizsilva@gmail.com

A lesão dos hepatócitos pode ocasionar hipoglicemia, alteração do metabolismo de lipídeos e interferir na liberação de energia disponível para o exercício<sup>2</sup>. Além dos danos causados diretamente pelos VHCs, outras doenças como obesidade<sup>3</sup>, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)<sup>4</sup> e anormalidades cardiovasculares<sup>5</sup> são fatores que podem influenciar o curso evolutivo da hepatite C crônica.

Sabe-se que a atividade física é relevante e deve ser recomendada na prevenção, no controle e no tratamento de doenças crônicas não infecciosas, especialmente aquelas anteriormente citadas. Por outro lado, o conhecimento acerca da relação entre atividade física e a hepatite crônica causada pelo VHC é, ainda, escasso.

A atividade física pode ser definida como todo movimento corporal que aumente, significativamente, o dispêndio de energia em relação ao estado de repouso<sup>6</sup>. O termo exercício designa a sua forma sistematizada.

A evolução humana foi influenciada pela atividade física.<sup>6</sup> Isso é observável nas características antropométricas que identificam estreita relação com o movimento<sup>7</sup>. Portanto, a prática de atividades físicas é essencial para o funcionamento dos sistemas fisiológicos e manutenção da saúde.<sup>6</sup> Vários estudos têm demonstrado que a atividade física exerce efeito protetor contra a doença coronariana, o DM2, a hipertensão, a obesidade, a depressão e alguns tipos de câncer.<sup>8-10</sup>

Tendo em vista o efeito benéfico do movimento no organismo humano e o impacto da infecção pelo VHC no mundo, torna-se necessária a investigação acerca da influência da atividade física no curso da hepatopatia causada pelo VHC. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar revisão bibliográfica sobre a relação entre atividade física e hepatite C crônica.

## HEPATITE C

A principal forma de transmissão do VHC conhecida é por meio do contato com o sangue contaminado.<sup>11</sup> A aquisição da infecção ocorre, predominantemente, por transmissão parenteral, que representa cerca de 30,0 a 70,0% dos meios de aquisição dessa infecção.<sup>12</sup>

A história natural da hepatite C é variável e dependente do grau de inflamação e fibrose hepática associada ao VHC<sup>13</sup>. O curso natural da hepatite C é lento e progressivo na maioria dos casos e cerca de 80,0% dos infectados tornam-se portadores crônicos do VHC. Desses, aproximadamente 20,0% após 10 a 20 anos de infecção desenvolvem formas avançadas de doença hepática: cirrose e suas complicações.<sup>13</sup> Diversos estudos

em pacientes com hepatite C crônica demonstraram significativa redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em comparação aos pacientes saudáveis, independentemente do estágio da doença hepática.<sup>14,15</sup> A infecção pelo VHC influencia, principalmente, as funções de interação social, atividade física e vitalidade.<sup>16</sup>

O tratamento da hepatite C crônica vem alcançando resultados relevantes com o passar do tempo. A combinação de interferon peguilado (PegIFN) e ribavirina (RBV) por 24 a 48 semanas é considerado o tratamento convencional da hepatite C. A resposta terapêutica depende do genótipo do VHC, da carga viral e do estágio da doença, determinado pela biópsia hepática. As taxas de resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento com a associação de PegIFN alfa-2a ou 2b e RBV giram em torno de 40,0 a 50,0% para pacientes infectados pelo genótipo 1 e 80,0% ou mais para aqueles infectados com o genótipo 2 ou 3 do VHC. A RVS é associada ao clareamento viral em longo prazo ou “cura virológica”, que está associada à redução das taxas de morbidade e mortalidade.<sup>17,18</sup>

Vale ressaltar que na atualidade, com o emprego de agentes antivirais diretos (DAAs), verifica-se significativo aumento nas chances de RVS de pacientes que apresentam o genótipo 1. Trata-se dos inibidores de proteases do VHC: boceprevir e telaprevir. Apesar de o PegIFN e a RBV continuarem como esquema essencial para tratamento da hepatite C, a emergência desses dois DAAs, aprovados nos EUA, Europa e no Brasil, em 2011, resultam em aumento substancial nas chances de RVS, da ordem de 30,0%, e na possibilidade de encurtar o tempo de tratamento em parcela significativa de pacientes infectados pelo genótipo 1.<sup>18-20</sup> O telaprevir juntamente com PegIFN e RBV compõem o esquema tríplice, já prescrito atualmente para o tratamento de pacientes com genótipo 1.

## ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITE C CRÔNICA

A hepatite crônica é caracterizada pela persistência de doença hepática com evidência de inflamação celular e/ou necrose por período superior a seis meses. Nesse tipo de hepatopatia relacionada ao VHC, verifica-se escassez de estudos que tenham avaliado os efeitos da atividade física e de suas diferentes modalidades e intensidades nos parâmetros bioquímicos, fisiológicos e psicossociais dos indivíduos infectados por esse vírus.

Sabe-se que alterações na função hepática predis põem às alterações no metabolismo da glicose, de lipídios, de proteínas, além de alterações na homeostase hormonal.<sup>2,21</sup> Essas anormalidades determinam redução

da capacidade metabólica dos músculos e menos liberação de energia, resultando na diminuição da capacidade aeróbica. Ainda, observam-se alterações na capacidade de recuperação da homeostase após o exercício físico.<sup>2,22</sup>

Ritland *et al.*<sup>23</sup>, com o objetivo de analisar os efeitos da atividade física em indivíduos com hepatite crônica ativa, submetem 22 pacientes (hepatite crônica ativa, n=17; *shunt* da veia porta, n=5) a um teste ergométrico submáximo. Foi observado baixo consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) na maioria dos indivíduos, além disso, não foram referidas modificações nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, creatinoquinase (CPK), gamaglutamil transferase e pré-albumina, que são marcadores de lesão dos hepatócitos. Salienta-se que a ALT é quase exclusivamente encontrada nessas células e é considerada marcador sensível na identificação de dano hepático.<sup>2</sup> Com base nos achados deste estudo, os autores concluíram que a condição clínica não foi influenciada pelo exercício físico. Dessa forma, a atividade física em intensidade moderada e com duração curta foi bem tolerada pelos pacientes com hepatite crônica ativa. No entanto, o número de pacientes avaliados foi reduzido, o que limita a ampliação dos resultados deste estudo.

Sabe-se que outros fatores podem agravar o curso da doença hepática, como o estilo de vida e o estado nutricional. Entre esses fatores, destaca-se a obesidade, que é reconhecida como fator independente para a progressão da fibrose hepática em várias doenças crônicas do fígado. Hickman *et al.*<sup>24</sup>, na Austrália, investigaram a influência da perda de massa corporal alcançada por meio de dieta e de exercício físico em 31 indivíduos [infectados pelo VHC (n=18); doença hepática gordurosa não-alcoólica (n=13)]. Foram analisados os seguintes parâmetros: bioquímica hepática, níveis séricos de insulina e QVRS.

A análise nutricional demonstrou que todos os indivíduos incluídos no estudo tinham sobrepeso. Esses pacientes foram submetidos à intervenção no estilo de vida durante período de 15 meses por meio de prescrição de dieta e exercícios físicos. Dos indivíduos, 21 (68,0%) emagreceram e conseguiram manter o controle da massa corporal. O aumento da ALT sérica esteve correlacionado à quantidade da perda de massa corporal ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ). Outras alterações também se associaram à perda de massa corporal: aumento da insulina sérica ( $r=0,46$ ,  $p=0,04$ ) e melhora da QVRS. O aumento de ALT deve ser avaliado com cautela, pois pode estar associado à lesão de hepatócitos.<sup>2</sup> Aventa-se a hipótese de que a perda de massa corporal tenha exercido efeito indesejado nos hepató-

citós, todavia, esse efeito poderia estar relacionado à carga de treinamento (não esclarecida adequadamente no manuscrito), que poderia não estar ajustada aos indivíduos com hepatopatia.

Diferentemente, Vandyck *et al.*<sup>4</sup> não encontraram aumentos na ALT sérica em pacientes hepatopatas crônicos submetidos à atividade física. Em estudo conduzido no México, esses autores avaliaram 17 indivíduos infectados pelo VHC que não estavam em tratamento. Foram investigados padrões antropométricos, estado metabólico e resposta imunológica desses pacientes, que foram submetidos a um protocolo de caminhada durante seis meses. Os achados mostraram que 70,0% deles estavam obesos ou com sobrepeso e 77,0% apresentavam resistência periférica à insulina. Foram verificadas alterações em vários parâmetros que estavam sendo avaliados, particularmente a partir do 6º mês de intervenção. Isto é, foi observada redução nos níveis plasmáticos de ALT (106 ± 93 U/L *vs.* 59 ± 32 U/L,  $p<0,01$ ), na taxa ALT/AST (1,04 *vs.* 0,70,  $p<0,01$ ), nos triglicérides (165 ± 86 mg/dL *vs.* 124 ± 49 mg/dL) e na resistência periférica à insulínica (4,0 *vs.* 2,7). Ainda, 88,0% dos indivíduos relataram que sentiam estar em melhores condições de saúde ao final do protocolo de seis meses. Outro achado relevante deste estudo foi a redução na carga viral detectada em quatro indivíduos (em apenas sete indivíduos foi mensurada a carga viral).

Em estudo conduzido na Romênia, Rusu *et al.*<sup>25</sup> avaliaram o efeito combinado de dieta mais exercício físico (30 min de atividade moderada – e.g. caminhada, corrida leve e ciclismo - três a sete vezes por semana) durante 12 meses. Encontraram benefícios das dietas de baixa caloria e hipolipídica associadas ao exercício sobre a massa corporal, o perfil lipídico e hepático. Além disso, obtiveram redução da resistência à insulina e redução da prevalência e gravidade de esteatose e fibrose.

Corroborando alguns desses resultados, Patullo *et al.*<sup>26</sup> enfatizaram que 24 semanas de intervenção de atividade física, a partir de meta de passos por dia (mínimo de 10.000 passos) em pacientes obesos com VHC, foi suficiente para reduzir o índice de massa corporal. Ademais, depois dessa intervenção, 50% dos voluntários não eram mais resistentes à insulina. É importante realçar que nesse estudo pacientes cirróticos e não cirróticos realizaram a intervenção de atividade física.

Esses achados são similares aos encontrados por Konishi *et al.*<sup>27</sup>. Os autores recrutaram 15 indivíduos com hepatite C crônica, que foram avaliados antes e depois de seis meses de caminhada (mínimo de 8.000 passos

por dia), com o objetivo de esclarecer o quanto o exercício aeróbico diminui a resistência à insulina e reduz a gordura corporal. Reduções significativas de alguns parâmetros foram identificadas após a intervenção, isto é, com a adoção de atividades físicas aeróbicas: gordura, índice de massa corporal, níveis plasmáticos de ALT e de leptina e resistência insulínica.

É provável que os benefícios do exercício físico ocorram até mesmo quando a frequência de treinamento (dias por semana) é baixa, como mostrado por McKenna *et al.*<sup>28</sup>. Os resultados indicaram a viabilidade do exercício realizado em 12 sessões por seis semanas no tratamento da hepatite C. O protocolo consistia de exercícios de alongamento, de força e de resistência aeróbica (70,0% a 85,0% da frequência cardíaca máxima). Os pacientes que realizaram o exercício melhoraram a capacidade aeróbica, a força de prensão manual e a QVRS.

Além de marcadores bioquímicos e dados que avaliam a resposta imunológica e a QVRS, o conhecimento acerca da quantidade de atividade física realizada por pacientes com hepatite viral crônica torna-se necessário. White *et al.*<sup>29</sup>, com o objetivo de avaliar a associação entre atividade física, dieta habitual e doença hepática avançada relacionada ao VHC, conduziram estudo com 91 veteranos de guerra com hepatite C crônica. Os indivíduos completaram os questionários *Block Food Frequency (BFF)* e *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)* e foram distribuídos em grupos de acordo com o grau de acometimento hepático: fibrose (avançada=F3-F4 *vs.* moderada=F1-F2), inflamação (acentuada=A2-A3 *vs.* moderada=A1) e esteatose (acentuada *vs.* moderada).

A ingestão alimentar e a atividade física dos veteranos com doença hepática avançada foram comparadas às dos veteranos com doença hepática incipiente. Os MET-minuto por caminhada semanal (dispêndio energético inferido a partir do IPAQ) associou-se negativamente ao grau de esteatose hepática, isto é, essa atividade física foi identificada com frequência maior em indivíduos com esteatose leve do que naqueles com esteatose acentuada. Com base nesses achados, observa-se que o estilo de vida, especialmente os hábitos alimentares e a atividade física, são determinados pelo estágio da doença.

Apesar do estudo de White *et al.*<sup>29</sup> ter delimitado os estágios da hepatopatia, de forma geral os estudos realizados sobre a relação atividade física e hepatite C crônica possuem a limitação de não descrever claramente o estágio da doença hepática e de não controlar essa variável para participação na pesquisa.

## ATIVIDADE FÍSICA, HEPATITE C CRÔNICA E TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Verifica-se que o exercício físico é recomendado no tratamento de diversas doenças crônicas, como diabetes<sup>30</sup>, esclerose múltipla<sup>31</sup> e após infarto do miocárdio<sup>32</sup>. Com base nesses achados e nas considerações acerca da hepatite C crônica, aventa-se a possibilidade de que indivíduos que estejam em tratamento de hepatites virais crônicas possam continuar ou iniciar a prática de atividades físicas.

É possível que o tratamento com interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) possa limitar a tolerância ao exercício devido ao prejuízo da função endotelial. Sabe-se que a função endotelial pode estar parcialmente envolvida na hiperemia induzida pelo exercício em humanos.<sup>33</sup> Takase *et al.*<sup>33</sup> recrutaram 10 indivíduos que receberam injeções subcutâneas de IFN- $\alpha$ , sete dias por semana, durante quatro semanas. Esse medicamento interfere na vasodilatação dependente do endotélio e esse evento correlacionou-se à tolerância máxima ao exercício em pacientes com VHC ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ). Esses resultados são relevantes para a compreensão dos ajustes fisiológicos do organismo durante o exercício sob tratamento medicamentoso.

Em estudo conduzido na França, Payen *et al.*<sup>34</sup> avaliaram a influência de um programa de atividade física (realizado cinco dias por semana) na QVRS de 11 indivíduos infectados pelo VHC que estavam em tratamento com IFN- $\alpha$  e ribavirina pelo período de 12 semanas. Foram mensurados o consumo de oxigênio máximo ( $VO_{2MÁX}$ ), o limiar ventilatório e a frequência cardíaca. Ainda, foi aplicado o questionário SF-36 para a mensuração da QVRS. O programa de exercícios semanal foi dividido em quatro categorias: atividade física individual (caminhada, corrida, natação) 1:30h; atividade física em equipe (*frisbee*, esporte de raquete, *badminton*, voleibol) 1:30h; atividade recreacional (danças, tiro com arco) 1:30h e palestras. Os autores observaram tendência a aumentar os escores da QVRS um mês após o início do programa.

Por outro lado, não foram analisadas as adaptações fisiológicas e respostas bioquímicas durante e após o programa de exercícios. Concluiu-se que a atividade física deveria ser indicada e realizada de forma regular, entretanto, estudos com dados mais consistentes são necessários.

Outros achados favoráveis à prática de atividade física pelos pacientes infectados pelo VHC em tratamento podem ser observados no estudo de Zucker<sup>35</sup>. Nessa investigação foram incluídos pacientes com hepatite C



crônica em tratamento e foi avaliada a percepção de fadiga por esses indivíduos submetidos a protocolo de exercícios físicos. Ao final da intervenção, a percepção de fadiga por esses indivíduos estava diminuída. Este achado corrobora o estudo de Arias-Vásquez e Lucate-ro-Lecona<sup>21</sup>, no qual 18 pacientes com hepatite crônica C VHC em tratamento com PegIFN e RBV foram distri-buídos em dois grupos: controle e experimental.

O grupo experimental realizou protocolo de exer-cícios durante oito semanas (cinco vezes por semana), que consistia em 10 min de exercícios de flexibilidade e 30 min de exercício aeróbico a 50,0% da carga máxi-ma de trabalho. Foi registrada melhora da capacidade física, QVRS e diminuição da fadiga nos indivíduos sub-metidos a esse protocolo de exercício. É provável que o exercício aeróbico possa favorecer a regulação hormo-nal e, com isso, diminuir a fadiga.<sup>36</sup>

Embora esses estudos apresentem resultados favorá-veis à prática de atividade física por indivíduos subme-tidos ao tratamento antiviral, são necessários estudos prospectivos que avaliem os efeitos fisiológicos e bio-químicos do exercício em pacientes com hepatopatia, especialmente nos pacientes com hepatite C crônica em vigência de tratamento.

## CONCLUSÕES

Concluiu-se que a atividade física com restrições é bem tolerada pelos pacientes com hepatite C crônica e associa-se à redução das enzimas hepáticas circulan-tes e da gordura corporal e à diminuição da resistência insulínica. A atividade física parece ser bem tolerada, inclusive, por pacientes cirróticos. Por outro lado, se a carga de treinamento (intensidade, volume, frequência e densidade) não for adequada, podem ocorrer efeitos negativos. Além disso, fatores como QVRS e fadiga po-dem ser melhorados com a prática de exercícios físicos.

Ainda, deve-se considerar que o grau da doença he-pática pode influenciar nos hábitos de atividade física, e vice-versa. Entretanto, os estudos ainda são escassos e são necessárias pesquisas que investiguem os efeitos fisiológicos e psicossociais da atividade física (aguda e crônica) no curso da hepatite C crônica.

## REFERÊNCIAS

1. Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus

das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: Relatório de pesqui-sa. Recife: Universidade de Pernambuco; 2010.

2. Harrington DW. Hepatitis and exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 7:442-30.
3. Puri P, Sanyal AJ. Role of obesity, insulin resistance, and steatosis in hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2006; 10:793-819.
4. Vandyck MV, Roman S, Vázquez JL, Huacuja L, Khalsa G, Sanro-mán RT, *et al.* Effect of Breathwalk on body composition, meta-bolic and mood state in chronic hepatitis C patients with insulin resistance syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(46): 6213-8.
5. Lopes HF. Síndrome metabólica e risco cardiovascular. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo.* 2004; 4:134.
6. Åstrand PO, Rodahl K, Dahl HA, Stromme SB. Tratado de fisiolo-gia do trabalho. Porto Alegre: Artmed; 2006.
7. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolu-tion of Homo. *Nature.* 2004; 432(18) 345-52.
8. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, *et al.* Physical activity and public health: updated recommenda-tion for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116:1-13.
9. European Union Sport and Health Working Group. European Union physical activity guidelines. Brussels: European Union; 2008.
10. World Health Organization - WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO; 2010.
11. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treat-ment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004; 39:1147-71.
12. Clarke A, Kulasegaram R. Hepatitis C transmission - where are we now? *Int J STD AIDS.* 2006; 17:74-80.
13. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Alexander WJ. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Countries Chronic Non-A, Non-B He-patitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992; 327:1899-905.
14. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus in-fection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998; 27:209-12.
15. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroen-terol.* 2001; 96(9):2737-44.
16. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a sys-tematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005; 41:790-800.
17. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Up-date on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infec-tion: 2011. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54:1433-44.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepati-tes Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepati-te C e co-infecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
19. Clinical Practice Guidelines. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55:245-64.

20. Sarrazin C, Hézode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2012; S88-S100.
21. Arias-Vázquez PI, Lucatero-Lecona I. Beneficios del ejercicio aeróbico em pacientes com hepatitis crônica tipo C em fase de tratamento: Estudio piloto. *Rev Mex Fis Rehab.* 2010; 22(3):83-91.
22. Escudero M. Prescripción del ejercicio en hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002; 94(Supl 3):149-53.
23. Ritland S, Foss FE, Skrede S. The effect of a standardized work load on "liver tests" in patients with chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1982; 17(8):1013-6.
24. Hickman IJ, Honsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, *et al.* Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004; 53:413-9.
25. Rusu E, Jinga M, Enache G, Rusu F, Dragomir AD, Ancuta I, *et al.* Effects of lifestyle changes including specific dietary intervention and physical activity in the management of patients with chronic hepatitis C- a randomized trial. *Nutr J.* 2013; 12:119.
26. Patullo V, Duarte-Rojo A, Soliman W, Vargas-Vorackovas F, Sockalingam S, Fantus IG, *et al.* A 24-week dietary and physical activity lifestyle intervention reduces hepatic insulin resistance in the obese with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2013; 33:410-9.
27. Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, Abe M, Furukawa S, Toshimitsu K, *et al.* Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res.* 2011; 41(10):928-35.
28. McKenna O, Cunningham C, Gissane C, Blake C. Management of the extrahepatic symptoms of chronic hepatitis C: feasibility of a randomized controlled trial of exercise. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013; 92:504-12.
29. White DL, Richardson PA, Al-Saadi M, Fitzgerald SJ, Green L, Amaratunge C, *et al.* Dietary History and Physical Activity in Veterans with Chronic Hepatitis C Infection. *Dig Dis Sci.* 2011; 56:1835-47.
30. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *J Am Med Assoc.* 2002; 288:1622-31.
31. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2004; CD003331.
32. Silva MS, Bocchi EA, Guimaraes GV, Padovani CR, Silva MH, Prereira SF. Benefits of exercise training in the treatment of heart failure: study with a control group. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79:351-62.
33. Takase B, Uehata A, Fujioka T, Kondo T, Nishioka T, Isojima K, *et al.* Endothelial Dysfunction and Decreased Exercise Tolerance in Interferon-Alpha Therapy in Chronic Hepatitis C: Relation between Hyperemia and Endothelial Function. *Clin Cardiol.* 2001; 24:286-90.
34. Payen JL, Pillard F, Marcarell V, Rivière D, Couzigou P, Kharlov N. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy? *Gastroen Clin Biol.* 2009; 33:8-14.
35. Zucker DM. An Exercise intervention to prevent hepatitis related fatigue. *Hepatology.* 2004; 40:511A.
36. Gapinski MA, Zucker DM, Donna M. Factors influencing the development of a hepatitis C exercise protocol: a literature review. *Gastroenterol Nurs.* 2005; 28:S10-S18.