ALINE ARCANJO GOMES

**Papel da atividade muscular no padrão de marcha de diabéticos
neuropatas: um estudo por modelagem computacional**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Isabel de
Camargo Neves Sacco

Co-orientador: Prof. Dr. Marko
Ackermann

SÃO PAULO

2017

ALINE ARCANJO GOMES

**Papel da atividade muscular no padrão de marcha de diabéticos
neuropatas: um estudo por modelagem computacional**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Isabel de
Camargo Neves Sacco

Co-orientador: Prof. Dr. Marko
Ackermann

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gomes, Aline Arcanjo

Papel da atividade muscular no padrão de marcha de diabéticos neuropatas: um estudo por modelagem computacional / Aline Arcanjo Gomes -- São Paulo, 2017.

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

Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientador: Isabel de Camargo Neves Sacco.

Co-orientador: Marko Ackermann.

Descritores: 1.Fenômenos biomecânicos 2.Marcha 3.Força muscular 4.Extremidade inferior 5.Simulação por computador 6.Neuropatias diabéticas

USP/FM/DBD-350/17

Dedico este trabalho aos meus pais Elio Francisco Gomes e Eliude Arcanjo Gomes, e ao meu marido Fernando Arcanjo Pereira, pois sempre estiveram presentes e incentivaram a busca da realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter estado comigo durante toda minha trajetória acadêmica, desde a graduação até o presente momento, na conclusão deste trabalho. Ele certamente me fortaleceu e iluminou meus caminhos para que eu pudesse insistir quando o quebra-cabeça parecia conter peças que nunca se encaixariam de forma perfeita. Eu podia não ter tentado de todas as formas possíveis, ou simplesmente ainda não estava no momento de concluir a montagem. Eu precisaria me dedicar mais, estudar mais, buscar mais e refletir mais para encontrar possíveis soluções.

Agradeço à minha orientadora Profa. Isabel Sacco por todos os ensinamentos em nossos 15 anos de parceria. Obrigada por me despertar para o caminho da ciência, e suas diversas possibilidades de percursos, para encontrar possíveis respostas para as infinitas perguntas que surgem quando nos interessamos por desbravar um assunto. Ao ler Rubem Alves aprendi que o docente ensina felicidade e desperta curiosidade em seus discentes, e você me mostrou este caminho! Despertou minha curiosidade, pois me motivou a fazer perguntas e valorar a incerteza, apoiando meu desejo de desenhar um caminho de investigação, na tentativa de alcançar um pouco mais de certeza dentre tantos fatores que podem afetar o movimento humano. Obrigada pela confiança, pela escuta, pelo acolhimento (nos momentos bons e nos momentos difíceis), pelo incentivo e real envolvimento em todas as etapas de elaboração e divulgação desse trabalho e

também para seguir na carreira docente. Você me inspira e espero ter a oportunidade de fazer parte da vida de meus futuros alunos, como você fez e faz parte da minha!

Agradeço ao meu co-orientador, Prof. Marko Ackermann, que me mostrou que fazer modelagem computacional poderia ser um pouquinho mais difícil do que eu imaginava, mas que assegurou que estaria junto comigo durante toda a jornada, compartilhando seus conhecimentos e experiência. Obrigada por todos os ensinamentos, sugestões de leitura, e também por me trazer de volta a “terra” quando eu desejava interpretar meus resultados de uma forma muito mais profunda do que o meu modelo ou função custo adotada permitiria. Obrigada por todo suporte (seu e dos alunos que você conquistou para trabalhar comigo), dedicação, confiança!

Agradeço à querida Profa. Isabel Veras, que muito me ensinou sobre simulação e apoiou o uso do software OpenSim. Belzinha, você foi incrível! Obrigada por todas as vezes que você se dispôs a refletir junto comigo sobre os diversos obstáculos que surgiam para alcançar o cálculo das forças musculares. Você nunca desistiu de me apoiar a encontrar o caminho para superar esses obstáculos. Obrigada pelos ensinamentos, incentivo e amizade.

Agradeço ao engenheiro mecânico Guilherme Prohaska Bighetti pela disponibilidade em enfrentar junto comigo, as primeiras dificuldades com o software OpenSim, durante a realização de sua iniciação científica. E não posso deixar de agradecer ao engenheiro mecânico e mestre Gilmar Fernandes dos Santos, que topou a empreitada de conduzir simulações computacionais preditivas para que pudéssemos compreender um pouco mais sobre a marcha dos diabéticos neuropatas. Obrigada por

ter tomado para você o problema de pesquisa da marcha do diabético e por toda a disponibilidade em elaborar um modelo de simulação preditiva e conduzir mais de 400 simulações para que pudéssemos alcançar nossos resultados e a publicação do artigo na Gait & Posture.

Não poderia deixar de agradecer ao super time do LaBIMPH: Alê, Amandinha, And, Anice, Ana Paula, Bel Roveri, Cris Sartor, Flora, Francis, Ivey, Jane, Kenji, Licia, Liu, Magê, Michelle, Naomi, Renan, Ricky, Thiago, Ulisses, Yuri. Não tenho palavras suficientes para dizer a forma especial que cada um de vocês me marcou. Obrigada pelas oportunidades contínuas de aprendizagem, não apenas sobre biomecânica, dança, HD-EMG, distribuição de pressão no assoalho pélvico, corrida, modelos de pé, coordenação, pilates, osteoartrite, calçados esportivos, lógica fuzzy, mas também sobre o valor de estar junto a um grupo que se alegra ao ver o outro vencer, superar seus desafios e alcançar sonhos! Vocês me ouviram, acolheram, incentivaram e iluminaram durante toda a trajetória. Obrigada por todas as carinhas de conteúdo quando eu explicava o meu trabalho, mesmo que nada fizesse muito sentido para vocês, afinal eram muitas funções custo, atuadores, “constraints” da cinemática inversa, modelo preditivo, modelo gait2392, procedimentos de otimização e controle ótimo. Mas sei que vocês vibraram quando souberam que as forças musculares finalmente foram estimadas e o modelo preditivo não mais “caía”, já que havíamos alcançado o quesito periodicidade da marcha! Muito Obrigada!!!

Agradeço aos professores Marcos Duarte, Arturo Forner Cordeiro e Cristina Dallemole Sartor que compuseram a banca do meu exame de qualificação. As contribuições de cada um de vocês muito apoiaram a continuação do estudo.

A dedicação a este trabalho também foi possível devido ao apoio da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Agradeço à minha Unidade Acadêmica, Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF) e à Pró-reitoria de Pesquisa e Extensão da UFAM pela liberação da minha atividade docente durante o período do doutorado. Agradeço especialmente a todos os professores do colegiado de fisioterapia da FEFF: Juliana, Roberta, Ayrles, Fernando, Fábio, Esmeraldino, Elisa, Lilian, Tiótréfis, Renata, Fernanda, Larissa, pois sei que todos vocês se sobrecarregaram de trabalho, um pouco mais, para que eu pudesse me dedicar a essa pesquisa. Obrigada pelo apoio! Também não posso deixar de agradecer aos meus amigos e professores da UFAM, Ewertton Bezerra, João Libardoni e Mateus Rossato, pelo incentivo a conduzir o doutorado e retornar à UFAM motivada para continuarmos as pesquisas em biomecânica em nosso LEDEHU.

Agradeço a todos os voluntários diabéticos e não diabéticos que doaram o seu tempo para participar dessa pesquisa. O trabalho só foi possível porque vocês foram presentes e disponíveis!

Agradeço aos professores da UFSCar: Dra. Tânia Salvini, Dra. Paula Camargo e Dr. Fábio Serrão, por nos ceder o laboratório de estudos do movimento da UFSCar para realização de algumas coletas. E também agradeço ao fisioterapeuta e mestre Jean Ferreira, que apoiou a seleção de pacientes e as coletas neste laboratório.

Agradeço às secretárias do programa de pós-graduação, Ana Kazuie de Aquino Nakazone e Ana Maia Dias Dantas pela prontidão em atender minhas solicitações e apoiar a sanar dúvidas e resolver eventuais dificuldades.

Tenho muitos amigos queridos, e não posso deixar de citar minhas amigas Aline Betânia, Carol Cifuentes, Cibele Sales, Cássia Lopes e Cíntia Cortes, que sempre me apoiaram de perto nesta trajetória e apresentam um enorme lugar no meu coração.

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional nessa jornada (tios, tias, primos, primas, meu irmão Joelmir e minha cunhada Daiane). Vocês sempre estão comigo nos momentos alegres (eu invento as festas e vocês me ajudam a organizar tudo!!!) e sempre me estenderam as mãos nos momentos de dificuldade, mesmo que não teriam condições de processar dados após o furto do meu computador no meio do doutorado, se dispuseram a me ajudar de outras tantas formas, cozinhando, arrumando a minha casa, fazendo um lanche, só para que eu pudesse me dedicar integralmente a recuperação dos dados perdidos. Obrigada por todo esse amor!

Um agradecimento mais que especial aos meus pais, Elio Francisco Gomes e Eliude Arcanjo Gomes. Sempre me incentivaram a batalhar para alcançar meus objetivos e realizar meus sonhos, mesmo que isso me levasse a ficar mais distante deles. Obrigada por se alegrarem com as minhas conquistas, por se orgulharem de me ter como filha e por fazer minha vida mais feliz com a presença calorosa de vocês! Amo vocês!!!

Meu amor Fernando Arcanjo, um agradecimento a você jamais poderia faltar! Obrigada por sempre estar ao meu lado e por viver cada sonho junto comigo! Obrigada por compreender minhas ausências e a grande necessidade de atenção ao trabalho.

Obrigada por tomar a decisão de mudar sua vida por mim e viver em Manaus para que eu possa continuar seguindo meu caminho na docência. Meu amor por você é infinito!

Finalmente, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de doutorado (processo nº 2013/20813-6) concedida, que me oportunizou conduzir a pesquisa e divulgar seus resultados em 4 conferências internacionais.

“Os educadores antes de serem especialistas em ferramentas do saber, deveriam ser especialistas em amor: intérpretes de sonhos”. (Rubem Alves)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1.	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA DE ESTUDO	1
1.1	A biomecânica da marcha do diabético neuropata	3
1.2	Modelagem computacional	8
1.2.1	Software OpenSim	12
1.2.2	Modelo Gait 2392	14
1.2.3	Modelamento Muscular	16
2.	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Geral	18
2.2	Objetivo Específico	18
3.	MÉTODOS	20
3.1	Participantes	20

3.2	Procedimentos de aquisição dos dados	22
3.3	Processamento dos dados e modelagem musculoesquelética computacional ..	23
3.3.1	Modelo musculoesquelético	23
3.3.2	Otimização Estática.....	25
3.3.3	Parâmetros musculares e biomecânicos analisados	25
3.3.4	Validação do modelo computacional - aderência entre séries temporais de ativação muscular do OpenSim e EMG	27
3.4	Análise Estatística.....	30
4.	RESULTADOS.....	31
4.1	Cinemática de membros inferiores	31
4.2	Momentos resultantes articulares.....	32
4.3	Forças Musculares.....	34
4.3.1	Análise Qualitativa	34
4.3.2	Análise Quantitativa	36
5.	DISCUSSÃO	42
5.1	Implicações Clínicas.....	53
5.2	Limitações	54
6.	CONCLUSÃO	57
	ANEXO 1 - ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO GAIT AND POSTURE	59

ANEXO 2 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	65
REFERÊNCIAS	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GC – Grupo Controle

GD – Grupo Diabético

GDN – Grupo Diabético Neuropata

EMG – Eletromiografia

MMII – Membros Inferiores

PC – Peso Corporal

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Extremidades inferiores do modelo gait 2392 do OpenSim e localização da referência local dos segmentos corporais (57). 15
- Figura 2** - Média (± 1 erro padrão) da série temporal da ativação muscular dos músculos vasto lateral, gastrocnêmio medial, tibial anterior e fibular longo proveniente do procedimento de otimização estática no OpenSim à esquerda e proveniente da coleta de dados de EMG superficial à direita no grupo controle (GC - verde) e grupo diabético neuropata (GDN - vermelho), durante o ciclo da marcha..... 29
- Figura 3** - Média (± 1 erro-padrão) do deslocamento angular do quadril, joelho e tornozelo do grupo controle (GC) em verde, grupo diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho, ao longo do ciclo da marcha. 32
- Figura 4** - Média (± 1 erro-padrão) das séries temporais do momento articular resultante (normalizado pelo produto do peso corporal pela estatura) no quadril, joelho e tornozelo do grupo controle (GC) em verde, grupo diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho, durante o ciclo da marcha. 33
- Figura 5** - Média (± 1 erro-padrão) da série temporal da força (% PC, peso corporal) dos músculos de membros inferiores do grupo controle (GC) em verde, grupo

diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho,
durante o ciclo da marcha..... 35

Figura 6 – Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Série temporal da força dos músculos do iliopsoas (ILI), glúteos (GLU), isquiotibiais (ISQ), reto femoral (RF), vastos (VAS), gastrocnêmios (GAS), sóleo (SOL) e tibial anterior (TA) durante o ciclo da marcha considerando redução progressiva de força dos músculos Tríceps Sural (TS) e Tibial Anterior (TA)..... 46

Figura 7 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Momentos articulares de quadril, joelho e tornozelo durante o ciclo da marcha considerando redução progressiva de força dos músculos Tríceps Sural (TS) e Tibial Anterior (TA)..... 47

Figura 8 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Série temporal da força dos músculos do iliopsoas (ILI), glúteos (GLU), isquiotibiais (ISQ), reto femoral (RF), vastos (VAS), gastrocnêmios (GAS), sóleo (SOL) e tibial anterior (TA) durante o ciclo da marcha considerando aumento progressivo da rigidez no tornozelo. 48

Figura 9 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Contribuição dos momentos ativos e passivos ao momento total no tornozelo nas diferentes condições de rigidez. 50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros Inerciais dos Segmentos Corporais Incluídos no Modelo	16
Tabela 2 - Média (± 1 desvio-padrão) da idade, estatura, massa corporal, índice de massa corpórea, tempo de diagnóstico da diabetes mellitus, velocidade da marcha, e mediana do MNSI questionnaire e form dos participantes dos três grupos estudados: controle (GC), diabéticos (GD) e neuropatas (GDN).....	21
Tabela 3 - Média (± 1 desvio-padrão) da flexão máxima, extensão máxima e amplitude de movimento do quadril, joelho e tornozelo dos grupos controle (GC), diabético (GD) e diabético neuropata (GDN), durante o ciclo da marcha. .	31
Tabela 4 - Média (± 1 desvio padrão) dos momentos articulares do quadril, joelho e tornozelo dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC), durante o ciclo da marcha.	33
Tabela 5 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos flexores de quadril (psoas e íliaco), extensores de quadril (glúteo máximo) e abdutores de quadril (glúteo médio) dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.	39
Tabela 6 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos extensores de quadril e flexores de joelho (biceps femoral cabeça curta e longa, semitendinoso, semimembranoso) e extensores de joelho (vasto lateral, vasto intermédio, vasto medial e reto femoral) dos grupos	

diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.	40
---	----

Tabela 7 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos flexores de tornozelo (tibial anterior e extensor longo do hálux), extensores de tornozelo (gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral e sóleo) e eversores de tornozelo (fibular curto e fibular longo) dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.	41
--	----

RESUMO

Gomes AA. *Papel da atividade muscular no padrão de marcha de diabéticos neuropatas: um estudo por modelagem computacional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Estimativa das forças musculares de diabéticos pode apoiar a compreensão das estratégias mecânicas e musculares que esses pacientes adotam para preservar a habilidade de realizar a marcha e garantir sua independência à medida que lidam com seus déficits neurais e musculares devido a diabetes e à neuropatia. O objetivo do presente estudo foi estimar a distribuição da força muscular do membro inferior durante a marcha em pacientes diabéticos com e sem neuropatia diabética, bem como compará-los com indivíduos saudáveis. Dados de força de reação do solo (100 Hz) e cinemática tridimensional do tornozelo, joelho e quadril (100 Hz) de 10 diabéticos neuropatas (GDN), 10 diabéticos não neuropatas (GD) e 10 indivíduos saudáveis (GC) foram utilizados como variáveis de entrada para o modelo musculoesquelético computacional gait 2392 (23 graus de liberdade e 92 atuadores musculoesqueléticos) no software OpenSim. O modelo genérico padrão foi dimensionado para se adequar à antropometria de cada indivíduo coletado, antes da execução das simulações. O modelo musculoesquelético dos indivíduos diabéticos neuropatas apresentou força isométrica máxima reduzida em 30% para os extensores do tornozelo e 20% para os dorsiflexores do tornozelo, buscando aproximar o modelo da redução de força muscular distal consequente à neuropatia diabética exibida por pacientes. As séries temporais da força dos músculos dos membros inferiores foram calculadas usando o procedimento de otimização estática. As forças musculares máximas foram calculadas durante intervalos do ciclo de marcha em que a ação dos músculos é fundamental para execução da tarefa. Os picos de força foram comparados entre os grupos de indivíduos utilizando MANOVA para os grupos musculares flexores e extensores das articulações do quadril, joelho e tornozelo, seguidas de ANOVA e pós-hoc de Newman-Keuls ($p < 0,05$). GDN apresentou maior pico de força dos músculos flexores de joelho (bíceps femoral cabeça curta/ $p < 0,001$, semitendinoso/ $p < 0,001$ e semimembranoso/ $p < 0,001$) na fase de propulsão, em relação à GD e GC. GDN também apresentou menor pico de força dos músculos gastrocnêmio medial e sóleo, bem como maior pico de força para gastrocnêmio lateral comparado a GD e GC, nesta mesma fase. GD exibiu menor pico de força dos músculos extensores de quadril (semitendinoso e semimembranoso) ao final da fase de balanço e músculos abdutores do quadril durante a fase de apoio, bem como maior pico de força para os músculos extensores de joelho (vasto medial e lateral/ $p = 0,004$) no início da fase de apoio, comparado a GDN e GC. Os pacientes diabéticos com e sem neuropatia

adotam distintas estratégias de distribuição de força muscular, apesar da piora progressiva em seu estado de saúde. Ambos os grupos diabéticos demonstraram alterações na produção de força dos músculos extensores de tornozelo, com redução do pico de força do sóleo (GD) e gastrocnêmio medial (GDN), entretanto, apenas o GDN aumentou o pico de força dos isquiotibiais (flexores de joelho) na fase de propulsão. GD apresentou redução expressiva da produção de força do glúteo médio, o que pode sugerir prejuízo para a estabilização látero-lateral da pelve. Pode-se considerar incluir programas de treinamento de resistência de músculos proximais relacionados à articulação do joelho em uma rotina de reabilitação para pacientes diabéticos. Outras inclusões potenciais em protocolos de reabilitação são o treino de marcha e a prática de exercícios funcionais com foco na ativação dos músculos isquiotibiais.

Descritores: fenômenos biomecânicos; marcha; força muscular; extremidade inferior; simulação por computador; neuropatias diabéticas.

ABSTRACT

Gomes AA. *Role of muscle activity in diabetic neuropathic gait pattern: a computational modeling study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Muscle force estimation could support a better understanding of the mechanical and muscular strategies that diabetic patients adopt to preserve walking ability and to guarantee their independence as they deal with their neural and muscular impairments due to diabetes and neuropathy. Our aim was to estimate and compare the lower limb's muscle force distribution during gait in diabetic patients with and without diabetic neuropathy. Data from ground reaction force (AMTI OR61000 force plate at 100Hz) and three-dimensional kinematics of ankle, knee and hip (eight-camera Optitrack® at 100 Hz) of 10 neuropathic (DNG), 10 diabetic non-neuropathic (DG) and 10 healthy individuals (CG) were used as input variables for the musculoskeletal model gait 2392 (23 degrees of freedom and 92 musculoskeletal actuators) in the OpenSim software. The standard generic model was scaled to fit the anthropometry of each individual collected, prior to the execution of the simulations. The musculoskeletal model of neuropathic individuals presented maximum isometric force reduced in 30% for ankle extensors and 20% for ankle dorsiflexors to mimic the atrophy of ankle muscles due to diabetic neuropathy. The force time series of lower limb muscles were calculated using the static optimization procedure. The peak muscle forces were calculated during selected time bands of the gait cycle. The peak force was compared between groups using MANOVA for the flexor and extensor muscle groups of hip, knee and ankle joints followed by ANOVA and post-hoc of Newman-Keuls ($p < 0.05$). DNG showed higher knee flexors peak force (biceps femoris short head / $p < 0.001$, semitendinous / $p < 0.001$ and semimembranous / $p < 0.001$) during push-off, compared to DG and CG. DNG also presented lower peak force for gastrocnemius medialis and soleus, as well as higher peak force for gastrocnemius lateralis compared to DG and CG in the same gait phase. DG exhibited lower peak force for the hip extensor muscles (semitendinous and semimembranous) in the final swing and hip abductor muscles during stance, as well as higher peak force for the knee extensor muscles (vastus medialis and lateralis / $p = 0.004$) in the early stance compared to DNG and CG. Diabetic patients with and without neuropathy appear to adopt different muscle force distribution strategies in spite of the progressive worsening in their health condition. While reducing ankle extensor forces, DG increased knee extensor muscle forces at early stance and reduced the hamstrings force at the end of swing phase, whereas DNG increased the hamstrings muscle forces at push-off. A resistance training program for the proximal muscles related to the knee

joint could be considered in a rehabilitation routine for diabetic patients. Other potential inclusions in rehabilitation protocols consist of gait retraining and practicing functional exercises focusing on the activation of the hamstring muscles.

Descriptors: biomechanical phenomena; gait; muscle strength; lower extremity; computer simulation; diabetic neuropathies.

.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA DE ESTUDO

O andar é uma das atividades motoras mais automáticas no comportamento humano, com um padrão biomecânico estereotipado e previsível, que resulta de uma coordenação harmônica entre as ações dos sistemas neural e musculoesquelético. Sua regularidade e padrões biomecânicos bem descritos nos permitem estabelecer critérios objetivos para a distinção entre padrões normais e patológicos e, portanto, apoia a orientação de uma abordagem terapêutica mais focada na manutenção da autonomia dos indivíduos nas atividades da vida diária.

A progressão da diabetes mellitus é cronicamente acompanhada da neuropatia sensorial e motora, com uma diminuição acentuada das aferências sensoriais (1). O conhecimento sobre como o sistema neuromuscular de um indivíduo diabético neuropata reage e se adapta durante a marcha ou atividades funcionais devido às perdas motoras e funcionais consequentes à doença ainda é uma questão de discussão na literatura (2–4). Perda da força muscular máxima do tornozelo (2,3,5,6) e alterações na amplitude de movimento distal (ADM) devido ao aumento da rigidez do tecido conjuntivo (7,8), distribuição desigual e irregular de colágeno, aumento das ligações cruzadas enzimáticas de colágeno, e a redução da densidade e diâmetro da fibra do tendão (9) também são alterações bem documentadas nesta população. A força muscular reduzida, bem como a redução da ADM do tornozelo prejudicam a capacidade dos músculos extensores do tornozelo na geração de momentos de extensão durante o

apoio final da marcha (70% -100% da fase de apoio normalizada) (4,10).

Com base nos resultados publicados sobre momentos e cinemática articular nesta população (4,10–13), sugere-se que os indivíduos diabéticos neuropatas levem a perna para a frente usando os músculos flexores do quadril (estratégia do quadril), ao invés de empurrar a perna e o peso corporal à frente com os músculos extensores de tornozelo (estratégia do tornozelo), já que estes encontram-se disfuncionais em decorrência do diabetes e da neuropatia. No entanto, a análise do momento articular é insuficiente para compreender e diferenciar as contribuições musculares individuais nestas estratégias adotadas por esta população e, assim, estabelecer relações causais entre as ações dos músculos e o desempenho das tarefas motoras (14). Além disso, a investigação das forças musculares individuais, como dos músculos flexores e extensores do quadril, sofre limitações experimentais relacionadas principalmente ao difícil acesso aos músculos profundos e à natureza invasiva das medidas de EMG de agulha (15).

Complementar às medições biomecânicas tradicionalmente relatadas em indivíduos diabéticos, estudos de simulação computacional foram desenvolvidos para resolver a dificuldade acima mencionada (16–18). A modelagem computacional é usada para investigar o papel individual dos músculos na geração de momentos articulares e potência durante a marcha (19), e poderia ser útil para elucidar possíveis mudanças na distribuição das forças musculares que culminam com o típico padrão de marcha descrito de pacientes diabéticos (20). Além disso, os estudos computacionais nos permitem elucidar se as mudanças da força muscular surgem nos diabéticos antes do início da neuropatia, ou apenas ocorrem na presença de neuropatia. Compreender

como os pacientes diabéticos alteram a produção de força muscular durante o andar para compensar os déficits distais (complexo articular do tornozelo), e a contribuição relativa da força individual dos músculos para a tarefa, poderia orientar uma abordagem de reabilitação mais precisa, com foco em melhorar as compensações necessárias para manter a autonomia funcional, apesar dos progressivos déficits neuromotores consequentes à doença.

Tradicionalmente, as rotinas terapêuticas concentram-se nos músculos adjacentes às articulações do tornozelo e do quadril, mas essas rotinas não possuem uma base biomecânica sólida. A melhor abordagem para a reabilitar a função desses pacientes ainda é uma questão de debate na literatura, por exemplo, aumentar a força muscular distal e/ou proximal (21), alterar o paradigma de intervenção para se concentrar no joelho (4,13), e/ou melhorar a extensibilidade do tecido conjuntivo (22), ou mesmo sua rigidez (23), são estratégias possíveis de reabilitação. Os pacientes poderiam ser treinados para usar seus músculos do quadril e/ou joelho de forma mais eficiente para compensar a diminuída função no tornozelo, se compreendermos melhor como os músculos produzem forças e distribuem seus esforços ao longo do ciclo da marcha, enquanto lidam com déficits neurais e musculares decorrentes da neuropatia.

1.1 A biomecânica da marcha do diabético neuropata

Os músculos coordenam o movimento de múltiplas articulações gerando forças que causam forças de reação em todo o corpo (24), além de fazer a maior parte de seu

trabalho acelerando o centro de massa do corpo quando ambos os pés estão no chão durante a marcha. O apoio do centro de massa é provocado pelas ações precisas de apenas alguns grupos musculares importantes: extensores e flexores do tornozelo, extensores do quadril e do joelho e os abdutores do quadril (25). No entanto, a neuropatia diabética gera redução progressiva da força dos músculos dos membros inferiores, principalmente nos extensores e flexores de tornozelo (3). Como os extensores do tornozelo desempenham um papel crucial na fase de propulsão da marcha (25), seu enfraquecimento causa um efeito deletério importante no desempenho da marcha nesta população.

A literatura relata redução de 14 a 50% da força muscular nos extensores e flexores do tornozelo (2,26,27). Guerrero et al. (28) relataram perda precoce de massa muscular e função entre os pacientes diabéticos adultos menores de 60 anos, independentemente da duração da doença, controle metabólico e características de complicações microvasculares. Allen et al. (2) discutiram que uma maior perda de unidades motoras está associada a maiores proporções de tecido intramuscular não contrátil com perda proporcional de tecido contrátil em indivíduos com neuropatia diabética. O aumento da rigidez do colágeno e do tendão, devido ao acúmulo de ligações moleculares de AGE (produtos finais de glicação avançada), é outro comprometimento relacionado à neuropatia diabética (9), sendo que este pode influenciar o momento passivo articular, resultado da deformação de tecidos passivos, tais como tendões, ligamentos, pele e músculos inativos (29). Além dessas alterações, foram relatadas reduções na potência muscular isocinética de extensores e flexores de tornozelo (30) e

na taxa de desenvolvimento de torque (31), nesta população. Portanto, disfunções de equilíbrio e função são esperadas nestes pacientes com neuropatia diabética (2).

É importante ressaltar que as alterações relacionadas à diabetes são complexas porque afetam o sistema neuromotor com diferentes intensidades ao longo da doença e os efeitos da degeneração neural e musculoesquelética apresentam repercussões distintas na cinemática e cinética da marcha (4,32), dependendo da magnitude dos déficits neuromusculares. As alterações mais descritas na marcha destes pacientes são: redução de velocidade da marcha, aumento do tempo de apoio duplo (33), menor amplitude de movimento de tornozelo (34), alteração das forças verticais de reação ao solo (34,35) e distribuição de pressões plantares (36), atrasos nas ativações dos músculos distais (37) e momentos articulares alterados (4). Estas complexas adaptações da marcha associadas à condição patológica dos pés continuam sendo um importante problema clínico, uma vez que podem prejudicar a funcionalidade e, consequentemente, a autonomia nas atividades de vida diária dos indivíduos com diabetes.

Quanto as alterações eletromiográficas, Kwon et al. (38) observaram que diabéticos neuropatas apresentaram ativação antecipada de sóleo, gastrocnêmio medial e isquiotibiais durante a fase de apoio da marcha em relação a indivíduos não diabéticos, além de ativação prolongada de sóleo, tibial anterior, vasto medial e isquiotibiais, ressaltando a presença de co-contracção dos músculos que circundam tornozelo e joelho durante a marcha. Já Sacco et al. (39) revelaram resultado distinto, demonstrando ativação atrasada de tibial anterior e vasto lateral. Abboud et al. (40)

confirmaram o atraso a ativação de tibial anterior e Akashi et al. (41) e Gomes et al. (42), encontraram atraso de ativação de gastrocnêmio lateral.

Os estudos eletromiográficos da marcha de diabéticos neuropatas revelam resultados contraditórios e alguns estudos que investigaram por meio da solução inversa os momentos articulares dos membros inferiores de diabéticos neuropatas durante a marcha também demonstraram resultados controversos. Mueller et al. (10) revelaram que diabéticos neuropatas apresentam redução do momento extensor de tornozelo e maior momento flexor de quadril no final da fase de apoio. Já Yavuzer et al. (12), observaram momentos de quadril e joelho semelhantes entre diabéticos e indivíduos saudáveis, contudo relataram que diabéticos neuropatas apresentam menor momento flexor de quadril ao final da fase de apoio e um maior momento extensor de joelho.

A diminuição do momento de força extensor de tornozelo e aumento do momento de força flexor de quadril, o que se denominou de uma estratégia compensatória a partir da suposta utilização predominante dos músculos flexores do quadril (estratégia do quadril) para levar o membro inferior à frente para iniciar a fase de balanço tem sido descrita regularmente na literatura como um padrão adotado pelos diabéticos neuropatas durante a marcha, muito embora ainda não se possa comprovar se há mecanismos neuromusculares que a justifiquem. Até mesmo alguns autores tem se apoiado nesta hipótese, ainda não comprovada, para propor intervenções terapêuticas para melhorar a dinâmica da marcha nestes pacientes (21). Porém, ainda não se pode afirmar se os flexores de quadril contribuem de forma definitiva e compensatória à perda de força de músculos distais extensores ou flexores do pé na

propulsão. Essa investigação só seria possível por meio de mensuração invasiva (EMG de fio) ou ainda por meio de soluções diretas e modelos computacionais, tal como se propõe o presente estudo.

Gomes et al. (42) demonstraram que diabéticos neuropatas apresentam reduzida flexão de joelho durante a saída do calcanhar do solo no final da fase de apoio ao andar, provavelmente em decorrência do déficit na ação propulsora dos extensores distais de tornozelo, tal como já apontam estudos eletromiográficos de superfície (39,41–43). Também se pode assumir este padrão cinemático observado, como uma consequência de uma maior ação de flexores de quadril, embora não há uma quantificação da ativação muscular de flexores do quadril, o que torna a afirmação ainda especulativa. Sacco et al. (4), ao calcularem momentos articulares de diabético (com e sem neuropatia) e indivíduos saudáveis, observaram um menor momento extensor de quadril no início da fase de apoio e maior momento flexor de quadril no apoio médio, além de menor momento extensor de tornozelo no final do apoio, reforçando a presença de uma estratégia de quadril da marcha para levar o membro inferior a frente ao final da fase de propulsão.

É importante ressaltar que a dinâmica do pé neuropata tem sido pouco explorada, já que há dificuldades operacionais para a realização da eletromiografia dos músculos intrínsecos do pé durante a marcha e a descrição de apenas cinemática, força de reação do solo e distribuição de pressão plantar ainda deixam lacunas no conhecimento quanto às causas do movimento observado, dificultando portanto, o reconhecimento dos músculos e/ou tecidos responsáveis, incluindo-se assim o tecido conjuntivo, para a geração do padrão de marcha observado nesses indivíduos.

1.2 Modelagem computacional

As forças que atuam sobre o corpo humano podem ser classificadas em forças internas e externas (44,45). Forças internas são aquelas que atuam entre as estruturas internas ao corpo humano, como as forças desenvolvidas nas unidades músculo-tendíneas, as forças de contato nas articulações e as forças devido a extensão de ligamentos e outras estruturas passivas que circundam as articulações. As forças externas são aquelas exercidas pelo ambiente sobre o corpo, como a força da gravidade e força de reação do solo (45).

A medida direta das forças internas só é possível através de procedimentos invasivos (46). Assim, as simulações computacionais surgiram como um método indireto de quantificar essas forças (47), e podem adicionar informações relevantes ao conhecimento já adquirido pela mensuração direta eletromiográfica e oferecer estimativas da força e ativação muscular de diversos músculos de difícil acesso (48).

Um modelo matemático do sistema musculoesquelético e da dinâmica da marcha, baseado no princípio de que as forças musculares geram os movimentos do esqueleto e, conseqüentemente, algumas das forças de interação entre o corpo humano e o ambiente, é estabelecido a partir de uma relação de causa e efeito, possibilitando estimar as “causas” (forças musculares internas), a partir de seus efeitos (movimento do esqueleto e forças de interação entre ele e o ambiente) (49).

O modelo matemático mais simples do corpo humano é aquele que considera apenas a geometria do esqueleto. Nesse tipo de modelo, os segmentos corporais são,

tipicamente, considerados sólidos rígidos, articulados e sem atrito. As forças internas que atuam ao redor de uma determinada articulação e os respectivos torques gerados por elas são agrupados em forças e torques resultantes (50). Os torques resultantes representam basicamente a resultante dos torques gerados ativamente pelos músculos e passivamente por ligamentos e outros tecidos ao redor da articulação e as forças resultantes representam a somatória das forças geradas por estas estruturas e pela força de contato entre os ossos dos segmentos que se articulam (51).

Os torques resultantes podem ser obtidos a partir de solução inversa (dinâmica inversa) ou direta (dinâmica direta). A solução inversa é o procedimento em que o dado de movimento é utilizado para estimar o torque produzido nas articulações, sendo uma técnica efetiva que pode ser utilizada para inferir como e quais músculos são utilizados em uma tarefa motora (50). Já a solução direta tem caráter preditivo e da solução de uma equação diferencial, obtém-se o movimento gerado por determinado torque, que é comparado com as medidas experimentais para o movimento do esqueleto.

Os dados necessários para realizar os cálculos de dinâmica inversa incluem, parâmetros antropométricos que especifiquem as propriedades inerciais de cada membro, cinemática dos membros durante a tarefa, além da força reação do solo. O método convencional para cálculo da dinâmica inversa é o Newton-Euler, que computa as forças de reação intersegmentos utilizando equações de movimento de Newton e equações de Euler, aplicadas a cada segmento em cada ponto do tempo.

Contudo, quando precisamos distribuir os torques resultantes entre os músculos, ligamentos e outros tecidos, é essencial que estas estruturas estejam detalhadas no modelo musculoesquelético. É comum que torques gerados por

ligamentos e outras estruturas passivas sejam desconsiderados (com exceção dos casos em que a determinação desses efeitos é o principal objetivo do estudo) (47). Nesses casos, o torque resultante é distribuído entre os músculos que serão considerados no modelo. A inclusão dos músculos insere a necessidade de modelamento da geometria muscular e comportamento mecânico das fibras musculares e do tendão que compõe o músculo.

O sistema nervoso central pode combinar de diversas formas os torques gerados pelos vários músculos para produzir um determinado torque resultante, responsável pelo movimento observado. Alguns métodos de otimização são empregados para solucionar o problema de distribuição de forças entre os músculos do modelo, buscando seguir possíveis critérios de performance adotados pelo sistema nervoso central (49).

Uma forma de otimização é a otimização estática, abordagem de solução inversa muito utilizada para estimar forças durante a marcha (52). Esse tipo de solução é computacionalmente eficiente, contudo depende de acurada coleta e processamento de dados cinemáticos, e devido sua natureza tempo-independente, não permite que as características dinâmicas de produção de força sejam levadas em conta. Entretanto, é possível acrescentar vínculos que limitem o valor de força aos valores fisiológicos descritos pelo modelo de Hill (53).

A otimização dinâmica, abordagem de dinâmica direta, pode realizar estimativas mais realistas das forças musculares, já que integra a dinâmica do sistema no processo de solução: as forças musculares e o critério de performance são tratados como variáveis tempo-dependente e seu padrão é determinado por equações diferenciais (49,53). Essas equações representam adequadamente as propriedades fisiológicas do

sistema, assim a série temporal da força muscular predita é consistente com as forças que podem ser produzidas naturalmente durante o movimento. Todavia, a demanda computacional exigida para a condução desta formulação é extremamente alta, o que pode inviabilizar o uso de modelos neuromusculares mais complexos. Podem ser necessárias simplificações, tais como redução no número de graus de liberdade ou número de músculos no modelo, o que faz com que os benefícios trazidos pela inclusão das características dinâmicas de produção de força muscular sejam perdidos (53).

Considerando o problema de estimativas de força durante a marcha humana, que é um movimento de baixa velocidade, os resultados obtidos a partir de otimização estática e dinâmica são praticamente equivalentes (53). Dessa forma, o tempo computacional 1000 vezes superior para realizar uma otimização dinâmica não significa melhor estimativa de forças musculares (54). O critério de performance tempo-independente é adequado, sendo a ativação dinâmica e as propriedades de força-comprimento-velocidade não essenciais para a estimativa (53).

Vale a pena destacar que o *Computed Muscle Control* (CMC) é um algoritmo capaz de associar o baixo custo computacional da otimização estática à solução das equações do sistema por dinâmica direta, o que permite incluir na formulação do problema, a dinâmica de ativação muscular (46). O CMC utiliza um critério de otimização estática para encontrar as excitações musculares em um instante t ; em seguida usa esses valores na solução direta das equações da dinâmica do sistema para encontrar as coordenadas generalizadas num instante posterior $q(t + \Delta t)$ seja o valor de coordenada que melhor descreve a cinemática do sistema medida experimentalmente.

O CMC pode ser utilizado para simular movimentos em que todos os graus de liberdade podem ser independentemente controlados pelas ações musculares. Todavia, durante a marcha, o movimento do centro de massa é determinado pelas forças de reação intermitente entre pé e solo. Embora as forças pé-solo e movimento do corpo possam ser coletadas experimentalmente, elas geralmente não são dinamicamente consistentes devido aos erros de medida e pressupostos da modelagem (50). Assim, não é possível usar o CMC para variar as excitações musculares em simulações dinâmicas diretas para replicar cinemática e cinética experimental sem a aplicação de forças externas adicionais, referidas como forças residuais (44).

Para minimizar a inconsistência dinâmica decorrente dos erros de modelagem e inacurácia dos marcadores da cinemática, um algoritmo de redução residual foi desenvolvido e este algoritmo modifica sutilmente a cinemática articular, mas influencia de forma importante os parâmetros segmentares do corpo (massa dos segmento e centro de massa do tronco) (44). Como resultado, a cinemática e a força reação do solo poderão melhor satisfazer o momento linear e angular, aumentando a consistência dinâmica (55).

1.2.1 Software OpenSim

O OpenSim é uma plataforma aberta que permite modelar, simular e analisar o sistema neuromusculoesquelético. Esta ferramenta permite que o pesquisador adapte sua funcionalidade às exigências de seu estudo, sendo possível criar modelos musculares particulares. Assim, a comunidade científica pode elaborar uma série de simulações que podem ser trocadas, testadas, analisadas e melhoradas por meio de

colaboração multiusuários. O OpenSim é um ambiente de trabalho virtual, no qual, a partir de dados experimentais, se pode investigar os princípios que governam a ativação muscular para determinar como os prejuízos neuromusculares contribuem para o movimento anormal, e também prever consequências funcionais de tratamentos (56).

O *software* inclui diversos recursos, entre eles: dimensionar o tamanho do modelo musculoesquelético adotado; realizar procedimento de cinemática inversa para cálculo dos ângulos articulares; realizar procedimento de dinâmica inversa para calcular momentos articulares; realizar procedimento de otimização estática e *computed muscle control* (CMC) para cálculo de forças musculares individuais; realizar dinâmica direta para gerar simulações de movimento, além de permitir plotar diretamente os resultados das análises realizadas no *software*.

O cálculo das forças musculares é realizado a partir do modelo de um atuador musculotendíneo padrão do software. Isso torna os modelos utilizados, dentro do programa, genéricos o suficiente para serem aplicados aos mais diversos contextos de pesquisa, facilmente compartilhados online (simtk.org), com linguagem de programação padronizada e simples (linguagem java que pode ser facilmente editada em qualquer editor *.xml), sendo que todos os recursos são abertos, sem qualquer custo, à comunidade (57).

Assim, o uso do OpenSim permite que os resultados do presente estudo possam ser reproduzidos por outros pesquisadores que experienciam distintos cenários de saúde, contribuindo para o avanço da ciência ao possibilitar comparações entre os resultados de diferentes estudos utilizando uma mesma ferramenta de análise de simulação dinâmica musculoesquelética.

1.2.2 Modelo Gait 2392

O modelo musculoesquelético tridimensional gait2392, apresenta 23 graus de liberdade, 92 atuadores musculoesqueléticos que representam 76 músculos das extremidades inferiores e tronco. Este modelo encontra-se disponível para uso no OpenSim, com possibilidade de modificação, e foi criado por Darryl Thelen (Universidade de Wisconsin - Madison, EUA), Ajay Seth, Frank C. Anderson, e Scott L. Delp (Universidade de Stanford, EUA). O modelo apresenta articulações das extremidades inferiores adotadas por Delp et al. (58), articulação da coluna lombar e antropometria adotada a partir de Anderson e Pandy (59), e um modelo de joelho planar adotado de Yamaguchi e Zajac (60).

Nesse modelo, a articulação da coluna e do quadril são do tipo bola-soquete. Um grau de liberdade define a orientação da articulação do joelho - ângulo de flexão e extensão no plano sagital - a partir do qual os ângulos de abdução, adução, rotação medial e rotação lateral são calculados. O tornozelo, a articulação subtalar e a articulação metatarsofalangiana são consideradas do tipo dobradiça. O eixo de flexão-extensão do tornozelo não é definido perpendicularmente ao plano sagital, mas sim ligeiramente inclinado a frente e para baixo. Na posição neutra, o ângulo de inclinação anterior da pelve é definido como zero. As características inerciais do modelo são baseadas nas medidas antropométricas de 5 indivíduos (26 ± 3 anos; $1,77 \pm 0,03$ m; $70,1 \pm 7,8$ kg) feitas por Anderson e Pandy (59). A linha de ação dos músculos é modelada por um ou mais segmentos de reta ligando a origem à inserção do músculo.

A partir do modelo é possível calcular a força isométrica máxima e o momento

articular que o músculo deve desenvolver a cada posição do corpo, estudar como os parâmetros musculotendíneos (comprimento ótimo da fibra muscular e do tendão) podem afetar a capacidade de gerar momento de diferentes músculos, além de gerar simulações diretas da marcha, viabilizando a análise de como os músculos contribuem para os movimentos, ou quais são as cargas articulares durante o movimento.

O padrão do modelo genérico representa um sujeito de aproximadamente 1,8 m de altura e massa de 75,16 kg, contudo o modelo deve ser sempre escalonado para atender a antropometria de cada indivíduo coletado, previamente à realização da simulação. As extremidades inferiores do modelo são compostas por 7 segmentos: pelve, fêmur, patela, tibia/fíbula, talus, pé (calcâneo, navicular, cubóide, cuneiformes e metatarsos) e dedos (figura 1).

Figura 1 - Extremidades inferiores do modelo gait 2392 do OpenSim e localização da referência local dos segmentos corporais (57).

Os parâmetros inerciais do modelo são escalonados por um fator de 1,05626 (59). A tabela 1 sumariza a massa e os momentos de inércia de cada segmento corporal do modelo gait 2392.

Tabela 1 - Parâmetros Inerciais dos Segmentos Corporais Incluídos no Modelo

Segmento Corporal	Massa (kg)	Momentos de Inércia		
		Xx	Yy	Zz
Tronco	34.2366	1.4745	0.7555	1.4314
Pelve	11.777	0.1028	0.0871	0.0579
Fêmur Direito	9.3014	0.1339	0.0351	0.1412
Tíbia Direita	3.7075	0.0504	0.0051	0.0511
Patela Direita	0.0862	0.00000287	0.00001311	0.00001311
Talus Direito	0.1000	0.0010	0.0010	0.0010
Calcâneo Direito	1.250	0.0014	0.0039	0.0041
Dedos Direito	0.2166	0.001	0.0002	0.0010
Fêmur Esquerdo	9.3014	0.1339	0.0351	0.1412
Tíbia Esquerda	3.7075	0.0504	0.0051	0.0511
Patela Esquerda	0.0862	0.00000287	0.00001311	0.00001311
Talus Esquerdo	0.1000	0.0010	0.0010	0.0010
Calcâneo Esquerdo	1.250	0.0014	0.0039	0.0041
Dedos Esquerdo	0.2166	0.0001	0.0002	0.0010

1.2.3 Modelamento Muscular

O músculo é denominado atuador musculotendíneo no modelo musculoesquelético, sendo o elemento responsável por gerar força. É definido especificando a geometria e as propriedades dinâmicas de geração de força individuais (61). Um modelo muscular muito utilizado atualmente é o modelo do tipo Hill, em que a dinâmica da contração é regida por uma única equação diferencial por músculo, tornando a modelagem computacionalmente viável (62), comparativamente ao modelo do tipo Huxley, em que a dinâmica muscular é regida por múltiplas equações diferenciais, o que demanda muito processamento computacional e maior tempo para estimar força de muitos músculos ao mesmo tempo (62).

As propriedades isométricas de geração de força dos músculos do modelo musculoesquelético adotado no presente estudo são derivadas dimensionando o modelo muscular genérico baseado no modelo muscular de Hill (63). Este modelo

consiste fundamentalmente de um tendão e das fibras musculares. As fibras musculares, representadas por um elemento contrátil e um elástico, geram força ativa e passivamente, e o tendão, um elemento elástico, que gera força passivamente (56,61,64).

O modelo de Hill descreve a força gerada pelo músculo em função do seu nível de ativação, comprimento e velocidade de contração da fibra muscular (63). Do ponto de vista mecânico, o músculo de Hill é representado por um elemento contrátil em paralelo com um elemento elástico, representando a fibra muscular, e um elemento elástico em série representando o tendão. As equações que descrevem a produção de força são formuladas para descrever um músculo genérico (63) e para isso precisam ser parametrizadas pelas grandezas que definem a arquitetura muscular: a força isométrica máxima que o músculo é capaz de produzir, o comprimento em que a fibra muscular deve estar para gerar essa máxima força isométrica, pela velocidade máxima de contração do músculo e pelo comprimento de seu tendão em repouso.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a influência da diabetes e da neuropatia diabética na produção de força muscular de membros inferiores durante o ciclo da marcha, por meio de modelo musculoesquelético computacional e técnica de otimização estática.

2.2 Objetivo Específico

Estimar os padrões de distribuição de força dos músculos de membros inferiores durante a marcha em pacientes diabéticos e diabéticos neuropatas, e comparar esses padrões com indivíduos não-diabéticos.

2.3 Hipóteses

Esperamos observar que:

- (i) os músculos que cruzam as articulações proximais de indivíduos diabéticos, como o iliopsoas e o reto femoral (flexores do quadril), aumentem sua produção de força para compensar a redução de força dos músculos distais (flexores e extensores do tornozelo), particularmente do médio apoio para a fase de propulsão.

- (ii) os músculos biarticulares que cruzam a articulação do joelho (extensores de quadril - flexores de joelho) de indivíduos diabéticos, aumentem sua produção de força como forma de compensar a redução de força dos músculos distais (flexores e extensores do tornozelo) durante o ciclo da marcha.
- (iii) estas mudanças na distribuição de forças serão observadas tanto em indivíduos diabéticos quanto neuropatas, embora sejam mais substanciais nos músculos proximais dos indivíduos diabéticos neuropatas.

3. MÉTODOS

3.1 Participantes

Foram avaliados 30 adultos, divididos em grupo controle (GC), composto por 10 não diabéticos; grupo diabético (GD), composto por 10 diabéticos sem a presença da polineuropatia e grupo diabético neuropata (GDN), composto por 10 diabéticos com diagnóstico clínico de polineuropatia (tabela 2).

Os indivíduos diabéticos foram provenientes da Associação Nacional de Assistência ao Diabético (ANAD). Os grupos GD e GDN foram diagnosticados clinicamente e os critérios de inclusão para o GDN foram: diabéticos tipo 2, mínimo de 5 anos de diabetes; pontuação mínima de três pontos de um total de 13 no MNSI-*questionnaire* e pontuação mínima de 4 de um total de 10 pontos no MNSI-form. Estes instrumentos são validados para a identificação de sintomas relacionados à neuropatia diabética (65).

Os critérios de exclusão para os indivíduos dos 3 grupos foram: idade superior a 65 anos; amputação total ou parcial dos pés; presença de artropatia de Charcot (ou outra alteração ortopédica maior confirmada por radiografia); doença neuromuscular, neurológica central ou periférica não causada pela diabetes; retinopatia ou nefropatia; úlceras plantares no momento da avaliação; incapacidade de andar sem o uso de dispositivos auxiliares de marcha.

Tabela 2 - Média (± 1 desvio-padrão) da idade, estatura, massa corporal, índice de massa corpórea, tempo de diagnóstico da diabetes mellitus, velocidade da marcha, e mediana do MNSI questionnaire e form dos participantes dos três grupos estudados: controle (GC), diabéticos (GD) e neuropatas (GDN).

Variáveis	GC (n=10)	GD (n=10)	GDN (n=10)	P
Idade (anos)	49,7 $\pm$ 4,7	54,5 $\pm$ 7,4 anos	56,7 $\pm$ 7,3	0,096 ¹
Sexo (nº de homens)	5	8	6	0.579 ²
Estatura (m)	1,69 $\pm$ 0,07	1,68 $\pm$ 0,1	1,63 $\pm$ 0,11	0,295 ¹
Massa (kg)	69,4 $\pm$ 7,8	75,1 $\pm$ 10,5	71,7 $\pm$ 11	0,462 ¹
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	23,9 $\pm$ 2,2	26,0 $\pm$ 5,2	27,0 $\pm$ 3,4	0,163 ¹
Duração da diabetes (anos)	--	5,8 $\pm$ 3,4	16,6 $\pm$ 6,2*	<0,001 ¹
MNSI-questionnaire	--	2	8	0,001 ¹
Sensibilidade Tátil (nº de indivíduos/ comprometida em 3 ou mais áreas do pé)	0	0	6*	0,003 ²
Sensibilidade Vibratória no Hálux (nº de indivíduos/ comprometida)	0	0	8*	0,003 ²
Velocidade (m/s)	1,18 $\pm$ 0,10	1,12 $\pm$ 0,09	1,12 $\pm$ 0,13	0,056 ¹

¹ ANOVA one way, ² Qui-quadrado. * representa o grupo estatisticamente diferente. Negrito (p<0,05)

Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo nº 239/13) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os 3 grupos foram similares em idade, estatura, massa e índice de massa corpórea (tabela 2). GDN apresentou maior tempo de diagnóstico da diabetes mellitus

e maior pontuação no questionário MNSI comparado ao GD, bem como comprometimento das sensibilidades tátil e vibratória (tabela 2).

3.2 Procedimentos de aquisição dos dados

Utilizamos seis câmeras infravermelho (Optitrack FLEX: VR2 100, Natural Point, EUA) com frequência de aquisição de 100 Hz e marcadores passivos reflexivos (18 mm de diâmetro) para adquirir as trajetórias tridimensionais de marcas fixadas aos pés, às pernas, às coxas e ao tronco, bilateralmente. Os marcadores foram fixados seguindo o protocolo da Cleveland Clinic (66). Marcas extras foram colocadas bilateralmente na linha articular medial do joelho, maléolo medial e cabeça do primeiro metatarso para a primeira tomada estática, de modo a se determinar os centros articulares de rotação para joelho, tornozelo e eixo longitudinal do pé. Essas marcas extras foram removidas para as tomadas dinâmicas da marcha. Clusters rígidos com 4 marcas foram posicionados nas pernas e coxas. As séries temporais das coordenadas dos marcadores foram filtrados com filtro Butterworth, 4º Ordem, zero-lag passa-baixa de 6 Hz.

A aquisição de dados foi realizada sempre pela mesma fisioterapeuta para evitar possíveis diferenças na colocação de marcadores do corpo.

A força reação do solo foi adquirida por uma plataforma de força (AMTI OR-6000/ Watertown, EUA) com frequência de amostragem de 100 Hz. A sincronização dos dados cinemáticos e cinéticos foi realizada a partir do instante em que o valor da 2ª derivada do marcador maléolo lateral cruzou o valor zero, apontando a mudança de

direção desta variável ao contato do pé com o solo. O membro inferior que tocou a plataforma foi aleatorizado entre os sujeitos por sorteio simples.

Os indivíduos foram instruídos a caminhar descalços em cadência auto-selecionada sobre uma superfície plana de 10 m por no mínimo 3 tentativas válidas, que foram usadas para análise estatística. Para evitar maiores diferenças na velocidade da marcha entre indivíduos e grupos, verificamos se a cadência auto-selecionada encontrava-se dentro do intervalo de 96 a 116 passos/min, utilizando um metrônomo no modo mudo. Todos os participantes mantiveram cadência de marcha semelhante entre tentativas, e nenhuma intervenção foi necessária para o ajuste de cadência. Esta cadência foi controlada buscando-se reduzir a variabilidade intra-sujeito. As tentativas foram coletadas após um período de habituação no ambiente do laboratório. Consideramos habituação, o período de 5 minutos em que cada participante foi orientado a caminhar pela passarela do laboratório como usualmente caminha em sua rotina diária.

Não houve diferença significativa na velocidade da marcha entre os grupos (GC: $1,18 \pm 0,10$ m / s; GD: $1,12 \pm 0,09$ m / s; GDN: $1,12 \pm 0,13$ m / s; $p = 0,056$ [ANOVA]).

3.3 Processamento dos dados e modelagem musculoesquelética computacional

3.3.1 Modelo musculoesquelético

Os dados de cinética e cinemática foram processados no software Visual3D (C-Motion, Inc, Rockville, MD) para gerar a cinemática inversa e os arquivos com os fatores de escalonamento do modelo, especificamente desenvolvidos para uso no OpenSim

(56,67). A amplitude de movimento de cada articulação foi verificada na série temporal da cinemática processada no V3D e na cinemática inversa gerada pelo software para uso no OpenSim e os valores foram semelhantes ao inserirmos os “inverse kinematics constraints” e utilizarmos o modelo QUASI-NEWTON como otimizador no momento de construção do modelo musculoesquelético no software V3D. Os arquivos de cinemática inversa e fatores de escalonamento foram exportados para o OpenSim v.3.2 (56), software aberto de modelagem musculoesquelética. Para cada sujeito, o modelo genérico (Gait2392) foi escalonado, baseado na estatura e massa do indivíduo, e geometria dos segmentos. O modelo de extremidades inferiores e tronco apresenta 23 graus de liberdade e 92 atuadores musculoesqueléticos, sendo o modelo muscular do tipo Hill, o adotado no modelo (68). Este modelo muscular inclui as propriedades de força-velocidade e força-comprimento da fibra muscular, bem como a elasticidade dos tendões.

Foi incluído nos modelos musculoesqueléticos dos indivíduos diabéticos neuropatas uma redução de força isométrica máxima de 30% para os músculos extensores de tornozelo (sóleo, gastrocnêmios medial e lateral) e redução de 20% para o músculo flexor de tornozelo (tibial anterior) (2,3,5). Este procedimento foi adotado para aproximar minimamente o modelo computacional da condição muscular de diabéticos neuropatas, com as ainda escassas informações disponíveis na literatura, o que não nos permitiu modificar outros parâmetros como a máxima velocidade de contração da fibra muscular.

3.3.2 *Otimização Estática*

O algoritmo de otimização estática foi utilizado para estimar as forças musculares, sendo a cinemática bilateral considerada para a realização dos cálculos. O algoritmo minimiza a soma dos quadrados das ativações, enquanto as restrições impostas pelas propriedades de força-velocidade e força-comprimento dos músculos são respeitadas, assumindo que os tendões são inextensíveis. Este algoritmo é computacionalmente eficiente, não requer múltiplas integrações numéricas e gera soluções similares à otimização dinâmica para a marcha (52).

A análise de resíduos após cálculo das forças musculares evidenciou resultados esperados, com a ausência de informação da força reação do solo do membro inferior contra-lateral, contudo os atuadores residuais foram eficientes em contrabalancear a ausência dessa força e as forças musculares estimadas foram semelhantes considerando um mesmo indivíduo com informação de força reação do solo bilateral e unilateral com adição do atuador residual. O membro inferior contra-lateral do modelo foi mantido, mesmo com a ausência de informação de força reação do solo do membro, já que a retirada do membro apenas aumentou o valor dos resíduos devido à ausência das forças inerciais e não influenciou nas estimativas das forças musculares individuais.

3.3.3 *Parâmetros musculares e biomecânicos analisados*

Durante o ciclo da marcha foram calculados: os deslocamentos angulares articulares provenientes da cinemática inversa, os torques articulares resultantes e a força dos músculos: 2 flexores, 3 extensores e 3 abdutores de quadril; 4 flexores e extensores de joelho, 2 flexores, 4 extensores e 2 eversores de tornozelo. Para que os

resultados dos diferentes indivíduos pudessem ser comparados entre si, as passadas foram normalizadas no tempo (0 a 100%), as forças musculares foram normalizadas pelo peso corporal do indivíduo (PC) e os torques articulares resultantes foram normalizados pelo produto entre o PC e a estatura e expressos em porcentagem.

O ciclo da marcha começou com o contato inicial de um membro na plataforma de força em 0% e terminou após o contato do mesmo membro em 100%. A fase de balanço iniciou-se em aproximadamente 60% do ciclo da marcha.

Os parâmetros utilizados para descrever e comparar os 3 grupos (GC, GD e GDN) foram: os picos de força muscular em intervalos em que a ativação dos músculos estudados é fundamental para a execução da tarefa. Os músculos estudados foram: (i) músculos relacionados a quadril e joelho (psoas, iliacus, biceps femoral cabeça curta, biceps femoral cabeça longa, semitendinoso, semimembranoso, 3 porções do glúteo máximo, 4 porções do quadríceps femoral, 3 porções do glúteo médio) e (ii) músculos relacionados ao complexo tornozelo e pé (gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral, sóleo, tibial anterior, flexor longo do hálux, extensor longo do hálux, fibular longo e fibular curto). A média e os desvios-padrão dos valores máximos foram calculados considerando o máximo identificado para cada indivíduo nas 3 tentativas válidas coletadas para cada indivíduo.

Foram realizados dois tipos de análises para explorar e interpretar os resultados do estudo: (i) uma análise estatística quantitativa, e (ii) uma análise qualitativa, que foi realizada observando as tendências das séries temporais para podermos compreender os padrões encontrados. Entretanto, para melhor identificar as direções de mudanças

entre os grupos estudados durante o andar, uma análise estatística comparativa multivariada foi realizada além do método qualitativo de análise (i).

3.3.4 Validação do modelo computacional - aderência entre séries temporais de ativação muscular do OpenSim e EMG

A figura 2 demonstra a ativação dos músculos vasto lateral (VL), gastrocnêmio medial (GM), tibial anterior (TA) e fibular longo (FL) proveniente do procedimento de otimização estática do OpenSim para cálculo das forças musculares (ativações entre 0 e 1) e as séries temporais proveniente de coleta experimental de EMG de superficial bipolar dos mesmos grupos musculares (ativações com magnitude máximas superiores a 1) de indivíduos controles e diabéticos neuropatas.

Em geral, observa-se aderência entre os perfis temporais de ativação estimados por otimização estática e medidos por EMG, embora se possa observar um pequeno atraso nos perfis. A comparação direta das magnitudes não é possível, já que nas simulações, a ativação muscular é fixa entre os valores 0 e 1 e a magnitude do EMG experimental é influenciada pelo tipo de normalização, posicionamento de eletrodos, velocidade de contração, ângulo articular e *cross-talk* (69,70).

No domínio do tempo, observamos ativação atrasada de VL na simulação, contudo o pico de ativação ocorre até 20% do ciclo de marcha, como é observado nos dados experimentais. Tanto nos dados da simulação quanto da coleta experimental, observa-se que há um *burst* de atividade de VL na fase final de balanço (80 a 100% do ciclo). A ativação do GM ocorre entre 20 e 60% do ciclo de marcha tanto na simulação como nos dados experimentais para indivíduos controles e diabéticos neuropatas. Nos

dados experimentais, observa-se discreto atraso para o pico de ativação de GM no grupo diabético em relação aos controles, o que não é observado na simulação.

O músculo TA na simulação apresenta ativação atrasada na fase de apoio em relação aos dados experimentais, contudo a ativação para preparação para a fase de balanço ocorre de forma similar para ambos os dados. O músculo fibular longo apresenta padrão de ativação da simulação similar ao exibido nos dados experimentais, com um *burst* de atividade entre 40 e 60% do ciclo e outro ao final do balanço (80 a 100%).

Figura 2 - Média (± 1 erro padrão) da série temporal da ativação muscular dos músculos vasto lateral, gastrocnêmio medial, tibial anterior e fibular longo proveniente do procedimento de otimização estática no OpenSim à esquerda e proveniente da coleta de dados de EMG superficial à direita no grupo controle (GC - verde) e grupo diabético neuropata (GDN - vermelho), durante o ciclo da marcha.

3.4 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilks ($p > 0,05$) e a homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene. Foi realizada MANOVA para os picos de força dos grupos musculares flexores e para os extensores do quadril, joelho e tornozelo, individualmente. Após as MANOVAs, foram realizadas ANOVAs, seguidas do post hoc de Newman-Keuls, quando diferenças estatísticas foram detectadas. Para as variáveis cinemáticas e cinéticas, foram realizadas ANOVAs, seguidas do post hoc de Newman-Keuls. Adotou-se nível de significância $p < 0,05$. Os tamanhos de efeito foram calculados a partir do teste de Cohen-d, em que um efeito pequeno é considerado entre 0,2-0,4; efeito intermediário entre 0,5-0,7 e efeito grande de 0,8 até 1,0 (71). Todas essas comparações foram realizadas para mapear os padrões de distribuição da força dentro dos grupos de pacientes e identificar a direção da mudança entre os grupos.

4. RESULTADOS

4.1 Cinemática de membros inferiores

Os indivíduos do GDN apresentaram uma menor flexão máxima de joelho na fase de balanço, particularmente na fase do *toe clearance* (tabela 3 e figura 3).

Tabela 3 - Média (± 1 desvio-padrão) da flexão máxima, extensão máxima e amplitude de movimento do quadril, joelho e tornozelo dos grupos controle (GC), diabético (GD) e diabético neuropata (GDN), durante o ciclo da marcha.

	Variáveis	GC (n=10)	GD (n=10)	GDN (n=10)	p
Quadril	Flexão Máxima apoio (°)	25,2 $\pm$ 3,6	23,6 $\pm$ 4,5	25,3 $\pm$ 3,0	0,314 ¹
	Extensão Máxima apoio (°)	-14,6 $\pm$ 5,2	-17,3 $\pm$ 5,6	-13,8 $\pm$ 4,3	0,212 ¹
	Flexão Máxima balanço (°)	26,7 $\pm$ 5,0	24,2 $\pm$ 4,5	26,5 $\pm$ 3,6	0,145 ¹
	Amplitude (°)	41,3 $\pm$ 2,8	41,4 $\pm$ 6,0	40,4 $\pm$ 3,6	0,605 ¹
Joelho	Flexão Inicial (°)	10,8 $\pm$ 3,5	14,7 $\pm$ 5,7	12,0 $\pm$ 5,8	0,228 ¹
	Flexão Máxima balanço (°)	62,5 $\pm$ 4,1 ^a	60,3 $\pm$ 5,4	58,3 $\pm$ 5,5 ^a	0,012¹
	Amplitude (°)	61,8 $\pm$ 4,3	60,1 $\pm$ 6,3	58,2 $\pm$ 6,7	0,073 ¹
Tornozelo	Flexão Inicial apoio (°)	-4,3 $\pm$ 4,1	-2,1 $\pm$ 2,1	-2,2 $\pm$ 2,0	0,884 ¹
	Flexão Máxima apoio (°)	13,2 $\pm$ 6,6	13,2 $\pm$ 3,1	13,1 $\pm$ 3,8	0,996 ¹
	Extensão Máxima apoio (°)	-7,5 $\pm$ 6,6	-4,8 $\pm$ 6,3	-5,0 $\pm$ 5,9	0,372 ¹
	Flexão Máxima balanço (°)	12,8 $\pm$ 5,4	12,7 $\pm$ 6,1	10,5 $\pm$ 4,4	0,392 ¹
	Amplitude (°)	20,7 $\pm$ 4,9	18,0 $\pm$ 6,2	18,2 $\pm$ 4,3	0,112 ¹

¹ Teste ANOVA. ^{a,b} Post-hoc Newman-Keuls (^{a, b} representa o par de valores estatisticamente diferente entre os grupos, adotado $p < 0,05$). **Negrito** $p < 0,05$

Figura 3 - Média (± 1 erro-padrão) do deslocamento angular do quadril, joelho e tornozelo do grupo controle (GC) em verde, grupo diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho, ao longo do ciclo da marcha.

4.2 Momentos resultantes articulares

O pico do momento flexor de quadril foi menor nos indivíduos do GDN em relação ao GC e GD. E o GD apresentou um menor momento extensor de tornozelo em relação a GC e GDN (tabela 4 e figura 4).

Tabela 4 - Média (± 1 desvio padrão) dos momentos articulares do quadril, joelho e tornozelo dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC), durante o ciclo da marcha.

	Variáveis	GC (n=10)	GD (n=10)	GDN (n=10)	p
Quadril	Pico do momento extensor apoio (%PC*estatura)	- 3,0 $\pm$ 1,5	- 2,5 $\pm$ 0,8	- 2,9 $\pm$ 1,0	0,520 ¹
	Pico do momento flexor apoio (%PC*estatura)	4,8 $\pm$ 1,4 ^a	4,8 $\pm$ 1,6 ^b	3,9 $\pm$ 0,9 ^{a,b}	0,022¹
Joelho	Pico do momento extensor apoio (%PC*estatura)	- 1,8 $\pm$ 1,3	- 2,0 $\pm$ 0,8	- 1,7 $\pm$ 0,9	0,092 ¹
	Pico do momento flexor apoio (%PC*estatura)	2,9 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,8	0,183 ¹
Tornozelo	Pico do momento flexor apoio (%PC*estatura)	0,8 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,4	0,447 ¹
	Pico do momento extensor apoio (%PC*estatura)	- 8,2 $\pm$ 0,7 ^a	- 7,8 $\pm$ 0,7 ^{a,b}	- 8,1 $\pm$ 0,4 ^b	0,042¹

¹ Teste ANOVA. ^{a,b} par de Post-hoc Newman-Keuls (^{a, b} representa o par de valores estatisticamente diferente entre os grupos, adotado $p < 0.05$). PC – peso corporal. **Negrito** $p < 0,05$

Figura 4 - Média (± 1 erro-padrão) das séries temporais do momento articular resultante (normalizado pelo produto do peso corporal pela estatura) no quadril, joelho e tornozelo do grupo controle (GC) em verde, grupo diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho, durante o ciclo da marcha.

4.3 Forças Musculares

4.3.1 *Análise Qualitativa*

A análise qualitativa do padrão das séries temporais das forças musculares revelou que ambos os grupos diabéticos apresentaram dificuldade na geração de força em alguns músculos extensores de tornozelo. GD e GDN apresentaram menor pico de força do músculo sóleo comparados aos indivíduos saudáveis na fase de propulsão da marcha. Particularmente, os indivíduos do GD apresentaram ativação tardia dos músculos extensores de tornozelo comparados aos outros grupos (figura 5). GDN apresentou redução do pico de força do gastrocnêmio medial na fase de propulsão, contudo os grupos diabéticos não apresentaram diferença entre si para o pico de força do gastrocnêmio lateral (figura 5). GDN aumentou a produção de força de flexores de quadril e joelho (psoas, ilíaco e isquiotibiais) na fase de propulsão (figura 5), e o GD não alterou a geração de força desses músculos nesta fase. Ambos os grupos diabéticos exibiram menor força da porção anterior do glúteo médio na segunda metade da fase de apoio comparados ao GC, e GD também exibiu menor força da porção posterior desse músculo comparado ao GC, nesta mesma fase, revelando que a produção de força do músculo glúteo médio está prejudicada no GD (figura 5). Pacientes do GD também apresentaram aumento do pico de força dos músculos vasto lateral e medial no início da fase de apoio (0-35%), consistente com o maior momento extensor de joelho apresentado por esse grupo (figura 5).

Figura 5 - Média (± 1 erro-padrão) da série temporal dos músculos de membros inferiores do grupo controle (GC) em verde, grupo diabético (GD) em azul e grupo diabético neuropata (GDN) em vermelho, durante o ciclo da marcha.

4.3.2 *Análise Quantitativa*

Músculos flexores e extensores de quadril

Os resultados da análise MANOVA não revelaram diferenças entre os grupos para os músculos flexores e extensores do quadril nos intervalos do ciclo da marcha selecionados. As ANOVAs univariadas também não exibiram diferenças entre grupos para músculos e fases (tabela 5, figura 4).

Músculos abdutores de quadril

Os músculos abdutores do quadril foram diferentes entre os grupos de acordo com a análise MANOVA, com GD apresentando menor pico de força comparado a GC e GDN. De acordo com as ANOVAs univariadas, no início da fase de apoio (0-35% do ciclo da marcha), GD revelou menor pico de força de glúteo médio (porção posterior e média) em relação a GC (efeito grande) e GDN (efeito grande). No final da fase de apoio (35 a 60% do ciclo de marcha), GD apresentou menor pico de força nas 3 porções do glúteo médio comparado ao GC (porções anterior e posterior com tamanho de efeito intermediário e média com efeito grande), e na porção média do glúteo médio comparado a GDN (efeito intermediário) (tabela 5, figura 4).

Músculos extensores de quadril-flexores de joelho

Os grupos exibiram diferenças entre si para os músculos extensores de quadril - flexores de joelho na análise MANOVA. Ao final da fase de balanço (80-100% do ciclo da marcha), GD apresentou menor pico de força dos músculos semitendinoso e

semimembranos comparado a GC e GD (ambas comparações com tamanho de efeito grande) (tabela 6, figura 4). Ao final da fase de apoio (40-60% do ciclo da marcha), GDN exibiu maior pico de força dos músculos biceps cabeça curta, semimembranoso, e semitendinoso com tamanho de efeito grande comparado a GC e GD (tabela 6, figura 4).

Músculos extensores de joelho

Os resultados da MANOVA dos músculos extensores de joelho revelou diferenças entre os grupos. ANOVAs univariadas demonstraram que no início do apoio (0-35% do ciclo de marcha), GD exibiu maior pico de força nos músculos vasto medial e lateral comparado ao GC e GDN (efeito grande e intermediário, respectivamente) (tabela 6, figura 4).

Músculos flexores de tornozelo

Os resultados da MANOVA não evidenciaram diferenças entre grupos e de acordo com as ANOVAs univariadas, não houve diferença entre grupos para o músculo tibial anterior em qualquer intervalo estudado no ciclo da marcha (tabela 7, figura 4). GDN exibiu maior pico de força do músculo extensor longo do hálux comparado a GD e GC (tamanhos de efeito intermediário e pequeno, respectivamente) (tabela 7, figura 4)

Músculos extensores de tornozelo

Os resultados da MANOVA exibiram diferenças entre os grupos e as principais diferenças na análise das ANOVAs univariadas foram observadas na fase de apoio médio

para o final (30 a 50% do ciclo de marcha), onde GD demonstrou menor pico de força do músculo sóleo comparado a GC (efeito grande) (tabela 7, figura 4), com um consequente menor pico do momento extensor de tornozelo comparado a GC e GDN (tabela 7, figura 4). No mesmo intervalo da marcha, GDN apresentou menor pico de força do gastrocnêmio medial comparado ao GD (efeito intermediário), contudo maior pico do gastrocnêmio lateral comparado ao GD e ao GC (efeito pequeno e intermediário, respectivamente) (tabela 7, figura 4).

Músculos eversores de tornozelo

Os resultados da análise MANOVA para os músculos eversores (fibular longo e curto) revelaram diferenças entre grupos. ANOVAS univariadas demonstraram que no início do apoio (0-35% do ciclo de marcha), DG apresentou maior pico de força para ambos os músculos. Na fase final do apoio (35 a 60% do ciclo de marcha), GDN revelou maior pico de força para ambos os músculos comparado a GC e GDN (todas as comparações com tamanho de efeito grande) (tabela 7, figura 4).

Tabela 5 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos flexores de quadril (psoas e íliaco), extensores de quadril (glúteo máximo) e abdutores de quadril (glúteo médio) dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.

Músculos (% Ciclo da Marcha)		Pico de Força (% PC)			p Wilks' Lambda*	d Cohen	p [†]
		GC ¹ (n=10)	GD ² (n=10)	GDN ³ (n=10)			
Flexores de Quadril	Psoas (40 – 60%)	134.5 $\pm$ 36.8	140.7 $\pm$ 26.0	156.1 $\pm$ 30.6 ^{a,b}		(1x2) 0.196	0.058 [†]
		a	b			(1x3) 0.638	
						(2x3) 0.542	
	Íliaco (40 – 60%)	120.1 $\pm$ 32.0	124.6 $\pm$ 24.2	138.7 $\pm$ 29.8	0.129*	(1x2) 0.159	0.074 [†]
						(1x3) 0.602	
						(2x3) 0.519	
Extensores de Quadril	Glúteo Máximo – porção externa (0 – 35%)	16.9 $\pm$ 3.6	16.3 $\pm$ 1.8	16.3 $\pm$ 4.61		(1x2) -0.211	0.661 [†]
						(1x3) -0.146	
						(2x3) 0	
	Glúteo Máximo – porção intermediária (0 – 35%)	24.8 $\pm$ 8.2	23.1 $\pm$ 6.6	22.1 $\pm$ 7.9	0.669*	(1x2) -0.228	0.457 [†]
						(1x3) -0.335	
						(2x3) -0.137	
Abdutores de Quadril	Glúteo Máximo – porção interna (0 – 35%)	4.6 $\pm$ 5.9	5.2 $\pm$ 3.4	3.79 $\pm$ 5.5		(1x2) 0.125	0.444 [†]
						(1x3) -0.142	
						(2x3) -0.308	
	Glúteo Médio – porção anterior (0 – 35%)	63.5 $\pm$ 12.5	61.6 $\pm$ 8.7	59.6 $\pm$ 15.1		(1x2) -0.176	0.335 [†]
						(1x3) -0.281	
						(2x3) -0.162	
	Glúteo Médio – porção anterior (35 – 60%)	64.5 $\pm$ 15.9	51.7 $\pm$ 18.5 ^a	53.0 $\pm$ 21.8 ^b		(1x2) -0.742	0.028[†]
		^{a,b}				(1x3) -0.603	
						(2x3) 0.064	
	Glúteo Médio – porção média (0 – 35%)	41.3 $\pm$ 8.1 ^a	34.8 $\pm$ 4.2 ^{a,b}	39.6 $\pm$ 9.7 ^b	0.001*	(1x2) -1.007	0.005[†]
						(1x3) -0.190	
						(2x3) 0.642	
	Glúteo Médio – porção média (35 – 60%)	40.9 $\pm$ 7.2 ^a	34.7 $\pm$ 5.9 ^{a,b}	41.7 $\pm$ 7.4 ^b		(1x2) -0.942	0.013[†]
						(1x3) 0.110	
						(2x3) 1.046	
	Glúteo Médio – porção posterior (0 – 35%)	45.1 $\pm$ 9.2 ^a	37.6 $\pm$ 6.0 ^{a,b}	42.3 $\pm$ 12.5 ^b		(1x2) -0.966	0.003[†]
						(1x3) -0.255	
						(2x3) 0.479	
	Glúteo Médio – porção posterior (35 – 60%)	38.7 $\pm$ 8.4	33.8 $\pm$ 8.6 ^a	47.9 $\pm$ 11.8 ^a		(1x2) -0.576	0.012[†]
						(1x3) 0.898	
						(2x3) 1.366	

* MANOVA, [†] ANOVA Univariada, ^{a,b} Post-hoc Newman-Keuls (^{a,b} representa o par de valores estatisticamente diferente entre os grupos, adotado p<0.05), 1 representa GC, 2 representa GD e 3 representa GDN. Negrito (p<0.05).

Tabela 6 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos extensores de quadril e flexores de joelho (biceps femoral cabeça curta e longa, semitendinoso, semimembranoso) e extensores de joelho (vasto lateral, vasto intermédio, vasto medial e reto femoral) dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.

Músculos (% Ciclo de Marcha)			Pico de Força (% PC)				
			GC ¹ (n=10)	GD ² (n=10)	GDN ³ (n=10)	p Wilks' Lambda*	p [†]
Extensores de Quadril Flexores de Joelho	Biceps Femoral Cabeça Curta (40 – 60%)		51.1 $\pm$ 15.5 ^a	57.8 $\pm$ 18.7 ^b	80.4 $\pm$ 25.5 ^{a,b}		(1x2) 0.390 (1x3) 1.389 (2x3) 1.011 <0.001 †
	Biceps Femoral Cabeça Curta (80 – 100%)		32.0 $\pm$ 12.6 ^a	19.6 $\pm$ 8.3 ^a	27.3 $\pm$ 5.6 ^a		(1x2) 1.162 (1x3) 0.482 (2x3) 1.088 <0.001 †
	Biceps Femoral Cabeça Longa (40 – 60%)		0.3 $\pm$ 0.8	0.7 $\pm$ 2.5	3.45 $\pm$ 9.0		(1x2) 0.216 (1x3) 0.493 (2x3) 0.416 0.072 [†]
	Biceps Femoral Cabeça Longa (80 – 100%)		20.4 $\pm$ 6.1	15.6 $\pm$ 5.6	15.1 $\pm$ 11.3	<0.001 *	(1x2) -0.820 (1x3) -0.584 (2x3) -0.056 0.060 [†]
	Semitendinoso (40 – 60%)		1.42 $\pm$ 2.4 ^a	0.17 $\pm$ 0.5 ^b	6.1 $\pm$ 8.2 ^{a,b}		(1x2) -0.721 (1x3) 0.775 (2x3) 1.021 <0.001 †
	Semitendinoso (80 – 100%)		5.6 $\pm$ 1.9 ^a	4.3 $\pm$ 1.5 ^{a,b}	6.0 $\pm$ 1.6 ^b		(1x2) -0.759 (1x3) 0.228 (2x3) 1.096 <0.001 †
	Semimembranoso (40 – 60%)		6.4 $\pm$ 10.0 ^a	7.2 $\pm$ 12.1 ^b	29.4 $\pm$ 31.3 ^{a,b}		(1x2) 0.072 (1x3) 0.990 (2x3) 0.936 <0.001 †
	Semimembranoso (80 – 100%)		62.0 $\pm$ 13.6 ^a	45.1 $\pm$ 13.7 ^{a,b}	68.5 $\pm$ 9.7 ^b		(1x2) 1.238 (1x3) 0.550 (2x3) 1.971 <0.001 †
	Vasto Lateral (0 – 35%)		13.8 $\pm$ 11.9 ^a	29.7 $\pm$ 21.5 ^{a,b}	19.0 $\pm$ 19.7 ^b		(1x2) 0.915 (1x3) 0.320 (2x3) -0.519 0.004 [†]
	Vasto Intermédio (0 – 35%)		8.8 $\pm$ 7.8	17.8 $\pm$ 13.2	11.8 $\pm$ 11.7	0.034 *	(1x2) 0.830 (1x3) 0.302 (2x3) -0.481 0.293 [†]
	Vasto Medial (0 – 35%)		6.6 $\pm$ 5.5 ^a	13.44 $\pm$ 9.3 ^{a,b}	8.7 $\pm$ 9.0 ^b		(1x2) 0.895 (1x3) 0.282 (2x3) -0.518 0.004 [†]
	Reto Femoral (0 – 35%)		44.5 $\pm$ 17.7	51.93 $\pm$ 21.5	52.9 $\pm$ 22.1		(1x2) 0.377 (1x3) 0.420 (2x3) 0.044 0.941 [†]

* MANOVA, † ANOVA Univariada, ^{a,b} Post-hoc Newman-Keuls (^{a,b} representa o par de valores estatisticamente diferente entre os grupos, adotado p<0.05), 1 representa GC, 2 representa GD e 3 representa GDN. Negrito (p<0.05).

Tabela 7 - Média (± 1 desvio - padrão) do pico de força normalizado pelo peso corporal (PC) dos flexores de tornozelo (tibial anterior e extensor longo do hálux), extensores de tornozelo (gastrocnêmio medial, gastrocnêmio lateral e sóleo) e eversores de tornozelo (fibular curto e fibular longo) dos grupos diabético neuropata (GDN), diabético (GD) e controle (GC) durante a marcha.

Músculos (% Ciclo da		Pico de Força (% BW)				
Marcha)		GC ¹ (n=10)	GD ² (n=10)	GDN ³ (n=12)	p Wilks' Lambda*	p [†]
Flexores de Tornozelo	Tibial Anterior (0 – 30%)	58.5 $\pm$ 16.5	62.7 $\pm$ 27.4	66.6 $\pm$ 23.4		(1x2) 0.186 (1x3) 0.400 (2x3) 0.153 0.424 [†]
	Tibial Anterior (40 – 80%)	10.2 $\pm$ 1.5	11.9 $\pm$ 6.1	9.1 $\pm$ 1.1	<0.001*	(1x2) 0.383 (1x3) -0.836 (2x3) -0.639 0.063 [†]
	Extensor Longo do Hálux (40 – 80%)	0.4 $\pm$ 0.1 ^a	0.5 $\pm$ 0.3 ^b	0.7 $\pm$ 0.4 ^{a,b}		(1x2) 0.477 (1x3) 1.029 (2x3) 0.566 0.002[†]
	Gastrocnêmio Medial (30 – 50%)	173.6 $\pm$ 29.3	183.0 $\pm$ 30.5 ^a	158.7 $\pm$ 37.6 ^a		(1x2) 0.314 (1x3) -0.442 (2x3) -0.710 0.037[†]
	Gastrocnêmio Lateral (30 – 50%)	38.0 $\pm$ 8.6 ^a	42.7 $\pm$ 15.6 ^b	44.8 $\pm$ 17.7 ^{a,b}		(1x2) 0.373 (1x3) 0.489 (2x3) 0.126 0.021[†]
	Sóleo (0 – 30%)	35.2 $\pm$ 37.3	37.1 $\pm$ 31.1	29.0 $\pm$ 26.2	<0.001*	(1x2) 0.055 (1x3) -0.192 (2x3) -0.282 0.666 [†]
	Sóleo (40 – 60%)	213.0 $\pm$ 39.9 ^a	183.1 $\pm$ 29.3 ^a	195.8 $\pm$ 48.2		(1x2) -0.854 (1x3) -0.389 (2x3) 0.318 0.024[†]
	Flexor Longo do Hálux (0 – 35%)	1.3 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.5		(1x2) -0.300 (1x3) 0 (2x3) 0.400 0.506 [†]
	Fibular Longo (0 – 35%)	11.9 $\pm$ 8.3 ^a	26.6 $\pm$ 18.4 ^{a,b}	17.3 $\pm$ 12.4 ^b		(1x2) 1.030 (1x3) 0.512 (2x3) -0.593 <0.001[†]
Eversores de Tornozelo	Fibular Longo (35 – 60%)	25.1 $\pm$ 19.5 ^a	31.5 $\pm$ 19.1 ^b	64.2 $\pm$ 35.9 ^{a,b}		(1x2) 0.332 (1x3) 1.353 (2x3) 1.137 <0.001[†]
	Fibular Curto (0 – 35%)	4.0 $\pm$ 2.6 ^a	7.9 $\pm$ 5.4 ^{a,b}	5.3 $\pm$ 3.5 ^b	<0.001*	(1x2) 0.920 (1x3) 0.422 (2x3) -0.571 0.003[†]
	Fibular Curto (35 – 60%)	4.9 $\pm$ 3.5 ^a	7.2 $\pm$ 4.6 ^b	12.4 $\pm$ 7.8 ^{a,b}		(1x2) 0.563 (1x3) 1.241 (2x3) 0.812 <0.001[†]

* MANOVA, [†] ANOVA Univariada, ^{a,b} Post-hoc Newman-Keuls (^{a,b} representa o par de valores estatisticamente diferente entre os grupos, adotado p<0.05), 1 representa GC, 2 representa GD e 3 representa GDN. Negrito (p<0.05).

5. DISCUSSÃO

5.1 Distribuição das Forças Musculares

A intenção do presente estudo foi investigar como indivíduos diabéticos com e sem neuropatia distribuem as forças musculares de membro inferior durante a marcha de modo a compensar o prejuízo na função das estruturas distais, partindo-se da premissa de que a polineuropatia diabética acomete o sistema somatossensorial, inicialmente nos segmentos distais, em direção aos segmentos proximais, devido a desmielinização axonal que afeta de forma mais intensa os axônios de maior comprimento e menor diâmetro (72). O acometimento dos tecidos distais contráteis e não contráteis poderia acarretar uma redistribuição de forças durante a execução de tarefas motoras da vida diária, tal como a marcha, culminando em distintas estratégias, com consequente modificação da contribuição de cada músculo para a execução de tal tarefa.

Os principais achados confirmam algumas de nossas hipóteses, já que se observou redução de força de extensores de tornozelo no GD e GDN, mas surpreendentemente os músculos proximais (iliopsoas, íliaco e reto-femoral) não aumentaram significativamente seu pico de força. Não encontramos uma mudança substancial na distribuição de força de músculos proximais e distais dos indivíduos saudáveis em relação aos diabéticos, e destes para os diabéticos neuropatas, como nós hipotetizamos. Ambos os grupos diabéticos demonstraram alterações na produção de

força dos músculos extensores de tornozelo, com redução do pico de força do sóleo (GD) e gastrocnêmio medial (GDN), entretanto, apenas o GDN aumentou o pico de força dos isquiotibiais (flexores de joelho) na fase de propulsão. GD apresentou redução expressiva da produção de força do glúteo médio, o que pode sugerir prejuízo para a estabilização látero-lateral da pelve.

Os músculos extensores do tornozelo executam funções mecânicas distintas em diferentes articulações e distribuem a potência de maneiras particulares (73), portanto, suas alterações individuais nos grupos GD e GDN levam a diferentes consequências nas articulações proximais. GD e GDN recrutaram mais os músculos do joelho, mas com diferentes padrões de distribuição de força dos músculos flexores do joelho biarticulares (isquiotibiais). GDN aumentou o pico de força dos músculos semitendinoso e semimembranoso na transição entre o médio apoio e a propulsão, e esta estratégia pode ter aumentado a chance de uma elevação bem-sucedida do pé (toe clearance), através do aumento da flexão do joelho na fase de balanço. Os pacientes do GD apresentaram redução no pico de força dos mesmos músculos no final da fase de balanço, o que pode prejudicar a desaceleração do membro inferior no final do ciclo de marcha. As elevadas forças concorrentes dos músculos flexores do quadril e extensores de tornozelo, aos músculos agonistas ao movimento de flexão do quadril (psoas e ílíaco) na fase de transição entre o apoio e o balanço, podem explicar o menor momento flexor de quadril no GDN.

A redução de força isométrica máxima do músculo tibial anterior foi descrita em indivíduos diabéticos neuropatas (3,26,74), e buscamos aproximar esta alteração em nosso modelo musculoesquelético do GDN ao reduzir em 20% a força isométrica

máxima desse músculo. Contrariamente às nossas expectativas, não observamos redução no pico de força do tibial durante a marcha. Possivelmente, foi necessário que os pacientes do GDN aumentassem a ativação muscular do tibial anterior para garantir uma produção de força muscular similar ao GC na condição de força isométrica máxima menor do flexor do tornozelo. Esta ação resultaria em um potencial aumento do custo metabólico para este músculo em indivíduos do GDN para realizar a mesma tarefa motora. De fato, um estudo demonstrou que os pacientes com neuropatia diabética apresentaram maior custo metabólico, apesar do menor trabalho concêntrico das articulações dos membros inferiores, em comparação com indivíduos saudáveis em velocidades correspondentes e várias alterações cinemáticas da marcha com implicações para a cinética articular (75).

O mesmo raciocínio utilizado para o possível aumento do custo metabólico do músculo tibial anterior pode ser aplicado a todos os extensores do tornozelo (gastrocnêmio medial e lateral, sóleo), cujas forças isométricas máximas foram reduzidas em 30% no modelo musculoesquelético. Para manter um padrão de força semelhante desses músculos, também é plausível que os pacientes do GDN tenham que aumentar as ativações musculares correspondentes, embora não tenhamos observado esse comportamento nas ativações musculares no presente estudo. Assim, o foco em estratégias terapêuticas direcionadas à eficiência muscular pode ajudar esses pacientes a manter uma marcha mais funcional. No entanto, ambos os pressupostos para extensores e flexores de tornozelo precisam de confirmações por meio de estudos eletromiográficos.

Os pacientes do GDN apresentaram aumento de 14% e 10% da força muscular do psoas em relação à GD e GC, respectivamente. Embora este aumento não tenha sido estatisticamente significativo, o músculo psoas é um poderoso flexor monoarticular do quadril, e o GDN apresentou uma força reduzida do músculo sóleo - um extensor de tornozelo monoarticular, na transição entre as fases de apoio e balanço (40-70% do ciclo da marcha) em comparação com GD e GC. As contribuições individuais dos músculos distais e proximais na fase de propulsão do GDN podem sugerir a existência da estratégia de quadril em uma análise de contribuição muscular individual, particularmente para os músculos monoarticulares do tornozelo e do quadril, embora não observemos redução no momento extensor do tornozelo, ou um aumento no momento flexor do quadril, o que caracteriza a chamada estratégia do quadril, relatada na literatura (10,76).

No esforço de obter mais evidências quanto as possíveis alterações no padrão de marcha de diabéticos neuropatas, em virtude da redução de força muscular distal, inclusive a possível adoção da estratégia de quadril, um segundo estudo foi realizado utilizando simulação computacional preditiva. Publicamos este estudo complementar a esta tese em periódico internacional (Anexo 1). Neste estudo, buscamos analisar individualmente os efeitos da redução de força dos músculos extensores (tríceps sural) e flexores (tibial anterior) de tornozelo, bem como do aumento da rigidez do tornozelo apresentado por indivíduos diabéticos neuropatas utilizando simulação preditiva obtida por controle ótimo.

Os resultados dessa simulação preditiva evidenciaram que a redução de força dos músculos distais acarreta em atraso na ativação do músculo tríceps sural e diminuição progressiva do pico de força do gastrocnêmio na fase de propulsão, como

pode ser observado na figura 6, fato semelhante ao que observamos no presente estudo. Entretanto, este déficit distal foi compensado de forma mais evidente por um maior momento flexor de quadril (figura 7), resultante de um aumento na produção de força de iliopsoas (figura 6) na transição entre a fase de apoio e balanço, o que pode ser interpretado como a estratégia de quadril da marcha, como mencionado anteriormente.

Figura 6 – Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Série temporal da força dos músculos do iliopsoas (ILI), glúteos (GLU), isquiotibiais (ISQ), reto femoral (RF), vastos (VAS), gastrocnêmios (GAS), sóleo (SOL) e tibial anterior (TA) durante o ciclo da marcha considerando redução progressiva de força dos músculos Tríceps Sural (TS) e Tibial Anterior (TA).

Figura 7 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Momentos articulares de quadril, joelho e tornozelo durante o ciclo da marcha considerando redução progressiva de força dos músculos Tríceps Sural (TS) e Tibial Anterior (TA).

O aumento da rigidez passiva do tornozelo realizado neste estudo (Anexo 1) apresentou resultados semelhantes à redução da força muscular feita em músculos distais do mesmo estudo, com um aumento da força de iliopsoas e uma ativação tardia do sóleo, além de diminuição da força do músculo tríceps sural durante a propulsão (figura 8). Observamos que a estratégia do quadril parece também manifestar-se para um tornozelo mais rígido, tal como observa-se em pacientes diabéticos neuropatas. Observou-se que a força de iliopsoas é maior na fase de push-off, o que está associado a uma menor força de tríceps sural, uma combinação que poderia ser associada com a

estratégia de quadril (76,77), embora a menor força de tríceps sural neste caso não seja causada por um déficit distal. Este achado indica a importância do olhar sobre a função de iliopsoas em intervenções terapêuticas destinadas a preservar a capacidade de locomoção de indivíduos diabéticos.

Figura 8 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Série temporal da força dos músculos do iliopsoas (ILI), glúteos (GLU), isquiotibiais (ISQ), reto femoral (RF), vastos (VAS), gastrocnêmios (GAS), sóleo (SOL) e tibial anterior (TA) durante o ciclo da marcha considerando aumento progressivo da rigidez no tornozelo.

No estudo desenvolvido com simulação computacional preditiva (Anexo 1), embora tenhamos reduzido a força isométrica máxima do músculo tibial anterior, seus efeitos na funcionalidade da marcha foram menos perceptíveis em comparação aos

efeitos da redução de força de extensores do tornozelo e este achado pode indicar que o enfraquecimento do tríceps sural leva a mudanças mais expressivas nas estratégias musculoesqueléticas e mecânicas da marcha, tal como observamos no presente estudo, e intervenções terapêuticas seriam mais bem sucedidas se priorizassem os extensores do tornozelo em relação aos flexores para restaurar o padrão de marcha.

Ainda analisando os resultados do estudo com simulação preditiva (Anexo 1) para discutir possíveis estratégias terapêuticas para diabéticos neuropatas, observamos que o mecanismo de adaptação básico observado em resposta ao aumento da rigidez do tornozelo, consistiu em explorar as estruturas articulares passivas como molas que armazenam energia durante a fase de médio apoio (trabalho negativo) e a liberam na fase de push-off (trabalho positivo), como o documentado papel de conservar energia do tendão calcâneo na fase de "push-off" da marcha (78). Houve uma diminuição global das forças musculares e das ativações dos músculos distais (figura 9), à medida que a rigidez do tornozelo aumenta, o que é consistente com os resultados obtidos por Collins et al. (79), segundo os quais, a ação de uma mola em paralelo com o músculo tríceps sural na fase de push-off é capaz de reduzir o custo metabólico da marcha. Níveis amenos de rigidez de tornozelo podem ser vantajosos para o desempenho da marcha em condição de força muscular distal reduzida, contudo o alongamento de tecidos passivos deve ser focado em condições de mobilidade de tornozelo severamente comprometidas, uma vez que o maior nível de rigidez imposto ao modelo de simulação preditiva evidenciou menores ângulos de flexão de tornozelo e maiores alterações de forças musculares.

Figura 9 - Resultados da simulação computacional preditiva (Anexo 1) - Contribuição dos momentos ativos e passivos ao momento total no tornozelo nas diferentes condições de rigidez.

No presente estudo, observamos mudanças expressivas na produção de força dos músculos que contribuem para o movimento e estabilidade no plano frontal. Os indivíduos do GDN aumentaram a força dos músculos fibulares (longo e curto) no médio apoio e propulsão, enquanto GD aumentou o pico de força desses músculos no início da fase apoio. No início do apoio, os fibulares atuam para limitar a inversão excessiva do retropé; no médio apoio, atuam para desacelerar a pronação subtalar e auxiliar na estabilização das articulações do meio do pé, e na propulsão, esses músculos contribuem para a flexão plantar do hálux (80). O DG pode ter recrutado os músculos eversores para favorecer o alinhamento dos pés no início do apoio e o DNG recrutou os

mesmos músculos para auxiliar a propulsão sagital realizada pelo complexo tornozelo-pé, provavelmente devido a importante redução de força dos extensores do tornozelo na mesma fase.

Considerando as alterações do plano frontal, os pacientes do GD também apresentaram reduzido pico de força do músculo glúteo-médio no médio-apoio, o que poderia levar a uma alteração na estabilização látero-lateral da pelve durante o apoio unipodálico. Sawacha et al. (81) observaram uma alteração da ação do músculo glúteo-médio durante a marcha, representada por um atraso no seu pico de ativação em indivíduos diabéticos não neuropatas. Embora a escolha ótima dos alvos musculares para inclusão nas rotinas de fisioterapia permaneça em discussão na literatura, um programa de fortalecimento funcional do glúteo-médio em pacientes com diabetes pode favorecer a estabilização pélvica látero-lateral.

Curiosamente, os diabéticos sem a neuropatia não apresentaram um comportamento de produção de força intermediário entre os controles e os neuropatas, mas um padrão próprio, diferente dos outros dois. Sawacha et al. (81) e Williams et al. (13) já haviam sinalizado em seus estudos que os diabéticos sem neuropatia também apresentam alterações importantes na biomecânica da marcha e que são distintas, não havendo um afastamento progressivo dos padrões dos controles com possível aproximação dos neuropatas. Enquanto diabéticos neuropatas apresentaram uma maior força de um extensor de tornozelo (gastrocnêmio lateral), de tibial anterior e de um flexor de joelho (bíceps cabeça curta) todos na mesma fase (de 30 a 60% do ciclo); os indivíduos diabéticos apresentam reduções importantes de força de isquiotibiais (semimembranoso, semitendinoso e bíceps cabeça longa) ao final do balanço, com

prejuízo da desaceleração do membro inferior nesta fase; aumento de força de extensores de joelho no início do apoio, onde esses músculos desempenham importante papel no controle de velocidade e deslocamento anterior do centro de massa e do centro de pressão sob o pé (82), e redução de força de glúteo médio no médio-apoio, demonstrando assim mudanças distintas e não necessariamente relacionadas, como poderia ser esperado.

Estes diabéticos sem evidência clínica de neuropatia já apresentam alterações neuromusculares mesmo antes dos sintomas da neuropatia aparecerem, como demonstrou Andersen et al. (83) por meio de estudos de eletromiografia de agulha. Este comprometimento neuromuscular precoce foi observado também nas menores velocidades de condução nervosa mesmo antes da perda da força muscular ou aparecimento de sintomas de neuropatia, sugerindo que a progressão da diabetes é coincidente para ambos os sistemas neuromuscular e sistema sensorial, e não uma complicação tardia da neuropatia (84), como há muito se discutia (85). Pacientes recém-diagnosticados com diabetes já apresentam uma importante atrofia das fibras musculares, interrupção das linhas Z sarcoméricas, e anormalidades morfológicas nas mitocôndrias(86), e isso tudo na ausência de alterações estruturais decorrentes da neuropatia, tais como degeneração axonal, diminuição da condução nervosa motora ou aumento do limiar vibratório (87). Desta forma, podemos concluir que os músculos esqueléticos são extremamente sensíveis ao diabetes mellitus, antes de complicações neuropáticas (86,88), e o pico de força alterado de sóleo, isquiotibiais, extensores do joelho e glúteo médio observados em indivíduos do DG corroboram esta tese. O padrão de redistribuição de força muscular associado a outras disfunções músculo-esqueléticas

em pacientes diabéticos (83,84,86–88) também poderia ser responsável pelo padrão de marcha mais cauteloso desses indivíduos, representado, por exemplo, pela menor velocidade e maior fase de apoio duplo durante a marcha (89).

Em resumo, nossos resultados indicaram que as forças musculares do tornozelo (flexores, extensores e eversores), joelho (flexores e extensores) e abdutores de quadril distinguem o padrão de marcha de indivíduos diabéticos com neuropatia de indivíduos diabéticos sem neuropatia e indivíduos controles. Espera-se que essas descobertas contribuam para intervenções terapêuticas mais focadas, com base na contribuição relativa dos músculos para os padrões de marcha adotados por cada grupo.

5.1 Implicações Clínicas

Levando em consideração que a preservação da capacidade de força dos extensores do tornozelo é fundamental para a manutenção da marcha normal, é importante intervir na função desses músculos em pacientes diabéticos com ou sem neuropatia, devido ao comprometimento precoce no decorrer da doença. Além disso, é importante manter /melhorar a função dos grupos musculares proximais, particularmente os isquiotibiais, em resposta ao déficit de força dos músculos do tornozelo.

Quanto ao dano neuromuscular progressivo devido à neuropatia diabética e às alterações de força dos isquiotibiais em pacientes do GDN do presente estudo, pode-se considerar incluir programas de treinamento de resistência de músculos proximais relacionados à articulação do joelho em uma rotina de reabilitação para pacientes

diabéticos. Outras inclusões potenciais em protocolos de reabilitação são o treino de marcha e a prática de exercícios funcionais com foco na ativação dos músculos isquiotibiais.

Considerando a progressão da doença e a dificuldade de manutenção da força dos músculos distais, uma abordagem terapêutica focada em preservar a funcionalidade dos músculos do joelho é uma estratégia promissora, mesmo que também inclua flexores e extensores de tornozelo no treinamento de resistência muscular. O treinamento de tarefas motoras que desafiam o controle de movimento do tornozelo e joelho seria útil para estimular o sistema neuromuscular a criar novas soluções motoras. Tarefas como mudança de direção, transposição de obstáculos e permanência em superfícies irregulares podem ajudá-los a incorporar ganhos nas atividades funcionais diárias.

5.2 Limitações

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas ao interpretar os nossos resultados. Como em todas as análises baseadas em modelos na biomecânica, as estimativas dependem de uma miríade de parâmetros do modelo que descrevem a geometria musculoesquelética, as propriedades das articulações, a antropometria, as propriedades musculares intrínsecas, dentre outras (90). De fato, algumas propriedades dos músculos do tipo Hill afetam os resultados para a marcha (91). Infelizmente, até o momento, não há dados disponíveis sobre essas propriedades musculoesqueléticas para pacientes diabéticos, independentemente do diagnóstico de neuropatia, exceto dados sobre forças isométricas máximas para pacientes diabéticos neuropatas. Por este

motivo, só foi possível ajustar o modelo computacional, e aproximá-lo ao de um indivíduo diabético neuropata, alterando a força isométrica máxima de alguns músculos distais, cujas alterações têm sido extensivamente descritas na literatura.

Optamos por não ajustar o modelo musculoesquelético dos diabéticos, porque as características dos músculos nesta população ainda não foram profundamente estudadas e não há um padrão definido como havia para os neuropatas. Qualquer outra alteração nos modelos musculoesqueléticos seria altamente especulativa e potencialmente não representativa de todos os indivíduos de um grupo. A superação dessa limitação exigiria medir ou estimar as propriedades específicas de cada indivíduo, o que seria atualmente inviável ou ainda a realização de uma análise de sensibilidade em grande escala para as centenas de parâmetros, o que seria impraticável.

Além disso, resolver o problema de redundância muscular através da otimização estática requer a adoção de uma função custo (46), que é outra fonte potencial de imprecisões na estimativa da força muscular neste tipo de estudo. A soma das ativações musculares ao quadrado adotada como função custo no presente estudo é amplamente utilizada para estimar a distribuição da força muscular em várias tarefas (46), incluindo marcha patológica, como a marcha do tipo “*crouch*” realizada por indivíduos com paralisia cerebral (92), e é a função de custo padrão na ferramenta otimização estática do software OpenSim. Além disso, demonstrou-se que a função custo quadrática associada à otimização estática forneceu estimativas de força muscular semelhantes às obtidas pela otimização dinâmica (52), bem como boa aderência aos padrões de EMG e as melhores estimativas de forças de contato do quadril durante a marcha (93,94).

Embora reconheçamos que o uso do modelo genérico e da função custo provavelmente levará a imprecisões nas estimativas de força muscular, estamos confiantes de que o estudo apresentado, no mínimo, fornece tendências e direções de mudanças na distribuição das forças musculares e oferece uma base sólida para a formulação de hipóteses a serem confirmadas em próximos estudos. Em vista das limitações acima mencionadas, os estudos futuros devem se concentrar no desenvolvimento de modelos representativos da população diabética, o que, por sua vez, exigirá a coleta de dados quantitativos, atualmente indisponíveis, sobre propriedades musculoesqueléticas típicas de indivíduos diabéticos em diferentes estágios da doença. Além disso, estudos adicionais também devem se concentrar na determinação de uma função objetivo ideal para avançar nossa compreensão das estratégias de marcha dos diabéticos.

6. CONCLUSÃO

Destacamos quatro pontos principais como conclusão de nosso estudo:

- (i) não observamos uma piora progressiva na distribuição de forças musculares durante a marcha dos indivíduos controles para os diabéticos e destes para os diabéticos neuropatas; cada grupo de indivíduos diabéticos demonstraram um padrão particular e distinto de distribuição de força muscular que não é necessariamente progressivo;
- (ii) ambos os grupos diabéticos apresentaram alterações na produção de força dos extensores do tornozelo, com redução no pico de força do sóleo (GD) e gastrocnêmio medial (GDN);
- (iii) os indivíduos diabéticos compensaram o déficit de força dos músculos extensores do tornozelo com um aumento da produção de força de vasto lateral e medial no início do apoio e uma diminuição na força dos músculos isquiotibiais na fase final de balanço. Os pacientes diabéticos neuropatas redistribuíram as forças musculares dos membros inferiores frente ao déficit distal, aumentando a produção de força de isquiotibiais e psoas na fase de propulsão;
- (iv) embora o GDN não tenha apresentado alterações no momento extensor de tornozelo, e diminuição do momento flexor do quadril, contrariamente à descrição tradicional da estratégia de quadril da marcha, a análise das contribuições musculares individuais sugeriram a existência de uma estratégia de quadril interpretando as contribuições musculares, já que observamos um

aumento na produção de força do iliopsoas na análise qualitativa, na transição entre as fases de apoio e balanço da marcha, bem como redução de força do sóleo na análise quantitativa, na mesma fase da marcha.

ANEXO 1 - ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO GAIT AND POSTURE

Gait & Posture 58 (2017) 208–213

Contents lists available at ScienceDirect

Gait & Posture

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gaitpost

Full length article

Predictive simulation of diabetic gait: Individual contribution of ankle stiffness and muscle weakening

Gilmar F. Santos^a, Aline A. Gomes^{b,c}, Isabel C.N. Sacco^c, Marko Ackermann^{a,*}^a Department of Mechanical Engineering, FEI University, São Bernardo do Campo, SP, Brazil^b Physical Education and Physiotherapy Faculty, Federal University of Amazonas, Amazonas, Brazil^c Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy Department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Biomechanics
Gait
Computer simulation
Diabetic neuropathies

ABSTRACT

Diabetic neuropathic individuals present massive muscle strength reduction at the ankle plantar- and dorsiflexors and increased joint stiffness. Our aim is to investigate the adaptation strategies to these musculoskeletal alterations during walking by means of predictive simulations. We used a seven segment planar musculoskeletal model actuated by eight Hill-type muscles in each leg. The effect of all passive tissue in muscles and other joint structures was modeled by net passive joint moment curves. The predictive simulations were generated by solving an optimal control problem that minimized a cost function, including effort and tracking terms, using direct collocation and a commercial optimal control package. We simulate four conditions to represent the weakening of the distal muscles triceps sural (TS) and tibialis anterior (TA), and five conditions to represent the effect of increasing nonlinear ankle stiffness in flexion. The weakening of the distal muscles leads to a delayed action of the TS and a progressive decrease of the gastrocnemius peak force in the push-off phase. This distal deficit is compensated by a larger hip flexion moment resulting from an increase in the iliopsoas muscle force in this phase, known as the hip strategy. The adaptation mechanisms observed in response to an increase in ankle stiffness include the hip strategy and the exploitation of the passive joint structures as springs, which store energy during midstance and release it during push-off, reducing TS force and power in this phase and leading to a consistent decrease in the overall muscle force levels.

1. Introduction

Diabetic neuropathy (DPN) leads to a massive and progressive strength reduction in the lower limb muscles mainly crossing the ankle joint [1], with reported reductions in muscle strength of 14 – 50% at the ankle plantar- and dorsiflexors [1,2]. Increased collagen and tendon stiffness, due to the accumulation of intermolecular advanced glycation end products (AGE) cross-links, are other impairments related to DPN [3] that also influence the joint passive moment [4].

Changes related to diabetes are complex because they affect the neuromotor system at different intensities throughout disease progression. The effects of all these neural and musculoskeletal changes cause well known kinematic and kinetic gait alterations [5,6], which include lower velocity, longer double and single support [7], smaller ankle range of motion [8], changed vertical ground reaction forces [8] and plantar pressures [9], delays of distal muscle activation [10,11], and altered joint moments [6,12,13]. These complex gait adaptations remain an extensive clinical problem since they can impair the

functionality and, consequently, the autonomy of DPN individuals.

Understanding the effects of isolated musculoskeletal changes on gait could contribute to the selection of the best therapeutic treatment to preserve functionality, such as focusing on improving distal or proximal muscle strength or connective tissue stretching. Experimentally determining the separate compensatory effects on gait of particular musculoskeletal alterations could be performed by emulating impairments [14], but such experiments are difficult to perform and could be linked to ethical issues. Besides, assessing the activation of deep muscles, e.g. iliopsoas, would require invasive techniques.

Predictive simulations enable the investigation of the effects of biomechanical manipulation of variables in a perfectly controlled, non-invasive fashion and have been employed to investigate other experimentally difficult situations such as the effect of ankle orthosis stiffness on energy cost of walking [15], the influence of symmetry in joint contact forces in below-knee amputee gait [16], or to estimate the compensation strategies in response to quadriceps atrophy and activation failure [17].

* Corresponding author at: Avenida Humberto de Alencar Castelo Branco, 3972, São Bernardo do Campo, CEP: 09850-901, SP, Brazil.
E-mail addresses: gil_fersan@hotmail.com (G.F. Santos), aline.arenjo@gmail.com (A.A. Gomes), imsacco@usp.br (I.C.N. Sacco), marko_ackermann@hotmail.com, mackermann@fei.edu.br (M. Ackermann).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.07.124>

Received 21 March 2017; Received in revised form 19 July 2017; Accepted 31 July 2017
0966-6362/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Considering the importance of recognizing the role of muscles and connective tissues in the gait of diabetic individuals and the possibilities offered by predictive simulations, our aim was to investigate the isolated effects of (i) weakening the tibialis anterior (TA) and the triceps surae (TS) muscles, and (ii) increasing the ankle stiffness to reflect changes due to DPN on the compensatory adaptations observed in diabetic walking using an optimal control framework. Particularly, we analyze the muscle force redistribution and its effects on kinematics, joint moments and powers.

2. Methods

2.1. Musculoskeletal model

The musculoskeletal model includes seven rigid bodies (HAT: head, arms, trunk; both thighs, legs, and feet) connected by hinge joints (hip, knee and ankle). This sagittal plane model has nine degrees of freedom. The anthropometric data were obtained from Winter [18]. The generalized coordinates are the horizontal and vertical displacements of the hip, the orientation of the HAT and the six joint angles. Two nonlinear spring-damper elements are placed at the heel and toes of each foot to model the foot-ground interaction [19]. The Newton-Euler formalism was used to derive the symbolic equations of motion in MATLAB.

The system includes eight muscles bilaterally: iliopsoas, glutei, hamstrings, rectus femoris, vasti, gastrocnemius, soleus and tibialis anterior. The muscles are modeled as Hill-type [20], including a contractile element representing the force-velocity and the force-length relationships. The activation dynamics is modeled as in He et al. [21]:

$$\frac{da}{dt} = (u - a) \left(\frac{u}{T_a} + \frac{1 - u}{T_d} \right) \quad (1)$$

where $T_a = 10\text{ms}$ and $T_d = 40\text{ms}$ are activation and deactivation time constants, u is the neural excitation and a the muscle activation.

The musculoskeletal model is similar to the one in [19] and [22] except for the representation of passive tissue properties. In the Hill-type model, the parallel elastic element is removed and the tendon is considered inextensible. The length of the contractile element is determined by subtracting the slack length of the series elastic element from the total muscle length. The effect of all passive tissue in muscles and other joint structures is modeled by net passive joint moment curves [23] as:

$$\begin{aligned} M_{p,j} = & \exp(c_{1,j} + c_{2,j} \cdot q_{dist,j} + c_{3,j} \cdot q_j + c_{4,j} \cdot q_{prox,j}) \\ & - \exp(c_{5,j} + c_{6,j} \cdot q_{dist,j} + c_{7,j} \cdot q_j + c_{8,j} \cdot q_{prox,j}) + c_{9,j} \\ & + \exp(c_{10,j} + c_{11,j} \cdot q_j) \end{aligned} \quad (2)$$

where $M_{p,j}$ is the net passive moment at joint j (ankle, knee or hip); $c_{1,j}$ to $c_{11,j}$ in Table S1 (Supplementary material) are parameters defined in [23], and q_j , $q_{dist,j}$ and $q_{prox,j}$ are the angular displacements of joint j and of the adjacent distal and proximal joints, respectively. Representing the effects of passive tissue by net passive moments allows for a straightforward investigation of the effects of joint stiffening typical in diabetic patients.

Thus, the resulting musculoskeletal model has 34 states (9 generalized coordinates, 9 generalized velocities and 16 muscle activations) and 16 controls represented by muscle neural excitations.

2.2. Optimal control problem

The predictive simulations were generated by formulating and solving an optimal control problem, which consists of searching for the time histories of states and controls that satisfy a set of constraints and minimize a cost function. The set of constraints are similar to the ones in [19] and [24], and encompass lower and upper bounds (0 and 1) on

the neural excitations and muscle activations, as well as bounds on all states. These bounds were selected so that they were not active in the optimal solution, avoiding an artificial restriction of the optimal response. The set of constraints also includes constraints to ensure periodicity and bilateral symmetry by imposing that initial states corresponding to the ipsilateral body side are equal to final states corresponding to the contralateral body side, and the constraints due to the state equations describing skeleton and activation dynamics. The velocity was constrained to a fixed value, but the cycle duration was included as an optimization variable and allowed to vary.

The objective function contains two terms, similar to [19]:

$$J = \frac{W_a}{T_f} \int_0^{T_f} \sum_{i=1}^n a_i^2 dt + W_{tr} \int_0^{T_f} T_r dt. \quad (3)$$

where the first term, the effort term, contains the integral of the sum of muscle activations squared [19]. The second term, the tracking term, quantifies the distance between the simulated patterns and normative gait data [19]. T_r contains the squared differences between the simulated joint angles (hip, knee and ankle), the ground reaction forces (horizontal and vertical), and the corresponding reference data in [25], and is normalized by the corresponding maximal standard deviation of each tracked variable. This term in the cost function avoids an excessive divergence of the solution compared to normative gait patterns. The weighting factors W_a and W_{tr} adjust the relative importance of the two terms.

2.3. Simulations

The optimal control problem is solved using the PROPT package (tomopt.com), which transforms it into a nonlinear programming problem using direct collocation [19,24]. The resulting optimization problem is solved using SNOPT (tomopt.com), a large-scale, sparse, nonlinear programming solver.

Assuming bilateral symmetry, only half a gait cycle is simulated using a number of collocation points ($n=40$) determined based on a mesh refinement analysis. The reference simulation was obtained using as initial guess a solution from [19]. All modified simulations are generated using the reference simulation as initial guess. The velocity is fixed at 1.1 m/s, which is consistent with diabetic walking [11]. Simulations were performed with different weighting factors in Eq. (3), and the pattern alterations observed were consistently the same. The selected weighting factors were $W_a = 1$ and $W_{tr} = 0.1$, similar to [16] and [24], which are values found to produce simulation results close to normative patterns while still allowing sufficiently clear pattern alterations in response to the investigated changes in model parameters.

Two studies are performed, A and B. In study A, four conditions are simulated to represent the weakening of the distal muscles of DPN individuals: 1) reference solution, with reference values for all parameters of the musculoskeletal model; 2) maximal isometric force (Fmax) of TS (gastrocnemius and soleus) reduction by 15% and TA by 10%; 3) reduction in the Fmax of TS and TA by 30% and 20%, respectively; and 4) reduction in the Fmax of TS and TA of 40% and 30%, respectively. As diabetic patients may be at different levels of disease severity, and, therefore, with different degrees of force reduction, we chose to perform a series of reductions considering the range of muscle strength reduction reported in the literature [1,2].

In study B, five conditions were simulated to represent the effect of increasing nonlinear ankle stiffness in flexion by manipulation of coefficient $c_{8,j}$ in Eq. (2) (Fig.S3). Condition 1 corresponds to the reference, while conditions 2, 3, 4 and 5 correspond to increases in $c_{8,j}$ of 50% (stiffness 1), 100% (stiffness 2), 150% (stiffness 3) and 300% (stiffness 4), respectively. As quantitative data on passive ankle moment in this population is scarce, the chosen stiffness increases were consistent with reported reductions in ankle ROM in diabetic neuropathic patients [26,27].

Fig. 1. Predicted joint angles during gait cycle for a progressive weakening of the Triceps Surae (TS) and Tibialis Anterior (TA) muscles in study A (left) and a progressive stiffening of the ankle joint in study B (right). The shaded areas represent the mean $\pm$ 1 standard deviation of normative walking data from Winter [25].

3. Results

Fig. 1 shows the joint angles and Fig. 2, the net joint moments and ankle power in studies A and B. As the Fmax of TS and TA decreases (study A), maximum ankle dorsiflexion increases about 6° and hip flexion moment increases 10 to 20 Nm in late stance. Also, the knee flexion moment is reduced and delayed, and the ankle extensor moment is delayed.

For study B, where the ankle passive stiffness in flexion was gradually increased according to Fig.S3, the ankle flexion in late stance first gradually increases (stiffness 1, 2 and 3) and then decreases for stiffness 4 (Fig. 1).

All modified conditions present a greater hip flexion moment between 40 and 50% of gait cycle (Fig. 2). As ankle stiffness increases in

study B, the transition from knee extension moment to knee flexion moment in midstance is first delayed (stiffness 1 and 2) and then advanced (stiffness 3 and 4). A similar tendency is observed for the ankle extension moment onset that is first delayed and then advanced with respect to the reference pattern.

Fig. 3 shows the ankle passive moment as a function of ankle angle and evidences that the strategy adopted is to increase the ankle flexion to increase the passive ankle extension moment in push-off in studies A and B (stiffness 1, 2 and 3). For stiffness 2, 3 and 4 in study B, the increase in ankle stiffness enables increases of 80 to 100 Nm in ankle passive extension moment.

For study A, Fig. 4 shows onset delays of the soleus and gastrocnemius with a substantial decrease in the peak force of the gastrocnemius ranging from 100 to 200 N, an increase in vasti force, an

Fig. 2. Predicted net joint moments and ankle power during gait cycle for a progressive weakening of the Triceps Surae (TS) and Tibialis Anterior (TA) in study A (left) and a progressive stiffening of the ankle joint in study B (right).

Fig. 3. Predicted ankle passive moments during gait cycle for a progressive weakening of the Triceps Surae (TS) and Tibialis Anterior (TA) muscles in study A (left) and a progressive stiffening of the ankle joint in study B (right).

increase and prolongation in rectus femoris force in midstance and an increase in rectus femoris force in initial swing. It is also observed an increase of iliopsoas peak force in late stance of approximately 30%, 130% and 200% in the three progressively weaker conditions, respectively. In addition, an increase in hamstring force in terminal swing is observed. Note that the Fmax reduction in the dorsi- and plantarflexors leads to proportional increases in the required activation (Fig.S2) to reach the same force. For instance, the same TA force profile at initial stance is achieved by proportionally increasing TA activation with progressive Fmax reduction. Fig.S1 presents active, passive and net ankle moments for study A.

Alteration in the ankle passive moment (study B) causes an increase in iliopsoas force, with a magnitude dependent on the stiffness level

(Fig. 4). All conditions present a delayed and reduced soleus force during push-off. The gastrocnemius force is also decreased and its onset is delayed for stiffness 1, 2, and 3, and advanced for stiffness 4. A delay of vasti turn off in midstance can be observed for stiffness 1, 2 and 3, while for stiffness 4, the turn off is advanced compared to the reference pattern.

In the reference condition, the active moment represents the major contribution to the total extensor moment with little influence from the passive moment (Fig. 5). As the stiffness increases, the contribution of the passive moment to the total push-off extension moment increases and surpasses that of the active moment for stiffness 2, 3 and 4. Note that the ankle moment curves for stiffness 3 and 4 present a distinctive double hump profile.

Fig. 4. Predicted muscle force profiles (with different scales for the muscle groups) during gait cycle for a progressive weakening of the Triceps Surae (TS) and the Tibialis Anterior (TA) in study A (left) and a progressive stiffening of the ankle in study B (right) for the muscle groups iliopsoas (Ilio), glutei (Glu), hamstrings (Ham), rectus femoris (RF), vasti (Vas), gastrocnemius (Gas), soleus (Sol) and tibialis anterior (TA).

Fig. 5. Predicted active, passive and net ankle joint moments for each stiffness condition in study B.

4. Discussion

We showed that the weakening of distal muscles (study A) leads to a delayed TS action and a progressive decrease of the gastrocnemius peak force at late stance. The distal weakening also elicited a larger hip flexion moment resulting from an increase in the iliopsoas and rectus femoris forces at push-off. The adaptation pattern in response to an increase in ankle stiffness (study B), in turn, consisted mainly in exploiting the passive joint structures to minimize muscle effort, resulting in an overall decrease in muscle forces and activations.

The delayed TS action and larger hip flexion moment shown in study A (larger iliopsoas force and larger and prolonged rectus femoris force) provide evidence supporting the controversial [12] hip strategy adaptation mechanism reported in the literature [6,13]. The earlier activation of the iliopsoas in stance indicates its function goes beyond simple swing initiation in diabetic gait. Note, however, that its action in late stance is eccentric, so that its greater activation means larger energy dissipation (Fig. S4), a reason why this strategy appears counter-intuitive and deserves further investigation. The simulated gastrocnemius force delay is consistent with experimental studies reporting delayed activation of the gastrocnemius medialis in diabetic individuals [11], indicating that the predictions in study A correspond with reported data on diabetic individuals.

In terms of kinematics, the most important adaptation is the ankle flexion increase at late stance as distal muscles get weaker, leading to a greater passive knee extension moment and compensating for the reduced TS force during push-off. Indeed, a greater contribution of passive structures is indicated as a typical compensation strategy in pathologic gait [4,26,28]. The increase in ankle flexion seemingly disagrees with the literature, which reports a decrease in range of motion (ROM) in diabetic walking [5], but this reduction in ROM could result from an increase in ankle stiffness. The simulation for the condition with reduction in the Fmax of TS in 40% and TA in 30% presented smaller stride length (Fig. S5), as reported in the literature [13].

The exploitation of the passive joint structures to minimize muscle effort was the strategy adopted in response to ankle stiffness increase (study B, Fig. 3). This leads to energy storage in midstance (negative work) and release (positive work) during push-off, reducing TS force and power (Fig. 2). An overall decrease in muscle forces and activations (Fig. 4 and Fig. S2) of the major distal muscles is observed as ankle stiffness increases, a result consistent with the remarkable findings by [29], which show the action of a spring in parallel to the TS muscles in push-off can reduce metabolic cost of walking.

For moderate increases in ankle stiffness (stiffness 1 and 2), the spring is exploited by increasing ankle flexion in the second half of the stance phase (Fig. 3). Due to the exponential nature of the passive curves, the large extension moments necessary for push-off arise later in the gait cycle for a larger ankle flexion angle, leading to a delayed onset of the net ankle extension moment (Fig. 3), associated also to a delayed onset of the TS activation. Note that the predictive model responds to a moderate increase in stiffness by increasing the ankle flexion angle, contrary to the limited ROM observed in diabetic walking [5]. Apparently, taking full advantage of the passive moment in the reference condition would require excessively large, unnatural ankle flexion. It is important to note that the adopted cost function does not consider other factors such as discomfort, which might be present in diabetic walking and partially explain the larger ROM observed in the simulations.

For large stiffness values (stiffness 3 and mainly 4), a shift can be observed as large extension moments are achieved for lower ankle flexion angles and, therefore, earlier in the gait cycle (Fig. 3). This causes an anticipation of the extension moment onset compared to the less stiff conditions (Fig. 5). Large passive moment values occurring early in midstance cause an increase in the knee flexion moment between 20% and 30% of the gait cycle (Fig. 2) along with an increase in the hip extension moment for stiffness 4. This is achieved by an earlier turn off of vasti, an earlier turn on of gastrocnemius (Fig. 4), and a larger gluteus force in the first half of stance. The lower ankle flexion angles for these larger stiffness conditions are more consistent with the reduced ankle ROM reported in the literature [5]. The gait pattern for stiffness 4 (Fig. S5) also presented smaller stride length than the Reference, consistent with the literature [13].

The double hump TS force profiles arise for larger ankle stiffness because active TS action in late stance assumes a mere complementary role to the passive ankle moment action. The TS muscles turn on whenever the force provided by the passive structures is not sufficiently large, which occurs for the smaller ankle flexion angles in midstance and pre-swing. The findings show that ankle stiffening has a potentially large effect on walking patterns, causing a consistent decrease in the overall muscle force levels. Although a certain amount of ankle stiffening appears potentially beneficial to walking, as corroborated by recent studies [29], it is still early to formulate therapeutic recommendations based on these results. We have adopted an exponential joint stiffness model which lumps the effects of passive tissue in parallel and in series with the muscle fibers so that their distinct roles in gait [30] are not discriminated. Furthermore, we assumed a certain modification on the shape of these curves, which may not accurately

represent the changes caused by diabetes and do not take tissue properties such as hysteresis into account. Unfortunately, precise data on these alterations are still lacking in the literature. Further investigation is clearly needed, including an assessment of the influence of ankle stiffness on other daily living activities.

The hip strategy appears with a stiffer ankle as well, although less clearly than for weakened distal muscles. Note that the iliopsoas and rectus femoris forces are larger at late stance, which is associated with lower TS forces, although the lower TS forces in this case are not caused by a distal deficit. This finding indicates the importance of enhancing the iliopsoas and rectus femoris functions in therapeutic interventions aimed at preserving the locomotion ability of diabetic individuals.

5. Conclusion

The present study sheds light on the basic adaptation mechanisms elicited by each of the two major progressive manifestations of diabetes on the musculoskeletal system, the weakening of distal muscles and the stiffening of the ankle, using a predictive simulation framework. To the authors' knowledge, this is the first study to use a predictive simulation framework to investigate diabetic gait.

The observed increase of the iliopsoas involvement associated with a decrease in TS activity in late stance in both studies helps to resolve the literature controversy caused by the difficulty in accessing the iliopsoas activity experimentally. This finding also indicates the importance of enhancing not only the function of the plantarflexors but also of the hip flexors in therapeutic interventions aimed at preserving locomotion in diabetic patients.

The ankle stiffening results show an overall muscle activity reduction achieved by exploiting passive tissue to increase ankle extension moment in late stance. This suggests a certain amount of ankle stiffening may be beneficial to locomotion of diabetic individuals. Nevertheless, it is still early to formulate therapeutic recommendations based on these results as the exact nature of the changes caused by the disease on passive tissue is still poorly documented. Further studies on the effects of diabetes on passive tissue properties are required to support future, more detailed studies on the effects of diabetes on gait.

Acknowledgements

The authors thank the São Paulo Research Foundation (FAPESP) for a PhD scholarship granted to A.A. Gomes (2013/20813-6).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.07.124>.

References

- [1] T.H. Ljerner, N.C. Schaper, T. Melai, K. Meijer, P.J. Willems, H.H. Savelberg, Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 95 (2012) 345–351.
- [2] H. Andersen, S. Nielsen, G.E. Mogensen, J. Jakobsen, Muscle strength in type 2 diabetes, *Diabetes* 53 (2004) 1543–1548.
- [3] C. Couppe, R.B. Svensson, M. Kongsgaard, V. Kovanen, J.F. Grosset, O. Snorgaard, J. Bendix, J.O. Linsen, T. Bandholm, T.M. Christensen, A. Boesen, L.C. Hedmark, P. Aagaard, M. Kjær, S.P. Magnusson, Human achilles tendon glycation and function in diabetes, *J. Appl. Physiol.* 120 (2) (2016) 130–137.
- [4] H. Andersen, P.C. Gadeberg, B. Brock, J. Jakobsen, Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study, *Diabetologia* 40 (9) (1997) 1062–1069.
- [5] M. Fernando, R. Growther, P. Iazzarini, K. Sangla, M. Cunningham, P. Butner, J. Gollidge, Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure, *Clin. Biomech.* 28 (2013) 831–845.
- [6] L.C.N. Sacco, A.P. Picon, D.O. Macedo, M.K. Butugan, R. Whitar, C.D. Sartor, Alterations in the lower limb joint moments precede the peripheral neuropathy diagnosis in diabetes patients, *Diabetes Technol. Ther.* 17 (6) (2015) 405–412.
- [7] K. Deschamps, G.A. Matricoli, P. Roosen, F. Nobels, J. Tits, K. Desloovere, H. Bruyninx, M. Flour, P.A. Deleu, W. Verhoeven, F. Staes, Comparison of foot segmental mobility and coupling during gait between patients with diabetes mellitus with and without neuropathy and adults without diabetes, *Clin. Biomech.* 28 (2013) 813–819.
- [8] A. Rasovic, Gait characteristics of people with diabetes-related peripheral neuropathy, with and without a history of ulceration, *Gait Posture* 38 (2013) 723–728.
- [9] L.C.N. Sacco, A.N. Hamamoto, A.A. Gomes, A.N. Onodera, R.P. Hirata, E.M. Hennig, Role of ankle mobility in foot rollover during gait in individuals with diabetic neuropathy, *Clin. Biomech.* 24 (2009) 687–692.
- [10] Z. Sawacha, F. Spoliar, G. Guarnieri, P. Contessa, E. Garrano, A. Venturini, A. Avogaro, C. Cobelli, Abnormal muscle activation during gait in diabetes patients with and without neuropathy, *Gait Posture* 25 (2012) 101–105.
- [11] A.A. Gomes, A.N. Onodera, M.E. Orudi, D. Pripas, R.A. Mezzanme, L.C. Sacco, Electromyography and kinematic changes of gait cycle at different cadences in diabetic neuropathic individuals, *Muscle Nerve* 44 (2) (2011) 258–268.
- [12] G. Yavuzer, I. Yedkin, F.B. Toruner, N. Koca, N. Bolukbasi, Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy, *Eura. Med. J.* 42 (2) (2006) 127–133.
- [13] M.J. Mueller, S.D. Minor, S.A. Sahrmann, J.A. Schaaf, M.J. Strube, Differences in the gait characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls, *Phys. Ther.* 74 (4) (1994) 299–308.
- [14] M. Atlas, A. Bonnefoy-Mazure, G. De Coulon, L. Cheze, S. Armand, Feasibility and reliability of using an exoskeleton to emulate muscle contractures during walking, *Gait Posture* 50 (2016) 239–245.
- [15] D.J.J. Bregman, M.M. Van der Krogt, V. De Groot, J. Harlaar, M. Wisse, S.H. Collins, The effect of ankle foot orthosis stiffness on the energy cost of walking: a simulation study, *Clin. Biomech.* 26 (9) (2011) 955–961.
- [16] A.D. Koelewijn, A.J. Van den Bogert, Joint contact forces can be reduced by improving joint moment symmetry in below-knee amputee gait simulations, *Gait Posture* 49 (2016) 219–225.
- [17] J.A. Thompson, A.M. Chaudhari, L.C. Schmitt, T.M. Best, R.A. Slon, Gluteus maximus and soleus compensate for simulated quadriceps atrophy and activation failure during walking, *J. Biomech.* 46 (13) (2013) 2165–2172.
- [18] D.A. Winter, *Biomechanics and Motor Control of Human Movement*, Wiley, 2005.
- [19] M. Ackermann, A.J. Van den Bogert, Optimality principles for model-based prediction of human gait, *J. Biomech.* 43 (2010) 1055–1060.
- [20] F.E. Zajac, Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control, *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 17 (4) (1989) 359–410.
- [21] J. He, W.S. Levine, G.E. Loeb, Feedback gains for correcting small perturbations to standing posture, *IEEE Trans. Autom. Control* 36 (3) (1991) 322–332.
- [22] A.J. Van den Bogert, D. Blana, D. Heintz, Implicit methods for efficient musculoskeletal simulation and optimal control, *Proceedings of the 12th International Conference on Biomedical Engineering and Technology* (2011) 297–316.
- [23] T. Edrich, R. Riene, J. Quintern, Analysis of passive elastic joint moments in paraplegics, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47 (8) (2000) 1058–1065.
- [24] A.J. van den Bogert, et al., Predictive musculoskeletal simulation using optimal control: effects of added limb mass on energy cost and kinematics of walking and running, *Proc. Inst. Mech. Eng., Part P: J. Sports Eng. Technol.* 226 (2012) 123–133.
- [25] D.A. Winter, *The Biomechanics and Motor Control of Human Gait: Normal, Elderly and Pathological*, University of Waterloo, Waterloo, 1991.
- [26] G.B. Saltich, M.J. Mueller, Effect of plantar flexor muscle stiffness on selected gait characteristics, *Gait Posture* 11 (3) (2000) 207–216.
- [27] A.R. Hajrasouliha, S. Tavakoli, A. Esteld, S. Nafisi, H. Noorolahi-Moghadam, Abnormal viscoelastic behaviour of passive ankle joint movement in diabetic patients: an early or a late complication? *Diabetologia* 48 (2005) 1225–1228.
- [28] S. Siegler, G.D. Moskowitz, W. Freedman, Passive and active components of the internal moment developed about the ankle joint during human ambulation, *J. Biomech.* 17 (1984) 647–652.
- [29] S.H. Collins, M.B. Wiggan, G.S. Sawicki, Reducing the energy cost of human walking using an unpowered exoskeleton, *Nature* 522 (7555) (2015) 212–215.
- [30] M. Ishikawa, P.V. Komi, M.J. Grey, V. Lepola, G.P. Bruggemann, Muscle-tendon interaction and elastic energy usage in human walking, *J. Appl. Physiol.* 99 (2) (2005) 603–608.

ANEXO 2 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **31/07/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **219/13** intitulado: **“PAPEL DA ATIVIDADE MUSCULAR NO PADRÃO DE MARCHA DE DIABÉTICOS NEUROPATAS: UM ESTUDO POR SIMULAÇÃO DINÂMICA”** apresentado pelo Departamento de FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Isabel de Camargo Neves Sacco
Pesquisador (a) Executante: Aline Arcanjo Gomes

CEP-FMUSP, 01 de Agosto de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

REFERÊNCIAS

1. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1902–25.
2. Allen MD, Major B, Kimpinski K, Doherty TJ, Rice CL. Skeletal muscle morphology and contractile function in relation to muscle denervation in diabetic neuropathy. *J Appl Physiol*. 2014;116(5):545–52.
3. Ijzerman TH, Schaper NC, Melai T, Meijer K, Willems PJB, Savelberg HHCM. Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;95(3):345–51.
4. Sacco IC, Picon AP, Macedo DO, Butugan MK, Watari R, Sartor CD. Alterations in the lower limb joint moments precede the peripheral neuropathy diagnosis in diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(6):405–12.
5. Andersen H, Nielsen S, Mogensen C, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1543–8.
6. Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia*. 1997;40(9):1062–9.
7. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility (LJM) in elderly subjects with type II diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Sep;53(2):135–40.
8. Giacomozzi C, D’Ambrogi E, Cesinaro S, Macellari V, Uccioli L. Muscle performance and ankle joint mobility in long-term patients with diabetes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:99.
9. Couppé C, Svensson RB, Kongsgaard M, Kovanen V, Grosset J-F, Snorgaard O, et al. Human Achilles tendon glycation and function in diabetes. *J Appl Physiol*. 2016;120(2):130–7.
10. Mueller MJ, Minor SD, Sahrman S a, Schaaf J a, Strube MJ. Differences in the gait

- characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls. *Phys Ther*. 1994;74(4):299-308-313.
11. Sawacha Z, Spolaor F, Guarneri G, Contessa P, Carraro E, Venturin A, et al. Abnormal muscle activation during gait in diabetes patients with and without neuropathy. *Gait Posture*. 2012;35(1):101–5.
 12. Yavuzer G, Yetkin I, Toruner FB, Koca N, Bolukbasi N. Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy. *Eura Medicophys*. 2006;42(2):127–33.
 13. Williams DS, Brunt D, Tanenberg RJ. Diabetic neuropathy is related to joint stiffness during late stance phase. *J Appl Biomech*. 2007;23(4):251–60.
 14. Zajac FE, Neptune RR, Kautz SA. Biomechanics and muscle coordination of human walking: part II: lessons from dynamical simulations and clinical implications. *Gait Posture*. 2003;17(1):1–17.
 15. Trontelj JV, Jabre J, Mihelin M. Electromyography: Physiology, Engineering, and Noninvasive Applications. In: Merletti R, Parker PA, editors. New Jersey: Wiley Inter-Science;
 16. Neptune RR, Kautz SA, Zajac FE. Contributions of the individual ankle plantar flexors to support, forward progression and swing initiation during walking. *J Biomech*. 2001;34(11):1387–98.
 17. Zajac FE. Understanding muscle coordination of the human leg with dynamical simulations. *J Biomech*. 2002;35(8):1011–8.
 18. Neptune RR, Zajac FE, Kautz SA. Muscle force redistributes segmental power for body progression during walking. *Gait Posture*. 2004;19(2):194–205.
 19. John CT, Anderson FC, Higginson JS, Delp SL. Stabilisation of walking by intrinsic muscle properties revealed in a three-dimensional muscle-driven simulation. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2013;16(4):451–62.
 20. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2013;28(8):831–45.

21. York RM, Perell-Gerson KL, Barr M, Durham J, Roper JM. Motor Learning of a Gait Pattern to Reduce Forefoot Plantar Pressures in Individuals with Diabetic Peripheral Neuropathy. *PM R. Elsevier Inc.*; 2009;1(5):434–41.
22. Sartor CD, Hasue RH, Cacciari LP, Butugan MK, Watari R, Pássaro AC, et al. Effects of strengthening, stretching and functional training on foot function in patients with diabetic neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:137.
23. Salsich GB, Mueller MJ. Effect of plantar flexor muscle stiffness on selected gait characteristics. *Gait Posture.* 2000;11(3):207–16.
24. Zajac FE, Neptune RR, Kautz SA. Mechanics and muscle coordination of human walking Part I: Introduction to concepts, power transfer, dynamics and simulations. *Gait Posture.* 2002;16:215–32.
25. Anderson FC, Pandy MG. Individual muscle contributions to support in normal walking. *Gait Posture.* 2003;17(2):159–69.
26. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(6):1543–8.
27. Andersen H. Motor dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:89–92.
28. Guerrero N, Bunout D, Hirsch S, Barrera G, Leiva L, Henríquez S, et al. Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:32–8.
29. Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Esteki A, Nafisi S, Noorolah-Moghaddam H. Abnormal viscoelastic behaviour of passive ankle joint movement in diabetic patients: An early or a late complication? *Diabetologia.* 2005;48(6):1225–8.
30. Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR. Excessive Adipose Tissue Infiltration in Skeletal Muscle in Individuals With Obesity, Diabetes Mellitus, and Peripheral Neuropathy: Association With Performance and Function. *Phys Ther.* 2008 Nov 1;88(11):1336–44.
31. Gutierrez EM, Helber MD, Dealva D, Ashton-Miller JA, Richardson JK. Mild diabetic neuropathy affects ankle motor function. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2001 Jul;16(6):522–8.

32. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech. Elsevier Ltd*; 2013;28(8):831–45.
33. Deschamps K, Matricali GA, Roosen P, Desloovere K, Bruyninckx H, Spaepen P, et al. Classification of forefoot plantar pressure distribution in persons with diabetes: A novel perspective for the mechanical management of diabetic foot? *PLoS One*. 2013;8(11).
34. Raspovic A. Gait characteristics of people with diabetes-related peripheral neuropathy, with and without a history of ulceration. *Gait Posture*. 2013;38(4):723–8.
35. Giacomozzi C, Caselli A, Macellari V, Giurato L, Lardieri L, Uccioli L. Walking strategy in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1451–7.
36. Sacco IC, Bacarin TA, Canettieri MG, Hennig EM. Plantar pressures during shod gait in diabetic neuropathic patients with and without a history of plantar ulceration. *J Am Pod Med Assoc*. 2009;99(4):285–94.
37. Sawacha Z, Spolaor F, Guarneri G, Contessa P, Carraro E, Venturin A, et al. Abnormal muscle activation during gait in diabetes patients with and without neuropathy. *Gait Posture*. Elsevier B.V.; 2012;35(1):101–5.
38. Kwon OY, Minor SD, Maluf KS, Mueller MJ. Comparison of muscle activity during walking in subjects with and without diabetic neuropathy. *Gait Posture*. 2003;18(1):105–13.
39. Sacco ICN, Amadio AC. Influence of the diabetic neuropathy on the behavior of electromyographic and sensorial responses in treadmill gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2003 Jun;18(5):426–34.
40. Abboud RJ, Rowley DI, Newton RW. Lower limb muscle dysfunction may contribute to foot ulceration in diabetic patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2000;15(1):37–45.
41. Akashi PM, Sacco IC, Watari R, Hennig E. The effect of diabetic neuropathy and

- previous foot ulceration in EMG and ground reaction forces during gait. *Clin Biomech* (Bristol, Avon). 2008;23(5):584–92.
42. Gomes AA, Onodera AN, Otuzi MEI, Pripas D, Mezzarane RA, Sacco ICN. ELECTROMYOGRAPHY AND KINEMATIC CHANGES OF GAIT CYCLE AT DIFFERENT CADENCES IN DIABETIC NEUROPATHIC INDIVIDUALS. *Muscle Nerve*. 2011;44(2):258–68.
 43. Watari R, Sartor CD, Picon AP, Butugan MK, Amorim CF, Ortega NRS, et al. Effect of diabetic neuropathy severity classified by a fuzzy model in muscle dynamics during gait. *J Neuroeng Rehabil. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*; 2014;11(1):11.
 44. Thelen DG, Anderson FC. Using computed muscle control to generate forward dynamic simulations of human walking from experimental data. *J Biomech*. 2006;39(6):1107–15.
 45. Vaughan CL, Davis BL, O'Connor JC. *Dynamics of Human Gait*. Africa. 1992. 137 p.
 46. Erdemir A, McLean S, Herzog W, van den Bogert AJ. Model-based estimation of muscle forces exerted during movements. *Clin Biomech* (Bristol, Avon). 2007;22(2):131–54.
 47. Pandy MG. Computer modeling and simulation of human movement. *Annu Rev Biomed Eng*. 2001;3:245–73.
 48. Seth A, Sherman M, Reinbolt JA, Delp SL. OpenSim: a musculoskeletal modeling and simulation framework for in silico investigations and exchange. *Procedia IUTAM*. 2011;2:212–32.
 49. Ackermann M, Schiehlen W. Physiological Methods to Solve the Force-Sharing Problem in Biomechanics. In: *Multibody Dynamics*. Dordrecht: Springer Netherlands; p. 1–23.
 50. Kuo AD. A least-squares estimation approach to improving the precision of inverse dynamics computations. *J Biomech Eng*. 1998;120(1):148–59.
 51. Liu MQ, Anderson FC, Pandy MG, Delp SL. Muscles that support the body also modulate forward progression during walking. *J Biomech*. 2006;39(14):2623–30.
 52. Anderson FC, Pandy MG. Static and dynamic optimization solutions for gait are practical equivalent. *J Biomech*. 2001;34:153–61.

53. Anderson FC, Pandy MG. Static and dynamic optimization solutions for gait are practically equivalent. *J Biomech.* 2001;34(2):153–61.
54. Anderson FC, Pandy MG. Dynamic optimization of human walking. *J Biomech Eng.* 2001;123(5):381–90.
55. Wesseling M, de Groote F, Jonkers I. The effect of perturbing body segment parameters on calculated joint moments and muscle forces during gait. *J Biomech.* 2014;47(2):596–601.
56. Delp SL, Anderson FC, Arnold AS, Loan P, Habib A, John CT, et al. OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54(11):1940–50.
57. Delp SL, Loan JP, Hoy MG, Zajac FE, Topp EL, Rosen JM. An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1990;37(8):757–67.
58. Delp SL, Loan JP, Hoy MG, Zajac FE, Topp EL, Rosen JM. An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. Vol. 37, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1990. p. 757–67.
59. Anderson FC, Pandy MG. A Dynamic Optimization Solution for Vertical Jumping in Three Dimensions. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 1999;2(3):201–31.
60. Yamaguchi GT, Zajac FE. A planar model of the knee joint to characterize the knee extensor mechanism. *J Biomech.* 1989;22(1):1–10.
61. Delp SL, Loan JP, Hoy MG. An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopedic surgical procedures. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1990;37(8):757–67.
62. Buchanan TS, Lloyd DG, Manal K, Besier TF. Neuromusculoskeletal modeling: estimation of muscle forces and joint moments and movements from measurements of neural command. *J Appl Biomech.* 2004;20(4):367–95.
63. Zajac FE. Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. *Crit Rev Biomed Eng.* 1989;17(4):359–411.
64. Zajac FE, Gordon ME. Determining muscle's force and action in multi-articular movement. *Exerc Sport Sci Rev.* 1989;17:187–230.
65. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy

- screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):477–81.
66. CAMPBELL K. Data acquisition and Analysis. New York: ASME International Computers in Engineering Conference and Exhibition; 1987.
 67. Simulation with OpenSim - Best Practices - OpenSim Documentation [Internet]. [cited 2017 Aug 16]. Available from: <https://simtk-confluence.stanford.edu:8443/display/OpenSim/Simulation+with+OpenSim+-+Best+Practices>
 68. Thelen DG. Adjustment of muscle mechanics model parameters to simulate dynamic contractions in older adults. *J Biomech Eng.* 2003;125(1):70–7.
 69. Farina D, Merletti R, Nazzaro M, Caruso I. Effect of joint angle on EMG variables in leg and thigh muscles. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 20(6):62–71.
 70. Merletti R, Farina D. Surface electromyography : physiology, engineering, and applications.
 71. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.
 72. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137–88.
 73. Neptune RR, Kautz SA, Zajac FE. Contributions of the individual ankle plantar flexors to support, forward progression and swing initiation during walking. *J Biomech.* 2001;34(11):1387–98.
 74. Allen MD, Major B, Kimpinski K, Doherty TJ, Rice CL, Major B, et al. Skeletal muscle morphology and contractile function in relation to muscle denervation in diabetic neuropathy. 2014;545–52.
 75. Petrovic M, Deschamps K, Verschueren SM, Bowling FL, Maganaris CN, Boulton AJM, et al. Is the metabolic cost of walking higher in people with diabetes? *J Appl Physiol.* 2016 Jan 1;120(1):55–62.
 76. Sacco ICN, Picon AP, Macedo DO, Butugan MK, Watari R, Sartor CD. Alterations in the lower limb joint moments precede the peripheral neuropathy diagnosis in diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(6):405–12.
 77. Mueller MJ, Minor SD, Sahrman SA, Schaaf JA, Strube MJ. Differences in the gait

- characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls. *Phys Ther*. 1994;74(4):213–99.
78. Ishikawa M, Komi P V, Grey MJ, Lepola V, Bruggemann G-P. Muscle-tendon interaction and elastic energy usage in human walking. *J Appl Physiol*. 2005 Aug 1;99(2):603–8.
 79. Collins SH, Wiggin MB, Sawicki GS. Reducing the energy cost of human walking using an unpowered exoskeleton. *Nature*. 2015;522(7555):212–5.
 80. Winter D. *The Biomechanics and Motor Control of Human Gait: Normal, Elderly and Pathological*. Waterloo: University of Waterloo; 1991.
 81. Sawacha Z, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C. A new classification of diabetic gait pattern based on cluster analysis of biomechanical data. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1127–38.
 82. Savelberg HHCM, Ilgin D, Angin S, Willems PJB, Schaper NC, Meijer K. Prolonged activity of knee extensors and dorsal flexors is associated with adaptations in gait in diabetes and diabetic polyneuropathy. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010 Jun;25(5):468–75.
 83. Andersen H, Stålberg E, Gjerstad MD, Jakobsen J. Association of muscle strength and electrophysiological measures of reinnervation in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1647–54.
 84. Meijer JW, Lange F, Links TP, van der Hoeven JH. Muscle fiber conduction abnormalities in early diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(6):1379–84.
 85. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458–86.
 86. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):345–64.
 87. Reske-Nielsen E, Harmsen A, Vorre P. Ultrastructure of muscle biopsies in recent, short-term and long-term juvenile diabetes. *Acta Neurol Scand*. 1977;55(5):345–62.
 88. Andreassen CS, Jakobsen J, Ringgaard S, Ejksjaer N, Andersen H. Accelerated

- atrophy of lower leg and foot muscles--a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetologia*. 2009;52(6):1182–91.
89. Raspovic A. Gait characteristics of people with diabetes-related peripheral neuropathy, with and without a history of ulceration. *Gait Posture*. Elsevier B.V.; 2013;38(4):723–8.
 90. Uchida T, Delp SL, Hicks JL, Uchida TK. Is My Model Good Enough ? Best Practices for Verification and Validation of Musculoskeletal Models and Simulations of Movement Is My Model Good Enough ? Best Practices for Verification and Validation of Musculoskeletal Models and Simulations of Movement. 2014;137(September 2015).
 91. Scovil CY, Ronsky JL. Sensitivity of a Hill-based muscle model to perturbations in model parameters. *J Biomech*. 2006 Jan;39(11):2055–63.
 92. Steele KM, Demers MS, Schwartz MH, Delp SL. Compressive tibiofemoral force during crouch gait. *Gait Posture*. 2012;35(4):556–60.
 93. Modenese L, Phillips ATM, Bull AMJ. An open source lower limb model: Hip joint validation. *J Biomech*. 2011 Aug;44(12):2185–93.
 94. Wesseling M, Derikx LC, de Groote F, Bartels W, Meyer C, Verdonschot N, et al. Muscle optimization techniques impact the magnitude of calculated hip joint contact forces. *J Orthop Res*. 2015 Mar;33(3):430–8.