

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

CARACTERIZAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS
COM LESÃO DE MEDULA ESPINHAL POR TRAUMATISMO E
FATORES ASSOCIADOS

ELISA LETTNIN KAMINSKI

Porto Alegre
2015

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

**CARACTERIZAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM
LESÃO DE MEDULA ESPINHAL POR TRAUMATISMO E FATORES
ASSOCIADOS**

ELISA LETTNIN KAMINSKI

ORIENTADOR: Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider

Porto Alegre, abril de 2015.

ELISA LETTNIN KAMINSKI

**CARACTERIZAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM LESÃO
DE MEDULA ESPINHAL POR TRAUMATISMO E FATORES ASSOCIADOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Rodolfo Heberto Schneider

Porto Alegre, 2015

ELISA LETTNIN KAMINSKI

CARACTERIZAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM LESÃO
DE MEDULA ESPINHAL POR TRAUMATISMO E FATORES ASSOCIADOS

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Medicina e
ciências da Saúde da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutora em Neurociências

Aprovado em 23 de março de 2015.

BANCA EXAMNADORA:

Prof. Dra. Denise Machado Cantarelli

Prof. Dr. Henrique Luiz Staub

Prof. Dra. Thais de Lima Resende

Prof. Dr Antônio Carlos Huf Marrone

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

K128f Kaminski, Elisa Lettnin

Caracterização da Densidade Mineral Óssea de homens com Lesão de Medula Espinhal por traumatismo e fatores associados / Elisa Lettnin Kaminski. – Porto Alegre, 2015. 107 f.

Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração Neurociências) – Faculdade de Medicina, PUCRS. Orientador: Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho. Co-orientador: Prof. Dr. Rodolfo Heberto Schneider.

1. Neurociências. 2. Medula Espinhal – Traumatismo. 3. Densidade Óssea. 4. Índice de Massa Corporal. 5. Fisioterapia.
I. Silva Filho, Irênio Gomes da. II. Schneider, Rodolfo Heberto. III. Título.

CDD 611.8

**Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

Dedico esta Tese de Doutorado
à todos os pacientes com Trauma
Raquimedular que, voluntariamente,
aceitaram participar desta pesquisa.
Este estudo foi pensado para vocês!

AGRADECIMENTOS

Durante estes quatro anos formaram-se muitos amigos, parceiros e colaboradores. Entretanto, muitas dificuldades e empecilhos também se apresentaram. Estas barreiras não teriam sido vencidas sem ajuda de tantos anjos que atravessaram meu caminho. Só espero não esquecer ninguém.

Agradeço ao meu orientador Dr Irênio Gomes Filho pela confiança e a oportunidade ímpar que me concedeu aceitando a ideia deste projeto, e também por todos os seus ensinamentos. Ao meu co-orientador Dr Rodolfo Herberto Schneider agradeço toda dedicação que teve comigo, pelo empenho para retomar as Densitometrias e todo o incentivo e os ensinamentos, que foram fundamentais para a conclusão da Tese.

Ao meu parceiro e amigo, Mauricio Bassuino, que me acompanhou em todo este trajeto, agradeço todo o empenho, as horas de trabalho com coleta de campo, banco de dados e análises de sangue, e também por estar sempre disposto a ajudar no que foi preciso!

Agradeço a todos os parceiros que colaboraram na ajuda com a coleta de sangue: Silvia, Roberta Palazzo e minha querida irmã Margot Kaminski. Agradeço também aos responsáveis pelas instituições participantes, LEME, ACADF, CEREPAL e AACD por permitir e facilitar nosso acesso aos seus pacientes. Também agradeço a todos os pacientes que, tanto nos ensinaram neste tempo! Em especial, agradeço a colaboradora Mariana Pinto, fisioterapeuta da AACD, que nos ajudou muito nas coletas de dados.

A todo o pessoal do Laboratório de Densitometria do Hospital São Lucas da PUCRS agradeço pelo carinho e educação com os pacientes. Às queridas técnicas Lucina e Andreia meu muito obrigada pela dedicação, respeito e carinho com os pacientes na hora do exame! Aos estatísticos que me auxiliaram Dr Mario Wagner, Maria Clara Retrespo e Romina Buffarini, também meu muito obrigada. E à minha querida amiga Marina Martins agradeço por sua dedicação para a revisão final do meu artigo!

Aos meus pais Norton e Neiva Kaminski e, também a minha irmã Margot Kaminski, agradeço todo o amor, incentivo e apoio durante todos esses anos! Ao meu querido noivo, Eduardo Ribeiro, agradeço todo amor, carinho, paciência e também por sempre me confortar quando desanimava! Por fim, porém, não menos importante, agradeço a Deus, que me sustentou e proveu com todo o necessário para que eu pudesse completar essa pesquisa!

RESUMO

A Lesão da Medula Espinhal por Traumatismo (LMET) é uma das patologias de maior incidência que causa sequelas físicas irreversíveis em jovens. Com o aumento da expectativa de vida das pessoas com LMET, esses indivíduos acabam por conviver por mais tempo com as comorbidades envolvidas com o trauma raquimedular. Uma das principais consequências secundárias à LMET é a osteoporose, a qual torna o risco de fraturas por pequenos traumas iminente, acarretando em agravamento de saúde e custos elevados para o seu tratamento. A instalação da perda de massa óssea acentuada nos lesados medulares ainda não está bem estabelecida na literatura, sendo que alguns fatores já foram ligados à sua proteção ou risco, porém os estudos são controversos, não havendo um consenso a respeito disso. Da mesma forma, o papel dos parâmetros bioquímicos envolvidos no metabolismo ósseo também não foi bem definido, assim como as terapias de reabilitação capazes de frear esta perda óssea. Assim, nesta pesquisa de delineamento transversal controlado estudamos os possíveis fatores de risco ou proteção para baixa massa óssea (BMO) em 57 homens com LMET e idade superior a 18 anos. Fatores ligados à saúde, estilo de vida e tratamento de fisioterapia foram levantados através de um questionário. Análises laboratoriais foram realizadas para caracterizar parâmetros como paratormônio, cálcio, vitamina D, ureia e creatinina. A densitometria óssea foi utilizada para verificar a massa óssea dos indivíduos. Após a coleta, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com sua massa óssea: 38 foram alocados no grupo caso, com BMO ($z\text{-score} \leq -2,0DP$), e 19 foram alocados no grupo controle, sem BMO ($z\text{-score} > -2,0DP$). As variáveis coletadas foram relacionadas com ambos os desfechos. Por fim, encontramos que a maioria dos sujeitos (66,6%) apresentou BMO em pelo menos um dos três sítios de interesse estudados (corpo total, coluna lombar e/ou fêmur proximal). O sítio de fêmur total foi o que apresentou maior prevalência de BMO (45,5%), sendo que, dentro deste sítio, as sub-regiões de zona intertrocantérica e colo do fêmur apresentaram BMO em média na população estudada. Os valores séricos médios de Vitamina D estavam situados na faixa de insuficiência e não houve associação entre as médias dos parâmetros bioquímicos e a BMO destes indivíduos. Quanto às variáveis associadas à BMO, após ajuste de fatores de confusão, três destas apresentaram associações: o tipo de lesão completa (RP:1-0,76 IC 90%: 0,57-1,02), o índice de massa corporal (RP:1- 0,93 IC 90%: 0.89 – 0.98) e o treino de marcha (RP:10,45 IC 90% 0,20 – 1,01).

Com isso, verificamos que pessoas com LMET incompleta possuem 24% de proteção para BMO em relação aos com LMET completa; a cada unidade de aumento do IMC há uma proteção de 7% para BMO; e pacientes que relataram realizar treino de marcha durante a fisioterapia possuem 55% de proteção para BMO em relação aos pacientes que nunca realizaram esse treino.

PALAVRAS-CHAVE: Trauma Raquimedular, Densidade Mineral Óssea, Índice de Massa Corporal, Fisioterapia, Treino de Marcha.

ABSTRACT

Traumatic Spinal Cord Injury (TSCI) is one of the most incident pathology that causes irreversible physical sequels in young people. As TSCI patient's life expectancy increases, they also end up living longer with the comorbidities that involve the spinal cord injury. One of the major secondary consequences involving TSCI is osteoporosis, which makes fractures by imminent trauma more frequent. This aggravates the health and causes the treatment to be expensive. The loss of bone mass in the spinal injured is not yet established in the literature. However, some factors have been linked to its protection or risk, yet the studies are controversial. Thus, there is no consensus about it. Moreover, the function of the biochemical parameters that are involved in the bone metabolism were not defined either, as well the rehabilitation therapies able to stop bone loss. As a result, in this controlled cross-sectional lineation research, we studied the possible risk/protection factors for the low bone mass density (BMD) in 57 men with TSCI, older than 18 years old. Factors connected to health, lifestyle, and physiotherapy were highlighted throughout a questionnaire. Lab analysis were carried out to characterize parameters such as parathyroid hormone, calcium, vitamin D, urea, and creatinine. The bone density was utilized to verify the individuals' bone mass. After the data collection, the sample was divided between two groups, according to their bone mass: 38 were placed in this case group, BMD ($z\text{-score} \leq -2,0DP$), and 19 were placed in the control group, without BMD ($z\text{-score} > -2,0DP$). The collected variables were related to both denouements. Lastly, we found that the majority of subjects (66.6%) presented BMD in at least one of the three sites of interest studied (total body, lumbar spine and/or proximal femur). The total femur site was the one that presented more prevalence of BMD (45.5%). Inside this site, the sub-regions of intertrochanteric area and femoral neck presented a medium BMD in the studied population. The average serum levels of Vitamin D were localized in the insufficient range and there was no association among the biochemical parameters averages and the BMD of these individuals. After the adjust of confusion factors, three of these presented associations according to the variables associated to the BMD: the type of complete lesion (PR:1-0,76 CI 90%: 0,57-1,02), the Index of body mass (PR:1-0,93 CI 90%: 0.89 – 0.98), and the walking training (PR:10,45 CI 90% 0,20 – 1,01). Thus, we can verify that people with incomplete TSCI have 24% of protection for BMD when compared to complete TSCI patients. For each BMI unit increasing there is a 7% protection for BMO; and patients

that reported performing gait training during physiotherapy have 55% of protection for BMD when compared to patients that never did it.

KEYWORDS: Traumatic Spinal Cord Injury, Bone Mineral Density, Body Mass Index, Physiotherapy, Walking Training.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição da amostra conforme variáveis sócio-demográficas e relacionadas à lesão.....	43
Tabela 2. Descrição da amostra conforme hábitos de vida e antecedentes médicos.....	44
Tabela 3. Caracterização das Técnicas de Fisioterapias já realizadas.....	45
Tabela 4. Valores de Z e T-score e da Densidade Mineral Óssea nos diferentes sítios anatômicos.....	46
Tabela 5. Prevalência de pacientes com baixa massa óssea.....	47
Tabela 6: Caracterização dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos.....	47
Tabela 7. Análises brutas entre Baixa Massa Óssea e parâmetros bioquímicos, características relacionadas ao trauma e realização de fisioterapia.....	49
Tabela 8. Análises ajustadas entre Baixa Massa Óssea e variáveis com $p < 0,20$ nas análises brutas.....	50
Tabela 9. Associação entre Baixa Massa Óssea e insuficiência de vitamina D.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

LMET – Lesão na Medula Espinhal por Traumatismo
TRM – Trauma Raquimedular
LME – Lesão de Medula Espinhal
PTH – Paratormônio ou Homônio Paratireoideo
Vit D – Vitamina D
Ca – Cálcio total
Ure – Ureia
Cre – Creatinina
ECLIA – Eletroquimioluminescente
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
EFS – Extração em Fase Sólida
HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
PNCQ – Programa Nacional de Controle de Qualidade
UV – Radiação Ultravioleta
DMO – Densidade Mineral Óssea
BMO – Bone Mineral Density
DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry
HSL – Hospital São Lucas
OMS – Organização Mundial da Saúde
BMO – Baixa Massa Óssea
MO – Massa Óssea
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
SM – Salários Mínimos
FES – Eletroestimulação Funcional
NEMS – Estimulação Elétrica Neuro-muscular
IMC – Índice de Massa Corporal
LEME – Associação dos Lesados Medulares do Rio Grande do Sul
ACADF – Associação Canoense de Deficientes Físicos
CEREPAL – Centro de Reabilitação de Porto Alegre
AACD – Associação dos Amigos da Criança com Deficiência
TSCI – Traumatic Spinal Cord Injury
SCI – Spinal Cord Injuries
LBM – Low Bone Mass
BM – Bone Mass

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Lesão de medula Espinhal ou Trauma raquimedular	15
2.1.1	Epidemiologia	15
2.1.2	Quadro clínico	16
2.1.3	Fisiopatologia	17
2.1.4	Tratamento.....	20
2.2	Metabolismo ósseo	21
2.3	Metabolismo ósseo na Lesão de Medula Espinhal.....	24
2.4	Justificativa	28
2.5	Hipóteses	29
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo geral.....	30
3.2	Objetivos específicos.....	30
4	METODOLOGIA.....	31
4.1	Delineamento	31
4.2	Estratégia de ação	31
4.3	Instrumentos:.....	32
4.3.1	Questionário dos potenciais fatores ligados a perda de massa óssea.....	32
4.4	Amostragem:	34
4.4.1	Critérios de inclusão.....	35
4.5	Avaliação laboratorial	35
4.5.1	Dosagem de PTHi	36
4.5.2	Dosagem de cálcio total, creatinina, ureia	36
4.5.3	Vitamina D	37

4.6	Análise da densidade mineral óssea	39
4.7	Análise estatística	40
4.8	Aspectos éticos	41
5	RESULTADOS	42
6	DISCUSSÃO	51
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
8	CONCLUSÕES	70
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
10	APÊNDICE 1	88
11	APÊNDICE 2	92
12	ANEXO 1	94

1 INTRODUÇÃO

Lesões traumáticas na medula espinhal são situações frequentes e de consequências devastadoras para a vida do paciente. Com os adventos tecnológicos na área da saúde e a ampliação do seu acesso houve um aumento do tempo médio de vida da população geral, bem como, das pessoas com deficiências físicas, como as advindas da Lesão medular por traumatismo. Com isso, tem se buscado continuamente a melhora da qualidade de vida dessas pessoas. Concomitante a este processo, é observado um aumento nas comorbidades do trauma raquimedular, como a perda de massa óssea e a osteoporose (Miyahara *et al.*, 2008).

A busca pela qualidade de vida elevada dentro da deficiência física difunde-se no sentido da reabilitação do paciente, através da adaptação do paciente à sua nova condição de vida, e prevenção das comorbidades que podem se instalar após a deficiência. Isso ocorre buscando minimizar características próprias de um processo não fisiológico, como a acentuada perda mineral óssea, decorrente da lesão de medula espinhal, a qual pode somar-se a processos que, frequentemente, ocorrem com o avanço da idade. Destarte, a identificação do que ocorre no processo ósseo metabólico de indivíduos com lesão medular torna-se fundamental para buscar a compreensão da otimização desse processo para um envelhecimento bem sucedido para estas pessoas.

Atualmente, segundo dados americanos, cerca de 300.000 pessoas vivem com alguma consequência decorrente de lesão medular, sendo que surgem aproximadamente 10.000 a 14.000 casos novos por ano, destes, grande parte são adultos jovens. Devido ao grande número de novos casos por ano e por se tratar de indivíduos que necessitam de acompanhamento para tentar diminuir as complicações pertinentes à lesão medular o governo americano possui um gasto em torno de bilhões de dólares com esses pacientes (Ackery *et al.*, 2004).

Após a ocorrência da lesão medular uma série de complicações podem surgir no decorrer dos anos fazendo com que haja uma diminuição da qualidade de vida e, em alguns casos, aumente a dificuldade no manejo desses indivíduos, o que por sua vez também culmina no aumento dos gastos (Miyahara *et al.*, 2008).

Uma das principais complicações em indivíduos com lesão medular é a osteoporose (Bryson e Gourlay, 2009) (Frotzler *et al.*, 2008). Atualmente o real motivo para instalação dessa patologia ainda não é bem conhecido (Frotzler *et al.*, 2008), tendo a literatura relatos divergentes sobre o assunto.

Embora se saiba que o cálcio é um dos elementos mais importantes do organismo, com inúmeras funções fisiológicas imprescindíveis à vida (Francis *et al.*, 2006) (Giangregorio e McCartney, 2006), e que este é depositado em sua maior parte no tecido ósseo, o comportamento desse tecido nesses indivíduos ainda não se apresenta bem esclarecido (Francis *et al.*, 2006).

Por esse motivo, tendo em vista a baixa concordância entre a literatura especializada em metabolismo ósseo de indivíduos portadores de lesão medular, torna-se evidente a necessidade de novos estudos a respeito desse tema. A melhor compreensão sobre como se comporta o tecido ósseo nesses indivíduos possibilitará futuramente um manejo de melhor qualidade, minimizando as complicações decorrentes dessa condição e, indiretamente, otimizando os custos para o acompanhamento de pessoas com trauma raquimedular, bem como possibilitando um envelhecimento com melhores condições no sistema osteometabólico.

Além de uma caracterização adequada, muitos esforços também vêm sendo propostos para tratar ou frear a instalação de osteoporose nos pacientes com lesão medular. No âmbito da reabilitação, por exemplo, estudos vêm sendo realizados com treinos ortostáticos, exercícios de automobilização, estimulação elétrica, aparelhos para treino de marcha, entre outros. Entretanto, conclusões definitivas a respeito da eficácia desses tratamentos ainda não são possíveis. Giangregorio e McCartney relatam em sua revisão sobre estudos com aplicação dessas técnicas, que são necessários delineamentos e técnicas de mensuração mais adequados em estudos futuros, para que seja possível o estabelecimento de uma conclusão, a respeito desses tratamentos na prevenção de osteoporose nos lesados medulares (Giangregorio e McCartney, 2006).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Lesão de medula Espinhal ou Trauma raquimedular

2.1.1 Epidemiologia

Lesões na medula espinhal por traumatismo (LMET) ou Traumas raquimedulares (TRM) são consequência de uma força física que supera a capacidade de proteção e sustentação da coluna vertebral e ocasiona uma compressão da medula espinhal, causando uma lesão que pode gerar comprometimento neurológico permanente. Esta patologia possui alta incidência, nos Estados Unidos, um dos países com maior incidência de TRM, pessoas acometidas somam entre 28 a 55 milhões na população (McDonald e Sadowsky, 2002). Mundialmente, costumava-se falar entre 15 a 40 casos por milhão (Sekhon e Fehlings, 2001), entretanto, após extensa e recente revisão da literatura, Wyndaele, M. e Wyndaele, J. (Wyndaele e Wyndaele, 2006) verificaram que a incidência mundial era superior ao previamente publicado, ficando entre 10.4 e 83 casos por milhão de habitantes. Estes mesmos autores relatam que a prevalência do TRM varia entre 223 a 755 por milhão de habitantes ao redor do mundo. No Brasil, ocorrem cerca de 40 casos novos anuais por milhão de habitantes, perfazendo um total de 6 a 8 mil casos por ano (Da Paz *et al.*, 1992).

As causas do TRM são variadas, sendo as mais comuns os acidentes automobilísticos (45.6%), as quedas (19.6%), a violência urbana (17.8%) e as atividades recreacionais, como esportes (16%). Na maioria dos casos acomete pessoas em idade ativa, em torno de 30 anos, sendo sua maior frequência na faixa de idade dos 15 e 25 anos. O sexo masculino é o mais acometido, sendo a proporção de quatro homens com TRM para cada mulher (Jackson *et al.*, 2004).

O TRM resulta em elevado custo para o governo e a sociedade, por ser de elevada incidência e normalmente afetar pessoas em idade ativa, determinando, muitas vezes, uma morbidade elevada. O custo total do tratamento de cada indivíduo está estimado entre 500.000 a 2 milhões de dólares, dependendo de fatores como a extensão e localização da lesão, pois uma lesão mais grave está diretamente correlacionada com maior disfunção e altos custos. Nos Estados Unidos, o gasto total

com os pacientes de TRM excede \$7 bilhões por ano (Devivo, 1997). No Brasil, a despesa anual com esses pacientes é de, aproximadamente, R\$300 milhões de reais (Leal-Filho *et al.*, 2008).

2.1.2 Quadro clínico

O nível da lesão neurológica é definido como o segmento mais caudal da medula espinhal com função normal, sensitiva e motora, de ambos os lados. Quando é utilizado o termo nível sensitivo, este se refere ao nível mais caudal da medula espinhal que apresenta sensibilidade normal, podendo, do mesmo modo, ser conceituado o nível motor. O nível raquiano da lesão é definido através de exames radiológicos.

A lesão medular é denominada completa, quando existe ausência de sensibilidade e motricidade inferior ao nível de lesão, permanecendo somente os reflexos involuntários. Na lesão incompleta, existe a preservação de, no mínimo, uma das modalidades, sensitiva ou motora, abaixo da lesão. A definição de lesão medular completa ou incompleta somente poderá ser feita quando o paciente não estiver em choque medular.

O choque medular é um sintoma neurológico transitório que ocorre abaixo do nível de impacto e pode reverter-se em minutos ou horas após uma lesão brusca, completa ou incompleta. Suas características são a paralisia completa imediata e anestesia com hipotonia e arreflexia. As respostas plantares podem estar ausentes ou serem extensoras ou inconclusivas. O estado hipotônico arrefléxico é gradativamente substituído por sinais piramidais, geralmente no intervalo de 3 ou 4 semanas. A evolução do estado arrefléxico para o hiperrefléxico pode ser adiada por uma infecção urinária, pela infecção de escaras de decúbito, por anemia ou desnutrição.

A causa direta do choque neurogênico é a disfunção das vias eferentes do sistema nervoso simpático medular com consequente vasodilatação dos vasos viscerais e das extremidades, somado à perda do tônus simpático cardíaco (Alexander, 2007). O choque neurogênico se difere do hipovolêmico, pois, no primeiro, observa-se uma bradicardia e pulso arterial periférico cheio, do contrário, no segundo, existe uma taquicardia e pulso periférico filiforme.

O termo tetraplegia refere-se à perda da função motora nos membros superiores e inferiores devido a uma lesão da medula no seu segmento cervical. Não sendo

incluídas nessa categoria as lesões do plexo braquial e seus ramos terminais. A paraplegia refere-se à perda da função motora nos membros inferiores secundária a lesão do segmento torácico, lombar ou sacral da medula espinhal. Não sendo incluídas as lesões do plexo lombossacro e seus ramos terminais (Ditunno e Formal, 1994). A disfunção autonômica das vísceras, em especial da bexiga e intestino, está associada em ambos os casos, seja de tetraplegia ou paraplegia.

A definição da lesão medular de completa ou incompleta se refere à funcionalidade, motora e sensitiva, da medula espinhal e não a perda da continuidade anatômica. A separação física dos tratos da medula espinhal usualmente não é observada, o que não impede que o paciente esteja em lesão medular completa. A degeneração local dos axônios e sua perda de continuidade é um processo gradual, o qual tem início após alguns dias do traumatismo, sendo consequência de uma série de eventos patológicos relacionados à lesão da membrana celular e suas proteínas.

2.1.3 Fisiopatologia

A lesão da medula espinhal (LME) pode ser classificada, de acordo com o momento da lesão, em primária e secundária. A lesão primária decorre do trauma mecânico inicial, o qual é seguido por uma série de eventos celulares e moleculares secundários (lesão secundária), que resultam na progressiva degeneração do tecido medular (Eftekharpour *et al.*, 2008).

A natureza do TRM envolve, na maioria dos casos, um trauma por contusão. Nas lesões contusivas da medula espinhal, os osteoligamentos (junções ósseas e ligamentos) da coluna espinhal sofrem uma variedade de forças que podem incluir flexão, extensão, força axial, rotação e distração. Essas forças transmitem o primeiro insulto mecânico à medula espinhal (Zwimpfer e Bernstein, 1990). Assim, na lesão primária, a compressão direta dos elementos neurais pelos fragmentos ósseos fraturados e deslocados, bem como pelas lesões do disco cartilaginoso e dos ligamentos, acarretam lesões tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no periférico, portanto, vasos sanguíneos, axônios e membranas celulares são lacerados neste momento do trauma (McDonald e Sadowsky, 2002).

Este insulto inicial desencadeia uma série de eventos secundários, chamada de cascata de lesão secundária, os quais consistem em: rompimento vascular e isquemia,

excitotoxicidade glutamatérgica, estresse celular oxidativo e inflamação, sendo que todos esses culminam com apoptose celular (Eftekharpour *et al.*, 2008).

O rompimento mecânico dos microvasos forma petéquias hemorrágicas e trombose intravascular, as quais, em combinação com o vasoespasmo e o edema local, ocasionam uma hipoperfusão severa e isquemia. Como este fenômeno é primariamente microvascular, a substância cinzenta é a primeira a ser acometida, podendo estender-se para a substância branca nas 4 a 8 horas seguintes, como consequência de uma redução geral do fluxo sanguíneo no local da lesão (Tator e Koyanagi, 1997). Esta hipoperfusão diminui ou bloqueia a propagação dos potenciais de ação ao longo dos axônios, contribuindo para o choque espinhal (McDonald e Sadowsky, 2002).

A isquemia secundária também ocorre pela compressão do tecido medular no estojo ósseo, seja pelo edema global da medula ou sua compressão por fragmento vertebral. Independentemente da causa, a compressão sobre o tecido excede a pressão venosa, a auto-regulação do fluxo sanguíneo cessa, o choque neurogênico se desenvolve e a hipotensão sistêmica exacerba a isquemia. Esta isquemia realizada a partir de toxinas originadas da ruptura de membranas celulares neurais e os deslocamentos eletrolíticos desencadeiam a cascata de lesão secundária (McDonald e Sadowsky 2002).

As células gliais e os vasos sanguíneos danificados secretam radicais livres, os quais consistem em moléculas que possuem elétrons não-pareados, que são altamente reativos a lipídeos, proteínas e DNA. Os radicais livres causam progressiva oxidação dos ácidos graxos contidos na membrana celular, o que é chamado de peroxidação lipídica. O estresse oxidativo também pode desabilitar uma cadeia de enzimas mitocondriais, alterar o DNA e proteínas associadas ao DNA e inibidoras sódio-potássio ATPase. A soma desses fatores induz a subsequente necrose e apoptose de células que não haviam sido inicialmente lesionadas (Kwon *et al.*, 2004).

Em resposta à isquemia e à despolarização da membrana celular, observa-se o aumento na produção de glutamato a níveis altamente tóxicos, chamado de excitotoxicidade. A excitotoxicidade glutamatérgica provoca uma superativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual secreta altas quantidades do íon cálcio. Elevadas concentrações de cálcio no citosol e na mitocôndria acarretam múltiplos

processos cálcio-dependentes que podem interromper o metabolismo celular (Choi, 1992).

A excitotoxicidade acarreta disfunção, não somente dos neurônios, como também das células de sustentação, tais como os oligodendrócitos, as células mielínicas e as glias. A hiperexcitação de NMDA, juntamente com outros receptores de glutamato chamados AMPA (α -amino-3hidroxi-5metil-4isoxazol ácido propiônico) e kainato, ocasionam uma despolarização na membrana celular que culmina no acúmulo tóxico de íon sódio dentro das células mielínicas, glias e oligodendrócitos (Rosenberg *et al.*, 1999). Isso pode explicar porque axônios intactos se tornam desmielinizados e incapazes de conduzir impulsos após o trauma de medula espinhal (McDonald e Sadowsky, 2002).

A inflamação é uma resposta de reparação e defesa universal dos tecidos que sofrem algum tipo de lesão. Na medula espinhal lesada, essa resposta envolve componentes celulares como neutrófilos, macrófagos e células T, bem como, componentes moleculares do tipo citosinas e prostaglandinas. Após a LME, a região lesada é infiltrada rapidamente por neutrófilos, os quais, ao secretar enzimas líticas e citosinas, prejudicam ainda mais o tecido local e promovem o recrutamento de outras células inflamatórias (Popovich *et al.*, 1997).

Quando a microglia local é ativada, os monócitos/macrófagos são recrutados para fagocitar o tecido lesado. Estas e outras células reativas produzem citosinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas e interferom, que mediam a resposta inflamatória e amplificam o dano tecidual (Klusman e Schwab, 1997). Todavia, Bethea (Bethea, 2000) aduz que muitos estudos apontam a inflamação não somente com um efeito neurotóxico, mas também, como fonte de propriedades neuroprotetoras. O principal agente bioquímico dessa discussão é o TNF- α que, pode tanto induzir a expressão de ciclogênase-2 (COX-2), o qual potencializa os efeitos deletérios da inflamação (Resnick *et al.*, 1998), quanto induzir a expressão de outras citosinas, como a interleucina-10 (IL-10), que é considerada como tendo ação antiinflamatória, e pode induzir, inclusive, genes antiapoptóticos (Brewer *et al.*, 1999). Esses conceitos têm reforçado a hipótese de que a fase inflamatória inicial é naturalmente danosa ao tecido nervoso, enquanto que a fase tardia da inflamação possui eventos que parecem ser protetores (Kwon *et al.*, 2004).

Todos os eventos bioquímicos da cascata de lesão secundária culminam em morte celular, seja por necrose ou apoptose. Embora ambas tenham como resultado a morte celular, seus mecanismos fisiopatológicos são distintos. Na necrose, o insulto externo à célula altera os mecanismos homeostáticos, causando um dano na membrana e nas organelas celulares, perda da produção de ATP, edema e eventual rompimento celular. Em contrapartida, na apoptose existe uma participação ativa da célula, com ativação de enzimas chamadas caspases. Estas enzimas afetam proteínas de núcleos e citoesqueleto e provocam o desmantelamento ordenado da célula (Nicholson e Thornberry, 1997). Portanto, a necrose é caracterizada por perda da produção de ATP e falha energética, enquanto a apoptose é ATP dependente e requer a síntese de novas proteínas para ocorrer (Emery *et al.*, 1998).

A apoptose, porém, não acontece apenas durante a lesão secundária, podendo ser observada dias ou semanas após o trauma inicial e em regiões distantes do local de lesão. Isso ocorre em virtude de que uma onda de apoptoses pode varrer, através dos oligodendrócitos, a região medular lesada, afetando seus segmentos (Beattie *et al.*, 2000).

2.1.4 Tratamento

As opções atuais de tratamento para a lesão da medula espinhal (LME) incluem condutas que visam conter a progressão da lesão e promover a manutenção das estruturas não danificadas. Dentre estas, destacam-se o uso de altas doses de succinato sódico de metilprednisolona, intervenções cirúrgicas para estabilizar e descomprimir a medula espinhal, o manejo intensivo da hipotensão arterial e da temperatura corporal e os cuidados de reabilitação. (Baptiste e Fehlings, 2007).

A administração da metilprednisolona, por exemplo, tem sido amplamente estudada em ensaios clínicos controlados e randomizados pelo NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Studies), como um possível agente capaz de agir na inflamação aguda, freando os efeitos deletérios da lesão secundária. Porém até hoje, sua real eficácia ainda não foi comprovada (Bracken *et al.*, 1990; Bracken *et al.*, 1997; Bracken *et al.*, 1998).

Estudos pré-clínicos tem se focado em outras técnicas de tratamento, como a intervenção cirúrgica da LME aguda, tentando avaliar a função e tempo de

descompressão medular, ou em técnicas de neuroproteção, como o uso da tetraciclina semi-sintética de segunda geração derivada da minociclina, que poderia auxiliar na condução axonal com os bloqueadores dos canais de potássio (Baptiste e Fehlings, 2007).

No âmbito da reabilitação visa-se tornar o paciente o mais funcional e independente possível. Após o tratamento para cicatrização da lesão medular inicial a fisioterapia encarrega-se de estimular ao máximo as funções motoras e sensitivas remanescentes. O Paciente será encorajado a contrair sua musculatura através de movimentos articulares, progredindo de movimentação passiva para ativa-assistida - ativa livre – resistida, a Eletroestimulação Funcional (FES) também pode colaborar para reaquisição da contração muscular inicial. A sensibilidade será estimulada através de diferentes texturas, temperaturas e demais informações proprioceptivas sensoriais que serão deslizadas sobre a pele do paciente.

À medida que o quadro sensório motor vai se tornando estável a fisioterapia assume o papel de adaptar o paciente a sua nova condição de vida (paraplegia ou tetraplegia) ensinando o paciente as transferências de posturas em solo e com a cadeira de rodas, a própria locomoção da cadeira e as atividades de vida diária adaptadas. Outras técnicas também podem ser utilizadas para manter a funcionalidade adquirida, como exercícios, hidroterapia, treino ortostático, treino de marcha entre outros.

Enquanto o tratamento efetivo para reverter a LME ainda não é uma realidade, muitos esforços tem sido realizados procurando prevenir as comorbidades do TRM. Como citado anteriormente uma das principais comorbidades da lesão medular é a perda acentuada de massa óssea. Para frear este processo medicamentos e tratamentos de reabilitação têm sido propostos, porém até o momento não se pode afirmar se estes são eficazes.

2.2 Metabolismo ósseo

O cálcio é um dos elementos mais importantes do organismo, sendo que 99% encontram-se estocado no tecido ósseo (Francis *et al.*, 2006). Este elemento desempenha diversas funções fisiológicas as quais, caso não realizadas de forma adequada, podem levar a sérias injúrias ao nosso organismo. Dentre as funções

exercidas pelo cálcio podemos citar a atividade neuromuscular, funções de membrana, secreção hormonal, atividade enzimática, coagulação sanguínea e a mineralização esquelética (Francis *et al.*, 2006) (Bambakidis *et al.*, 2008). Devido a essa última função, o tecido ósseo, apresenta uma grande importância não só estrutural, através do esqueleto, como também uma função metabólica, servindo de reserva mineral que pode ser acessada a qualquer momento para garantir a normocalcemia (concentrações adequadas de cálcio sanguíneo) (Francis *et al.*, 2006), para a correta execução das atividades citadas anteriormente. O metabolismo ósseo é dinâmico e caracterizado por duas fases: a formação óssea e a reabsorção óssea (Sharan *et al.*, 2008). Uma vez formada a estrutura óssea, ela é continuamente renovada e modificada pelo processo conhecido como remodelação óssea. Essas modificações podem chegar a taxas de 2 a 10% da massa esquelética por ano, em indivíduos adultos. Para que haja uma correta fixação da massa óssea, é necessário que a taxa de formação seja idêntica à taxa de reabsorção (Sharan *et al.*, 2008). Quando, independentemente da causa, ocorre uma alteração nessas proporções, ou seja, a taxa de formação torna-se inferior à taxa de reabsorção, ocorre em um primeiro momento a instalação de uma fraqueza óssea, com diminuição da massa óssea e, em seguida, osteopenia. Dependendo da duração desta alteração (diferença entre taxas de formação/reabsorção) é possível que seja instalado um quadro de osteoporose (Sharan *et al.*, 2008).

Sendo o cálcio um elemento de fundamental importância para o organismo, existe a necessidade de um sistema sensível às pequenas alterações na sua concentração sanguínea para garantir sua homeostasia, o que possibilita o desempenho de todas as ações fisiológicas citadas anteriormente. Este controle se dá, em maior parte, pela ação de hormônios calcitropicos como vitamina D e, principalmente, o hormônio paratireoideo (PTH) (Suzuki *et al.*, 2008).

As glândulas paratireoides são as responsáveis pela síntese desse hormônio, estas, em geral, são encontradas na região anterior à tireoide e, normalmente, em número de quatro. Esse hormônio é de constituição proteica, formado por 84 aminoácidos em sua forma final (Gracitelli M *et al.*, 2002) (Bracco O *et al.*, 2003) sendo que sua fração ativa corresponde à sequência 1-34 de aminoácidos (Bracco O *et al.*, 2003). Uma vez sintetizado pelas paratireoides, este hormônio é armazenado em vesículas de secreção onde pode sofrer metabolização intracelular, fazendo com que

apenas os fragmentos com terminação carboxi-terminais sejam liberados para a circulação juntamente com a forma ativa (Gracitelli M *et al.*, 2002).

As glândulas paratireoides, através do PTH, são as principais reguladoras do metabolismo ósseo devido à alta concentração de receptores específicos para cálcio em sua membrana. Estes receptores fazem com que haja um equilíbrio inversamente proporcional entre o nível plasmático de cálcio e PTH na ausência de patologias (Sharan *et al.*, 2008) (Carrillo N *et al.*, 2009), ou fatores interferentes como contaminação por alumínio, uso de corticoides, estrogênio e algumas citocinas pró-inflamatórias (Carrillo N *et al.*, 2009).

A forma ativa do PTH, citada anteriormente, atua de diversas formas no organismo, exercendo diferentes estímulos em sítios distintos (Sharan *et al.*, 2008) (Gracitelli M *et al.*, 2002). A partir do momento em que o PTH é sintetizado e secretado na circulação ele atua de maneiras a fazer com que o cálcio sanguíneo aumente. Para isso, a ação do PTH é intensamente direcionada para o maior reservatório deste elemento no organismo, o tecido ósseo, e os rins. De forma indireta o PTH atua sobre o intestino aumentando a absorção do cálcio proveniente da alimentação (Suzuki *et al.*, 2008). Bracco *et al.* (Bracco O *et al.*, 2003) relatam que o processo de ação do PTH se dá através do aumento da excreção de fósforo com maior absorção renal de cálcio, enquanto estimula a conversão da 25-hidroxicoлекаlcefiferol (25(OH)vitaminaD) ou vitamina D, na sua forma mais ativa, a 1,25-dehidrocoлекаlcefiferol (1,25(OH)₂), produzindo assim esse aumento na absorção de cálcio no intestino. O processo no tecido ósseo ocorre através do estímulo e secreção de fatores que potencializam a ação de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea (Bracco O *et al.*, 2003).

Como dito anteriormente, outra importante forma de controle do metabolismo ósseo é a vitamina D, através, principalmente, da sua forma mais ativa, a 1,25-dehidrocoлекаlcefiferol (Carrillo N *et al.*, 2009) (Francis *et al.*, 2006). A vitamina D possui interessante papel no controle desse metabolismo ósseo (Francis *et al.*, 2006) por atuar na própria glândula paratireoide, através de seus receptores específicos para vitamina D (VDR) (Carrillo N *et al.*, 2009) e desempenhar um papel importante na função muscular (Francis *et al.*, 2006). A maior fonte de vitamina D é a produção cutânea, conseguida com a irradiação solar. Estudos sugerem que em regiões de latitudes temperadas o hábito de tomar sol seja frequente, com exposição das mãos, braços e

face, sem o uso de protetor solar ou outra barreira física, por 5-10min, 2 ou 3 vezes por semana (Francis et al., 2006), para manter os níveis adequados de vitamina D.

Com a exposição da pele aos raios ultravioleta (UV), inicia-se a formação do colecalciferol (VIT D3). Esse, por sua vez, é convertido em 25-dehidroxicolecalciferol no fígado e então à 1,25-dihidroxicolecalciferol nos rins (Of J et al., 2006).

2.3 Metabolismo ósseo na Lesão de Medula Espinhal

O conhecimento acerca das consequências provenientes da longa imobilização é bem relatado na literatura. Bauman et al (Bauman et al., 2009) citam um artigo de 1948 de Albright e Reifenstein, onde os autores dissertam a respeito disso, afirmando que essa perda óssea é ocasionada pela diminuição do “stress” e tensão muscular. A lesão medular e, conseqüentemente, a imobilização ocasionada por esse dano, está intimamente ligada com rápida perda da força muscular e, em pouco tempo, com a posterior perda óssea (Bauman et al., 2009).

Uma das principais complicações em indivíduos com LME é a osteoporose (De Bruin et al., 2005) e, por esse motivo, a associação destas patologias tem sido abordada em diversos estudos (De Bruin et al., 2005) (Bauman et al., 2010). É importante ressaltar que o padrão de perda óssea observada em indivíduos com lesão medular é diferente daqueles observados em pessoas que adquiriram essa perda decorrente de outras etiologias, como doenças endócrinas, idade avançada, fatores nutricionais ou através de fármacos (Jiang et al., 2006). Contudo, mesmo com inúmeros estudos realizados a respeito da perda mineral óssea observada nos pacientes de LME, a correta etiologia para esta situação continua desconhecida (Frotzler et al., 2008).

Dentre os fatores contribuintes para instalação da acelerada perda da massa óssea podemos citar as deficiências hormonais (Vaziri et al., 1994), lesões induzidas por alterações da circulação sanguínea e falta de cargas mecânicas sobre os ossos dos membros paralisados (Frotzler et al., 2008) (Kwon et al., 2004). Desse modo, a lesão medular é fortemente associada a uma atrofia muscular e óssea, podendo ser ainda mais pronunciada em pessoas com um alto grau de paralisia (Jones et al., 1998) (Wilmet et al., 1995).

Garland e cols (Garland *et al.*, 2008) citam estudos seus anteriores nos quais, utilizam uma distribuição geral das fases de perda óssea em pessoas com lesão medular. Segundo suas pesquisas essa perda óssea ocorre de maneiras diferentes conforme o tempo de injúria sendo dividida em 3 fases: a primeira, é a fase aguda ou “resposta à injúria”, esta ocorre nos primeiros 3 ou 4 meses ou imediatamente após a injúria com diminuição acentuada da densidade mineral óssea (DMO), apresentando diminuição a uma taxa de 1% por semana na DMO do joelho. Nesta mesma fase estes autores ainda evidenciam, a ocorrência de uma diminuição na massa óssea total na pelve, região do calcâneo e em toda extremidade inferior, a uma taxa de 2% por semana. A fase seguinte é denominada de fase subaguda ou “fase de adaptação e ajustes”, a qual pode durar aproximadamente 1 ano (Garland *et al.*, 2008). A DMO no joelho perdida nessa fase é de aproximadamente 1% por mês, equanto a perda acelerada persiste na região calcânea e toda extremidade inferior (Garland *et al.*, 2008) (Chow *et al.*, 1996). A última fase citada pelo autor é a crônica que por apresentar-se em uma população bastante reduzida torna-se difícil estabelecer taxas de diminuição na DMO (Garland *et al.*, 2008).

De um modo geral, é sabido que a diminuição ou a restrição de movimento, imposta em variados graus, nos indivíduos com lesão medular, aumenta a atividade de reabsorção óssea pelos osteoclastos (Garland *et al.*, 1992), fazendo com que haja a instalação inicialmente de uma fragilidade e posteriormente, tornando os óssos mais suscetíveis a fraturas.

O sistema musculoesquelético paralisado possui um distinto grau de plasticidade após uma lesão na medula espinal. A redução de estímulos contráteis na musculatura ocasiona atrofia e um fenótipo muscular extremamente suscetível à fadiga, os quais também são decorrentes de inúmeras mudanças de ordem histoquímica e enzimática metabólica. As perdas de influência gravitacional e de tração muscular são fatores críticos para a redução da DMO, favorecendo a osteoporose neurogênica nos membros paralisados. Como resultado da paralisia, o sistema musculoesquelético dos indivíduos com LME entra em um período de “caos metabólico,” definido como um estado metabólico extremo acionado pela perda de “stress” fisiológico no tecido. A rápida atrofia dos músculos paralisados aumenta a degradação de proteínas e substratos no sistema circulatório que acarreta uma intensificação nas demandas renais (Dudley-Javoroski e Shields, 2010).

Atualmente, como prova da importância que a tração mecânica exerce sobre o metabolismo ósseo, diversos estudos evidenciam que a prática de exercícios, ao proporcionar uma melhora muscular, pode beneficiar o metabolismo ósseo, pois isso faz com que haja, através do fortalecimento muscular, um maior “stress” mecânico sobre o tecido ósseo a que está inserido, aumentando assim, o estímulo de formação óssea, como citado no artigo de Carvalho et al (De Carvalho *et al.*, 2006).

A osteoporose sublesional predispõe indivíduos com LME a um alto risco de fraturas de baixo impacto. Fraturas em pessoas com LME têm sido observadas durante movimentos simples, como transferências do leito para a cadeira de rodas, e até mesmo, no momento de virar no próprio leito. A severa perda óssea e a atrofia muscular que ocorrem depois da LME podem ser influenciadas por fatores como tempo após a lesão e gravidade da mesma (lesão completa ou incompleta). Outros fatores que também já foram associados com a perda de MO em sujeitos com LME são um baixo Índice de Massa Corporal (IMC), sendo em contrapartida, o seu alto índice fator de proteção para perda óssea. Além da idade avançada, e do sexo feminino, fatores de risco para perda de MO também já conhecidos na população geral (Garland *et al.*, 2010).

Um grande número de intervenções incluindo treinamento ortostático, ciclismo com estimulação elétrica, treino resistido e exercícios de marcha, tem sido estudados com a intenção de reduzir a perda óssea e/ou aumentar a massa óssea e muscular nesses indivíduos (Giangregorio e McCartney, 2006). Exercícios com estimulação elétrica demonstraram, segundo Giangregorio e McCartney (Giangregorio e McCartney, 2006) aumentar a massa óssea e/ou prevenir a atrofia, entretanto, estudos investigando esses efeitos nos ossos não demonstram resultados consistentes. Limitações metodológicas nessas pesquisas impossibilitam a confirmação da utilidade dos exercícios na melhora óssea. Segundo esses autores impacto do treino ortostático ou dos exercícios de marcha nos músculos e ossos ainda não está bem estabelecido (Giangregorio and McCartney 2006).

Grande parte dos estudos apresentados até aqui e outros encontrados na literatura, buscam verificar essas alterações através de parâmetros laboratoriais e exames de imagem. Atualmente estudos como o de Oleson *et al* (Oleson *et al.*, 2010) conferem à vitamina D, ou melhor, a diminuta presença desta no organismo, uma grande importância para o surgimento da osteoporose. Pesquisas envolvendo

marcadores específicos do metabolismo ósseo surgem a fim de auxiliar na melhor compreensão de como se dá o controle metabólico nesses indivíduos com condição peculiar.

Alguns estudos mostram as diferentes concentrações de alguns desses marcadores durante a evolução da injúria (Garland *et al.*, 2008). Na fase aguda, momento em que o organismo tenta assimilar a lesão, é onde ocorre a maior atividade reabsortiva (De Carvalho *et al.*, 2006), levando, portanto, a acentuada elevação dos marcadores de reabsorção óssea no soro e urina (Garland *et al.*, 2008). Essa atividade dos osteoclastos pode ser observada através da hipercalcúria e outros marcadores não específicos que necessitam maiores estudos para uma adequada interpretação, como a hidroxiprolina ou ainda, através de outros marcadores diretos como a deoxipiridolina, piridolina e N-telopeptídeo que tornam-se elevados após a injúria tendo seu pico em aproximadamente 24 semanas após (Garland *et al.*, 2008). Seguindo o desenvolvimento cronológico da lesão medular, na fase subaguda os marcadores de reabsorção óssea estão retornando aos valores normais, juntamente com os valores de PTH que pode ter se elevado durante a primeira fase. As tentativas de verificação da atividade de formação óssea, através de marcadores da atividade osteoblástica, não se mostraram satisfatórias, pois muitas vezes, apresentavam redução e aumento da atividade nessas duas primeiras fases, segundo o que é mostrado na literatura (Garland *et al.*, 2008).

A utilização da vitamina D no auxílio da compreensão do metabolismo ósseo tem se mostrado bastante interessante, entretanto, a escassez de estudos padronizados que utilizem uma população homogênea e com o período de coleta de amostra semelhante tem dificultado essa ação. Oleson et al (Oleson *et al.*, 2010) retratam justamente essas questões acerca da dificuldade da obtenção de boas análises de vitamina D. Segundo este artigo, a primeira dificuldade é quanto ao valor de referência adotado para uma correta interpretação clínica e, por esse motivo, eles adotaram para a realização do seu estudo valores de vitamina D de 32 ng/mL como subterapêutico, 20 ng/mL insuficientes e abaixo de 12 ng/mL deficientes.

De uma forma geral, podemos considerar o que Jiang et al (Jiang *et al.*, 2006) relataram em sua revisão. Percebendo que o $1,25(\text{OH})_2$ é formado a partir da estimulação do PTH sobre a hidroxilação renal de $25(\text{OH})\text{vitaminaD}$, os níveis séricos dessa substância estarão diminuídos, decorrente da supressão do PTH pelo cálcio

aumentado, proveniente do aumento reabsortivo. Logo, o eixo PTH-VitD, importantes na manutenção desse sistema sofre alterações com o início da injúria.

2.4 Justificativa

Conforme relata a literatura prévia o trauma raquimedular possui uma alta incidência, atingindo normalmente a população jovem, e podendo ocasionar sequelas físicas variadas incluindo a paraplegia ou tetraplegia, as quais limitam a capacidade funcional do indivíduo tornando-o usuário de cadeira de rodas. Até o presente momento não há tratamento efetivo que possa reverter o quadro clínico devolvendo ao indivíduo sua funcionalidade, entretanto, devido ao avanço das tecnologias e a exemplo da população geral a expectativa de vida destes indivíduos cresce a cada ano.

O aumento da expectativa de vida dos pacientes com lesão raquimedular traumática acaba por propiciar a ocorrência das demais comorbidades envolvidas com o trauma medular. Uma das comorbidades conhecidas do TRM são as mudanças na massa óssea decorrentes do desuso dos membros após adoção da cadeira de rodas pela perda da deambulação.

Com a evolução do quadro ao longo dos anos a fraqueza óssea inicial pode dar lugar a osteopenia, e posteriormente, a uma possível osteoporose, as quais aumentam o risco de fraturas nesta população. Por si só a lesão medular traumática já causa limitação física e elevado aumento de custos em saúde para o governo e a sociedade, porém, com a associação desta a uma fratura óssea decorrente da perda de massa óssea, este custo é incrementado e a capacidade funcional dos indivíduos também pode diminuir.

Desta forma, o conhecimento a respeito dos fatores potenciais para aumentar a massa óssea ou prevenir sua perda torna-se fundamental para reduzir os gastos com fraturas e maximizar a qualidade de vida das pessoas com lesão medular por trauma, porém os estudos a respeito destes fatores ainda são inconclusivos.

Com isso, o presente estudo pretende caracterizar a densidade óssea em indivíduos masculinos com lesão medular e a sua relação com diferentes fatores que podem influenciar na sua perda.

2.5 Hipóteses

1. Indivíduos masculinos com lesão medular espinhal têm baixa densidade mineral óssea de corpo total, coluna lombar e fêmur proximal.

2. Indivíduos masculinos com lesão medular espinhal têm níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D e PTH alterados que justificam sua baixa densidade mineral óssea.

3. Fatores relacionados à lesão medular, aos hábitos de vida e aos tratamentos de fisioterapia realizados estão associados com baixa densidade mineral óssea em indivíduos masculinos com lesão medular espinhal.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar a massa óssea de corpo total, coluna lombar e fêmur proximal, níveis séricos de PTH e 25-hidroxi-vitamina D e relacioná-los com diferentes fatores de risco ou proteção para baixa massa óssea em homens com lesão medular,

3.2 Objetivos específicos

Em indivíduos com lesão medular espinhal por traumatismo:

1. Caracterizar a densidade mineral óssea de corpo total, coluna lombar e fêmur proximal;
2. Caracterizar os níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D, Paratormônio, Cálcio Total, Ureia e Creatinina.
3. Verificar a eventual relação entre a densidade mineral óssea do corpo total, coluna lombar e fêmur proximal com fatores relacionados à lesão medular, aos hábitos de vida e aos tratamentos de fisioterapia realizados.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Este estudo é do tipo transversal controlado. Os colaboradores da pesquisa foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e a partir de então, estes foram agrupados em dois grupos, caso e controle, de acordo com a sua massa óssea. Sendo o grupo caso composto pelos indivíduos com LMET com baixa massa óssea (BMO) e o grupo controle pelos indivíduos LMET com massa óssea (MO) dentro da normalidade.

4.2 Estratégia de ação

Após elaboração do projeto de pesquisa o mesmo foi submetido e aprovado pelos Comitês Científico e, posteriormente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, sob número 11/05716.

A coleta de dados foi realizada em 4 Instituições de reabilitação, além disso, a pesquisa contou com divulgação em 2 jornais de grande circulação, 1 site e em redes sociais. Para que o indivíduo pudesse participar como voluntário da pesquisa, era necessário que o mesmo preenchesse os critérios de inclusão estabelecidos pelo pesquisador, bem como, assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após explanação detalhada do estudo. Este Termo pode ser analisado na íntegra no apêndice 2.

Após a assinatura do TCLE era aplicado com cada participante um questionário elaborado pelos pesquisadores (Apêndice 1), para caracterização dos pesquisados, assim como, coleta de variáveis de interesse, as quais foram, posteriormente, correlacionadas com a DMO entre os grupos analisados. Os participantes foram submetidos à punção venosa para coleta de material sanguíneo, do qual, foi realizada a dosagem do Paratormônio (PTH), 25-hidroxivitamina D, Cálcio total, Ureia e Creatinina. Todas as amostras sanguíneas colhidas foram separadas e congeladas a -80°C para posterior análise.

Por fim, os participantes foram convidados a comparecer ao Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS para realizar exame de densitometria óssea. A partir dos dados coletados, foi iniciado o processo de interpretação dos mesmos para elaboração da tese e do artigo científico.

4. 3 Instrumentos:

4. 3. 1 Questionário dos potenciais fatores ligados a perda de massa óssea

O questionário estruturado pelos autores da pesquisa, o qual consta no Apêndice 1, foi elaborado com intuito de caracterizar a amostra e aferir as variáveis de interesse, nas quais, estão contidos os fatores potencialmente de risco para BMO nas pessoas com LMET. Este instrumento foi aplicado em forma de entrevista com cada participante. Procedemos desta forma, a fim de evitar possíveis erros de interpretação. As entrevistas foram realizadas pelos próprios autores da pesquisa.

Os dados colhidos referentes à caracterização da amostra foram: nome, idade, data de nascimento, peso e altura (referidos). Sobre a lesão medular os colaboradores foram questionados quanto ao tempo de lesão (há quanto tempo haviam sofrido a lesão medular), tipo de lesão (completa ou incompleta), nível de lesão (do Cervical ao lombar) e causa da mesma.

Quanto aos fatores socioeconômicos a renda dos entrevistados foi classificada de acordo com o número de salários mínimos (SM) recebidos, da seguinte forma: de 1 a 4 SM, de 5 a 6 SM, de 7 a 10 SM e mais de 10 salários mínimos. Já o nível de escolaridade foi classificado em: 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, 3º grau incompleto ou 3º grau completo/pós-graduação. Os indivíduos também foram questionados quanto a sua profissão atual ou prévia à LMET.

Também foram colhidos dados referentes à saúde dos pesquisados, como utilização ou não de medicamentos, quais medicamentos são utilizados, a sua frequência e tempo de uso. O tempo de exposição solar diária foi classificado em: menos de 1 hora, de 1 a 2 horas ou maior de 2 horas por dia. Foi averiguado se os sujeitos utilizavam ou não protetor solar, se sim, qual o seu fator de proteção, o horário de aplicação do mesmo e se realizava ou não reaplicação do fator. Ainda sobre a

saúde foi questionada a autopercepção da mesma, através da pergunta: Como o senhor percebe a sua saúde? Podendo esta ser classificada em: muito ruim, ruim, boa, muito boa ou ótima. Além disso, os sujeitos foram arguídos quanto à ocorrência prévia ou não de fraturas ósseas (a exceção de fraturas ocasionadas pelo trauma no momento da lesão medular). Neste quesito questionamos também quais ossos haviam sofrido fraturas e há quanto tempo as fraturas haviam acontecido. Para critérios de exclusão ou não os indivíduos foram questionados sobre apresentar alguma doença progressiva como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, doença renal, tireoidiana ou outra.

Em relação aos hábitos de vida os colaboradores responderam se eram ou não, ou ainda, se já se consideraram fumantes. Se sim, informavam quantos maços de cigarro costumavam consumir por semana, e por quanto tempo eram ou haviam sido fumantes. Da mesma forma, foi questionado se os entrevistados faziam ou já tinham feito uso frequente de bebidas alcoólicas, se sim, por quanto tempo possuíam este hábito, qual a frequência do consumo e qual bebida costumavam beber com frequência.

A prática de exercício físico regular prévio ou atual (momento da entrevista) também foi averiguada. Cada participante respondeu se praticava ou já havia praticado algum tipo exercício regular (exercício praticado por mais de 6 meses). Se sim, o indivíduo informava qual exercício já havia praticado, por quanto tempo tinha realizado esta prática e qual a frequência da mesma. Todas as questões referentes aos hábitos de vida foram consideradas durante toda a vida dos colaboradores, tanto antes quanto após ter sofrido a LMET.

Por último, os pesquisados informavam sobre todos os tratamentos de fisioterapia que já haviam realizado após a LMET. Em primeiro lugar os indivíduos informavam se já haviam ou não realizado fisioterapia em função da lesão medular. Se sim, relatavam por quanto tempo e qual era a frequência do tratamento (horas por semana). Os sujeitos que relatavam já ter realizado fisioterapia também informavam sobre a realização de técnicas, usualmente, empregadas no tratamento fisioterapêutico de pessoas com TRM, como: realização de treino ortostático, de treino de marcha, utilização de cicloergômetro, de estimulação neuromuscular elétrica (FES ou NEMS), hidroterapia ou algum outro recurso não questionado. Para todos estes pontos os praticantes deviam responder por quanto tempo tinham realizado a técnica, qual a

frequência (horas por semana) e se relatassem realizar outro recurso deveriam informar qual.

4.4 Amostragem:

Como citado anteriormente, para seleção da amostra foram contatadas as Associações ou Centros de Reabilitação de Porto Alegre e região metropolitana, sendo elas a Associação dos Lesados Medulares do Rio Grande do Sul (LEME) com sede em Novo Hamburgo, a Associação Canoense de Deficientes Físicos (ACADEF) com sede em Canoas, o Centro de Reabilitação de Porto Alegre (CEREPAL) e a Associação dos Amigos da Criança Deficiente (AADC), estes últimos com sede em Porto Alegre. Todos os pacientes com TRM cadastrados nas instituições foram convidados a participar da pesquisa. Houve também divulgação da pesquisa no site da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), em dois jornais de grande circulação no estado e ainda nas redes sociais. A divulgação em mídia ocorreu apenas após aprovação de texto pelo Comitê de Ética em pesquisa da PUCRS.

Nas Associações e Centros de Reabilitação os pacientes foram convidados a participar da pesquisa através de visitas aos locais ou por meio de ligação telefônica. Os pacientes que se interessavam em participar foram agendados para entrevista e coleta de sangue nas próprias instituições para facilitar seu acesso. Já os pacientes advindos da divulgação por mídia impressa fizeram contato por e-mail, e foram agendados para realizar as entrevistas, a coleta de sangue e exame no HLS. Todos os exames de densitometria óssea foram realizados no HSL.

Foram realizadas no máximo três tentativas de contactar os pacientes por meio telefônico, quando estes não respondiam aos três chamados eram considerados perda. Assim, foram incluídos no estudo 78 pessoas, porém nem todos estes completaram as três etapas da pesquisa (entrevista, coleta de sangue e exame de densitometria óssea), 63 pacientes realizaram coleta de sangue para Vitamina D, 60 para os demais parâmetros bioquímicos e densitometria óssea. Entretanto, entre os 60 pacientes que realizaram a densitometria 3 tiveram de ser excluídos por aprasetares problemas no posicionamento na hora do exame.

Desta forma, o total de pacientes que completaram a pesquisa em todas as suas fases foram 57. As perdas de pacientes se deram em maior parte, pela dificuldade de

transporte dos colaboradores para o HSL, onde os exames foram realizados, por desistência dos mesmos, ou ainda, por não conseguirmos contato telefônico para agendar os exames após as três tentativas.

Para correlacionar as variáveis de interesse os 57 pacientes que possuíam todos os dados completos foram agrupados em dois grupos de acordo com a sua massa óssea. O grupo caso, ou grupo com baixa massa óssea (BMO), foi composto pelos pacientes que apresentaram Z-score $\leq -2,0$ em um ou mais sítios de interesse da densitometria (coluna lombar, fêmur ou corpo total), enquanto o grupo controle foi composto pelos pacientes que apresentavam Z-score $> -2,0$ em todos os sítios de interesse citados.

4. 4. 1 Critérios de inclusão

- Homens com idade igual ou superior a 18 anos com paraplegia ou tetraplegia por lesão medular traumática.

4. 4. 2 Critérios de exclusão

- Impedimento cognitivo que dificulte responder adequadamente aos questionários aplicados;
- Uso de fármacos que possam ter influência no metabolismo ósseo;
- Patologias ou condições que possam interferir no metabolismo ósseo.
- Próteses ou alterações anatômicas bilaterais.

4. 5 Avaliação laboratorial

Em todos os indivíduos foram realizadas as dosagens de paratormônio (PTHi), vitamina D (Vit D), cálcio total (Ca), uréia (Ure) e creatinina (Cre).

Após a coleta sanguínea o material foi disposto nos tubos coletores específicos para a obtenção de soro ou plasma, conforme padronizado pelo laboratório que efetuou as dosagens. Para otimizar o processo de dosagens, estas foram centrifugadas,

separadas e, em seguida, armazenadas em freezer à -80°C para que as dosagens fossem sequenciais.

4. 5. 1 Dosagem de PTHi

As dosagens de paratormônio foram realizadas através da técnica de eletroquimioluminescência da Roche[®]. Essa técnica foi desenvolvida no início da década de 90 para minimizar as limitações das demais técnicas existentes. O conjunto diagnóstico fornecido pela Roche[®] é um ensaio eletroquimioluminescente (ECLIA) baseado no equipamento automatizado Elecsys 2010. Este emprega como anticorpo de captura um monoclonal amino-terminal específico biotinilado, e o anticorpo de revelação é outro monoclonal marcado com rutênio. O processo de separação emprega partículas magnéticas recobertas com estreptavidina. O tempo de incubação é de 18 minutos, a sensibilidade analítica é de 1,2ng/L e os valores de referência aceitos são entre 15 e 65ng/L. A especificidade do anticorpo amino-terminal específico é dirigida contra o segmento 26-32 da molécula, e sua reatividade cruzada com a sequência de PTH (7-84) é de 100% (Vieira *et al.*, 2004).

4. 5. 2 Dosagem de cálcio total, creatinina, ureia

As dosagens bioquímicas foram realizadas em Vitros[®]950 Johnson & Johnson. Ao contrário das dosagens realizadas empregando a química tradicional, com reagentes e soluções líquidas as dosagens realizadas em nosso estudo com esse método foram realizadas através de química seca.

A dosagem do cálcio total utilizando os slides de química seca empregados nesse método ocorre pela passagem da amostra através das múltiplas camadas desse slide. O cálcio fixo é dissociado das proteínas ligantes, penetrando na camada de reagente subjacente. Uma vez nesse local o cálcio forma um complexo com o corante Arsenazo III, induzindo um desvio do máximo de absorção. Posteriormente à incubação, a densidade do reflexo do complexo corante é mensurada por espectrofotometria, onde a quantidade do complexo corante é proporcional à concentração de cálcio na amostra. Para esta análise foi adotada o valor de referência entre 8,4 – 10,2 mg/dL (Jj.) (Labtest, 2011).

A dosagem de creatinina ocorre após a amostra do indivíduo atingir a camada reagente do slide. Quando a creatinina contida na amostra alcança essa camada ocorre um processo de hidrólise, sendo transformada em creatina. A creatinina é convertida em sarcosina e uréia pela creatina amínohidrolase. Essa substância, a sarcosina, na presença da oxidase de sarcosina, é oxidada dando origem à glicina, formaldeído e peróxido de hidrogênio. Por último, o corante leuco é oxidado pelo peróxido de hidrogênio sob incubação no slide. Durante a fase reacional inicial, a creatina endógena na amostra é oxidada. A alteração final na densidade do reflexo é medida em 2 pontos com tempos distintos. A diferença de densidade do reflexo é proporcional à concentração de creatinina na amostra. Para esta análise foi adotada o valor de referência entre 0,65 – 1,25 mg/dL (Jj.) (LabTest 2011).

A mensuração da uréia ocorre quando a água e os componentes não protéicos migram para a camada de reagente subjacente, onde a reação da urease produz amônia. A membrana semi-permeável permite que apenas a amônia permeie para a camada formadora de cor, onde reage com o indicador para dar origem ao corante. A densidade do reflexo do corante medida é proporcional à concentração de uréia presente na amostra. Para esta análise foi adotada o valor de referência entre 19 – 43 mg/dL (Jj.) (LabTest 2011).

4. 5. 3 Vitamina D

A dosagem da vitamina D ocorreu no laboratório de Toxicologia da Universidade Feevale por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), seguindo protocolo validado em estudo de Kich et al (Kich; *et al.*, 2012).

Após desproteinização de 500 µL de plasma (Holick *et al.*, 2011) com etanol, o metabólito foi isolado da matriz através de extração em fase sólida (EFS). A EFS foi realizada em cartuchos octilsílica, contendo 500 mg de fase estacionária. Neste procedimento, os cartuchos de extração foram condicionados com metanol e água, lavados com água ultrapura e uma mistura de metanol e água, sendo posteriormente finalmente eluídos com metanol, o qual foi evaporado até a secura. O extrato seco foi retomado com uma solução metanólica do padrão interno (dodecanofenona). A solução resultante foi injetada em uma coluna Lichrospher® C18 (Merck) com 250 x 4,0 mm

(d.p. 5 μm), a qual foi mantida a 52°C. A eluição foi realizada com fase móvel constituída de acetonitrila e água ultra-purificada (77:23, v/v), com vazão de 1,2 mL min⁻¹ e monitoramento cromatográfico em 264 nm. Nestas condições o tempo total de análise cromatográfica foi de 20min, com eluição da 25-hidroxi-vitamina D3 em 7,6 min e da dodecanofenona em 15,1 min. O método é linear entre 5 ng mL⁻¹ e 100 ng mL⁻¹. A cada lote de 12 amostras clínicas foram processados controles comerciais fornecidos pela Chromsystems (Munich, Alemanha) para garantir a qualidade do resultado obtido.

Os valores de referência adotados para essa análise são os mesmos preconizados pela Sociedade americana de Endocrinologia Clínica, publicado em 2011 (Holick *et al.*, 2011).

As soluções calibradoras foram preparadas através da diluição de 100 μL das soluções de trabalho de 25(OH)D3 e 25(OH)D2 com 900 μL da solução de albumina 5%, resultando em calibradores nas concentrações 100, 50, 25, 10 e 5 ng/mL. Para a construção da curva de calibração foi utilizada a média de 5 determinações de cada calibrador. A curva de calibração foi construída através do estabelecimento da correlação entre a razão das áreas dos picos referentes a 25(OH)D3 e a área do padrão interno através de regressão linear ponderada, com fator ponderal 1/x. A curva foi avaliada com base no coeficiente de determinação (r^2). Curvas de calibração diárias usando as mesmas concentrações (medidas únicas por concentração) foram analisadas em cada lote de amostras de validação e autênticas).

A precisão e exatidão do método foram avaliadas através de análises de amostras calibradoras contendo 25(OH)D3 e 25(OH)D2 nas concentrações de 160 (controle de qualidade alto, CQA), 80 (controle de qualidade médio, CQM) e 15 ng/mL (controle de qualidade baixo, CQB). As análises foram realizadas em triplicata e repetidas em 5 dias diferentes. As precisões intra-ensaios e inter-ensaios foram calculadas pela análise de variância (ANOVA) usando "dia" como viável agrupadora e foram expressas como coeficiente de variação percentual (CV%). A exatidão foi calculada através da percentagem dos valores encontrados em relação aos valores nominais de concentração. O critério de aceitação para exatidão foram valores $\pm 15\%$ do valor nominal e para a precisão foi um CV% máximo de 15%.

Uma amostra controle na concentração do menor calibrador (10 ng/mL) foi incluída nos experimentos de precisão e exatidão, sendo processada em triplicata em três dias diferentes (controle de qualidade no limite de quantificação, CQLQ). O critério de aceitação para o limite de quantificação nesta concentração foi uma exatidão $\pm 20\%$ do valor nominal e um CV máximo de 20%.

A eficiência da extração foi determinada comparando a área dos picos obtidos na análise das amostras de controle de qualidade baixo e médio nos experimentos de precisão e exatidão com aquelas obtidas em soluções metanólicas em concentrações correspondentes a recuperação completa, medidas em triplicata em três dias diferentes. A eficiência da extração foi expressa com porcentagem da quantidade existente na solução que referência que foi recuperada pelo procedimento de extração.

Com exceção da dosagem da vitamina D, todas as análises foram realizadas em laboratórios comerciais credenciados ao Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), para que haja garantia na qualidade dos resultados.

4.6 Análise da densidade mineral óssea

Para essa análise foi utilizado o equipamento de densitometria da marca Hologic WI que tem como técnica a *Dual energy x-ray Absorptiometry (DXA)*. Essa é uma técnica quantitativa que se baseia na atenuação de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raio X com dois níveis de energia. No momento em que o feixe é lançado, este atravessa os diferentes tecidos corporais, sendo lido pelo detector. O programa interpreta os dados conforme a intensidade de energia que chega ao detector liberando picos. Conforme o tamanho desses picos o programa calcula a densidade da amostra, sendo que tecidos moles como gordura, água, músculos e órgãos tendem a reter menos quantidade de energia quando comparados com tecidos ósseos, formando assim uma imagem densitométrica do indivíduo ou da região de interesse (Miller *et al.*, 1996). As regiões que foram analisadas são o Corpo total, a Coluna Lombar total (segmento de L1-L4), vértebras lombares individualmente (L1, L2, L3 e L4) e o Fêmur Proximal (regiões do Fêmur Total, Colo, Trocanter e zona Intertrocantérica).

A classificação em relação à massa óssea pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) é a seguinte: idade inferior a 50 anos - massa óssea dentro do previsto para faixa etária Z-score $>$ de -2,0DP e baixa massa óssea para a faixa

etária de idade inferior a 50 anos Z-score $<$ ou $=$ a $-2,0DP$. Para faixa etária igual ou superior a 50 anos o critério adotado é o T-score, sendo: normal T-score $>$ ou $=$ a $-1,0$, osteopenia entre $-1,0$ e $-2,5$ e osteoporose $>$ ou $=$ a $-2,5DP$ (Blake e Fogelman, 2010).

4.7 Análise estatística

Os dados foram armazenados em um banco específico, desenvolvido em Microsoft Excel[®] e analisados através do pacote estatístico STATA[®] versão 12. Para descrição dos dados foram utilizados percentuais, médias, desvios-padrões, medianas e intervalos interquartis.

A associação dos diferentes fatores de risco ou proteção com a densidade mineral óssea foi analisada a depender do nível de mensuração dos mesmos. Para variáveis dicotômicas foram comparadas médias através do teste t de Student, levando-se em consideração a igualdade de variância, verificada pelo teste de Levene. Para variáveis categóricas politômicas foi utilizada a análise de variância (ANOVA), com teste “Post hoc” de Bonferroni. Para as variáveis quantitativas foi calculado o coeficientes de correlação de Spearman ou de Pearson, para variáveis assimétricas ou simétricas, respectivamente.

Os potenciais fatores de risco ou proteção foram analisados como variáveis dicotômicas para verificar sua associação com a presença ou não de baixa massa óssea através da regressão de Poisson com ajuste de variância robusta, em análises brutas e ajustadas. Como a presença de baixa massa óssea obteve alta prevalência na amostra, escolhemos esta análise estatística, a qual é adequada para desfechos com alta prevalência, como descreveram Barros e Hirakata em estudo anteriormente publicado (Barros e Hirakata, 2003). Variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise bruta foram selecionadas para análise ajustada e controle de fatores de confusão. Razões de prevalência com seus respectivos intervalos de confiança 90% foram calculados. Foram considerados significativos valores com $p \leq 0,10$. Este valor foi considerado para a atual análise que se pressupõe a levantar hipótese de associação estatística, que não necessariamente, necessita de um ponto de corte tão restritivo para descartar a hipótese nula.

Optamos por utilizar um intervalo de confiança maior, bem como um valor de p maior em função do pequeno tamanho amostral obtido. Estudos anteriores descrevem

que em amostras menores, como a nossa, o valor de p tende a ser maior (Gardner e Altman, 1986; Altman e Bland, 1995; Grimes e Schulz, 2002). Estes mesmos autores referem que testar a chance de hipótese nula com o valor de p não é adequado para as pesquisas médicas e deve ser desencorajado, pois em estudos médicos os pesquisadores devem demonstrar a proporção do tamanho da diferença de resultados medidos entre os dois grupos estudados. Isto pode ser realizado com maior precisão usando o Intervalo de Confiança, ao invés de simplesmente indicar a significância estatística ou não (Gardner e Altman, 1986; Grimes e Schulz, 2002).

4. 8 Aspectos éticos

O presente estudo iniciou somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob protocolo de pesquisa registro CEP 11/05716. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2). A pesquisa seguiu as recomendações da resolução 196/96 do CNS.

5 RESULTADOS

Os primeiros dados obtidos foram referentes à caracterização da amostra e estão apresentados na Tabela 1. Pode-se observar que a amostra foi constituída conforme critérios de inclusão por homens com lesão medular por traumatismo, maiores de 18 anos, cuja média de idade foi $34,3 \pm 10,0$ anos, sendo o mais jovem de 18 anos e o mais velho de 58 anos. Quanto ao peso dos participantes, encontramos um peso médio de $71,7 \pm 14,8$ Kg e a altura média de $1,75 \pm 0,08$ m. O índice de massa corporal médio foi de $24,3 \pm 4,07$ kg/m² (n 59).

A causa da lesão medular traumática mais prevalente nesta amostra foi a lesão por acidente de trânsito composta por 26 (41,3%) dos entrevistados, sendo sucedida por Ferimento por Arma de Fogo (FAF) com 25 (39,7%) sujeitos da amostra. Outras causas também encontradas em menor prevalência foram quedas e mergulhos.

A condição física após o trauma medular foi dividida em tetraplegia e paraplegia. A maior parte da amostra, 50 indivíduos (65,8%), possuía paraplegia. Ainda dentro do quesito de sequela medular pós-traumática, foram subdivididos os pacientes com lesão medular completa ou incompleta. Nesta variável, obteve-se uma certa homogeneidade dos grupos, sendo 40 (51,9%) o número de pessoas com lesão incompleta e 37 (48,1%) o número de pessoas com lesão medular completa.

No que se refere ao tempo recorrido após a lesão medular traumática, os pacientes foram agrupados em tempo menor de 5 anos, de 5 a 9 anos e mais de 10 anos passados desde o episódio do trauma medular. Prevaleceu o tempo de lesão inferior a 5 anos com 42 (54,6%) dos colaboradores, seguindo de 5 a 9 anos (n=20/ 25,9%) e, por último, mais de 10 anos (n=15/19,5%).

A condição socioeconômica dos participantes foi verificada através da renda. Constatamos que a maioria da amostra foi composta por pessoas com renda de 1 a 4 salários mínimos (SM), ou seja, 67 (89,3%) dos colaboradores. As pessoas com renda maior de 5 salários mínimos por mês foram apenas 8 (10,7%) sujeitos. Referente ao grau de escolaridade, a maior parte da amostra apresentou baixa escolaridade, e

apenas 14 (18,2%) dos colaboradores possuíam o terceiro grau completo ou estava em curso. Todos os dados descritos acima se encontram ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição da amostra conforme variáveis sócio-demográficas e relacionadas à lesão

Variáveis	Média	Dp	Mínimo; máximo
Total = 78			
Idade (anos)	34,3	10,0	18; 58
Peso (kg)	71,7	14,8	40; 115
Altura (m)	1,75	0,08	1,60; 1,98
IMC (Kg/m²)*	24,3	4,07	
Causa da lesão**	N	%	
FAF	25	39,7	
Acidente de trânsito	26	41,3	
Mergulho	4	6,4	
Quedas	8	12,7	
Condição***			
Paraplégico	50	65,8	
Tetraplégico	26	34,2	
Tipo de lesão			
Completa	37	48,1	
Incompleta	40	51,9	
Tempo de lesão			
Menos de 5 anos	42	54,6	
5 a 9 anos	20	25,9	
10 anos ou mais	15	19,5	
Renda (SM)			
1 a 4	67	89,3	
5 ou mais	8	10,7	
Escolaridade			
1º incompleto	32	41,6	
2º grau incompleto/completo	31	40,3	
3º grau incompleto/completo	14	18,2	

DP: Desvio Padrão, FAF: Ferimento por arma de fogo, SM: salários mínimos, IMC: índice de massa corporal.

* n total de IMC 59 indivíduos

**14 observações desconhecidas

** *1 observação desconhecida

A Tabela 2 apresenta a descrição da amostra conforme hábitos de vida e antecedentes médicos. Como pode ser observado o grupo estudado, em sua maioria, apresentou pouca exposição solar diária, sendo esta de menos de 1 hora por dia (48,1% / n=37), seguida de 1 a 2 horas (n=23 / 29,9%) e mais de 2 horas por dia (n=17 / 22%).

Os participantes também foram arguidos quanto à ocorrência de fratura óssea, tanto prévia quanto após a lesão medular. Neste quesito a amostra demonstrou certa

homogeneidade, pois 43 (55,1%) indivíduos relataram já ter sofrido alguma fratura óssea, enquanto, 35 (44,9%) sujeitos nunca sofreram fraturas ósseas ao longo da vida.

Quanto à prática de exercício regular sua maioria a amostra demonstrou ser praticante de exercício regular por algum período da vida, 50 pessoas (64,2%). Como a maior parte dos entrevistados foi advinda de Centros de Reabilitação, podendo estar cadastrados ou realizando fisioterapia no momento da entrevista, praticamente todos, ou seja, 77 (98,7%) participantes relataram já ter realizado fisioterapia em algum momento da vida, apenas 1 indivíduo relatou nunca ter realizado fisioterapia em função da lesão medular. Todos os dados descritos acima estão ilustrados na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição da amostra conforme Hábitos de vida e antecedentes médicos

Variáveis	N	%
Exposição ao sol		
Menos de 1 hora	37	48,1
1 a 2 horas	23	29,9
Mais de 2 horas	17	22,0
Ocorrência de Fratura Óssea		
Sim	43	55,1
Não	35	44,9
Prática de Exercício Regular		
Sim	50	64,2
Não	28	35,8
Realização de Fisioterapia		
Sim	77	98,7
Não	1	1,2

Para verificar a interferência dos recursos de fisioterapia na DMO dos colaboradores, estes foram arguidos se em algum momento da vida, realizaram alguma das técnicas de intervenção durante o período da fisioterapia ou não. Estes dados de recursos fisioterapêuticos estão ilustrados na Tabela 3. Todas estas variáveis possuem N total de 77 colaboradores, ou seja, todos que relataram já ter realizado Fisioterapia.

Portanto, dos 77 estudados a maior parte já realizou treino ortostático, 66 (84,6%) indivíduos, enquanto que 57 (74%) pessoas nunca realizaram o treino de marcha. Com relação às variáveis de automobilização e estimulação neuromuscular, houve certa homogeneidade na amostra, mas ainda assim prevaleceu a realização de automobilização em 53 dos colaboradores (55,8%) e o não uso de estimulação elétrica

em 45 (58,5%) dos mesmos. Já a variável de hidroterapia obteve maior frequência a sua não realização com 47 (61%) dos entrevistados.

Tabela 3. caracterização das Técnicas de Fisioterapias já realizadas. N total = 77.

Variáveis	N	%
Ortostatismo		
Sim	66	84,6
Não	12	15,4
Treino de Marcha		
Sim	20	26,0
Não	57	74,0
Automobilização (cicloergômetro)		
Sim	43	55,8
Não	34	44,2
Estimulação Elétrica Neuromuscular		
Sim	32	41,5
Não	45	58,5
Hidroterapia		
Sim	30	39,0
Não	47	61,0

Um dos principais objetivos deste estudo foi caracterizar a amostra quanto a sua DMO. Dos 78 indivíduos entrevistados apenas 60 realizaram o exame de Densitometria Óssea. Os 18 pacientes restantes foram considerados perda, pois, não atenderam as chamadas telefônicas após três tentativas, ou não compareceram no hospital para realizar o exame após três tentativas com horário agendado, mesmo já tendo respondido aos questionários da pesquisa. Dentre os 60 incluídos com Densitometria, cinco indivíduos apresentaram problemas na realização do exame, normalmente, devido à dificuldade de posicionamento na mesa de exame, em função de deformidades musculoesqueléticas. Por este motivo o número de pacientes apresentados para as variáveis de Densitometria variam nas diferentes regiões apresentadas. Além disso, outros fatores que se atribuem aos dados faltantes dos pacientes incluídos são a idade menor de 20 anos, quando não há Z-score para idade e ao fato de alguns pacientes possuírem artefatos de metal em vértebras lombares, fazendo com que estas áreas sejam excluídas da análise no momento do exame.

Como a maior parte da amostra é composta por jovens com menos de 50 anos adotou-se como principal referência os valores de Z-score. O Exame foi realizado nos sítios anatômicos do Corpo Total, Coluna Lombar e Fêmur Proximal, entretanto, devido ao fato desta população apresentar maior propensão a fraturas, analisamos também os valores de DXA individuais das vértebras lombares de L1 a L4 e das sub-regiões do fêmur do Colo do, Trocanter e Intertrocantérica.

Na Tabela 4 encontram-se ilustrados os valores médios da amostra para Z-score, T-score e *Bone Mineral Density* (BMD). Pode-se observar que os valores médios obtidos no Corpo Total, coluna e vértebras lombares não entraram na faixa considerada de Baixa Massa Óssea (BMO), todavia os valores de média de corte em Fêmur total e suas sub-regiões configuram BMO geral na amostra. Nas regiões de Fêmur total e zona intertrocantérica do fêmur foram encontradas médias de Z-score de -2.1 DP. As outras duas regiões femorais (Colo e Trocanter) não apresentaram Z-scores de BMO (-1,4 e -1.6 dp, respectivamente). Em relação ao referencial de T-score todos os valores médios de Fêmur e suas sub-regiões configuram BMO.

Tabela 4. Valores de Z e T-score e da Densidade Mineral Óssea nos diferentes sítios anatômicos.

Variável	Z-SCORE		T-SCORE		BMD	
	Média	N	Média	N	Média	N
Corpo Total	-0,9	56	-0.88	54	1.12	56
Coluna Total	-0,3	58	-0.46	56	1.04	58
L1	-0,6	48	-0.72	47	1.00	49
L2	-0,4	49	-0.47	48	1.04	50
L3	-0,4	50	-0.46	49	1.05	51
L4	-0,6	50	-0.71	49	1.01	51
Fêmur Total	-2,1	56	-2.16	54	0.70	56
Colo de fêmur	-1,4	49	-1.80	47	0.68	49
Trocanter	-1,6	47	-1.75	47	0.55	49
Intertrocantérica	-2,1	48	-2.18	47	0.80	49

A fim de verificar a prevalência de sujeitos com BMO na amostra estudada para as regiões de referência em Osteoporose (Corpo Total, Coluna, Fêmur Total e Colo do Fêmur) foram identificados os pacientes com Z-scores menores ou iguais a -2.0 ou T-scores menores de -1.0. Embora a maioria dos sujeitos possua menos de 50 anos e média etária de aproximadamente 35 anos, optou-se por fazer uma progressão da situação atual de densidade óssea, assim, os participantes do estudo também foram avaliados quanto ao T-score. Em relação ao T-score 26 sujeitos (33,8%) apresentaram

BMO em corpo total, 19 (24,7%) na coluna e 34 (44,2%) em Colo do fêmur. Mais da metade da amostra (58,4% n=45) apresentou BMO em Fêmur Total (Tabela 5).

Em relação ao parâmetro de Z-score, 13 indivíduos (16,9%) apresentaram BMO em corpo total, 9 (11,7%) na coluna e 19 (24,7%) no colo do fêmur. Novamente a região de fêmur total apresentou maior prevalência de BMO, com 35 (45,5%) dos participantes da amostra (Tabela 5).

Tabela 5. Prevalência de pacientes com baixa massa óssea*

Variável	Z-SCORE		T-SCORE	
	N	%	N	%
CorpoTotal	13	16,9	26	33,8
Coluna	9	11,7	19	24,7
Fêmur	35	45,5	45	58,4
Colo de fêmur	19	24,7	34	44,2

*Z-SCORE \leq -2,0 T-SCORE $<$ -1,0

Em relação aos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos envolvidos no metabolismo ósseo, 63 pacientes realizaram coleta de sangue. A Tabela 6 demonstra a caracterização da amostra quanto aos parâmetros analisados. Pode-se verificar na tabela que a média encontrada para os diferentes participantes para PTH foi de $38,8 \pm 13,3$ ng/L, a média de Vit D foi de $20,7 \pm 9,02$ ng/ml, a média de Cálcio total foi $9,5 \pm 0,45$ mg/dl, a média de Ureia foi de $31,9 \pm 7,5$ mmol/L e a média de Creatinina foi de $0,72 \pm 0,19$ ml/dl. Adicionalmente, observa-se que 32 (50,8%) participantes apresentaram níveis insuficientes de Vit D (níveis com valor $<$ ou $=$ a 20ng/ml).

Tabela 6: caracterização dos níveis séricos dos parâmetros bioquímicos

Variáveis	N total	Media (dp)
PTH (ng/L)	60	38,8 (13,3)
Vitamina D (ng/ml)	63	20,7 (9,02)
Cálcio total (mg/dl)	60	9,5 (0,45)
Ureia (mmol/L)	60	31,9 (7,5)
Creatinina (ml/dl)	60	0,72 (0,19)
		N (%)
Insuficiência de vitamina D (ng/ml)	63	32 (50,8)

Conforme descrito no método, após a coleta de dados a amostra foi alocada em grupos caso e controle de acordo com a massa óssea (baixa ou normal). Foram

incluídos na pesquisa ao todo 57 pacientes que realizaram o exame de densitometria óssea nos três sítios de interesse estudados. Para compor os grupos de estudo, os pacientes que possuíam Z-score \leq -2,0 em pelo menos um ou mais sítios de interesse (Fêmur total, Coluna Lombar ou Corpo total) foram classificados como grupo caso ou grupo com Baixa Massa Óssea. Já os pacientes que possuíam Z-score $>$ -2,0 foram classificados como grupo controle. Assim, do total de 57 pacientes estudados 38 (66,7%) indivíduos possuíam BMO formando o grupo caso e 19 (33,3%) não possuíam z-score \leq -2,0, formando estes o grupo controle.

A associação entre massa óssea, baixa ou normal, e variáveis independentes é apresentada na tabela 7. As variáveis independentes avaliadas foram: os parâmetros bioquímicos (PTH, Vit D, Ca total, ureia e creatinina) e as variáveis de saúde e tratamento de fisioterapia como: idade, IMC, tipo de lesão, nível da lesão, condição física, tempo de lesão, realização de exercício regular, de treino ortostático, treino de marcha, uso de cicloergômetro, uso de estimulação neuromuscular e realização de hidroterapia. Estes dados estão descritos na Tabela 7.

Na Tabela 7 pode-se observar que as variáveis que apresentaram associações significativas com BMO foram: IMC ($p=0,006$) e treino de marcha ($p=0,042$). Quanto às estatísticas descritivas do grupo com BMO, destaca-se que a média de Vit D sérica dos 34 sujeitos deste grupo foi de insuficiência com $20,4 \pm 9,9$ ng/ml. Os demais parâmetros bioquímicos não apresentaram alterações quando associados à baixa massa óssea. A média etária dos sujeitos com BMO foi de $34,3 \pm 10,5$ anos, o IMC obteve média de $21,9 \pm 3,8$ kg/m². Neste grupo caso, os sujeitos que realizaram treino de marcha foram 3 (27,3%), enquanto os que não realizaram treino de marcha foram 35, sendo que ambos estes grupos têm BMO.

Tabela 7. Análises brutas entre Baixa Massa Óssea e parâmetros bioquímicos, características relacionadas ao trauma e realização de fisioterapia.

Variável	N	Com BMO		Sem BMO		Brutas		
		N	Média (dp)	N	Média (dp)	RP	IC 90%	p*
PTH (mg/dL)	51	33	37,9 (13,5)	18	39,3 (13,2)	0,99	0,98; 1,01	0,718
Vitamina D (ng/ml)	53	34	20,4 (9,90)	19	22,1 (8,49)	0,99	0,97; 1,01	0,528
Calcio total (ng/dL)	51	33	9,59 (0,49)	18	9,5 (0,36)	1,17	0,85; 1,61	0,420
Urea (mg/dL)	51	33	32,3 (7,60)	18	31,2 (7,88)	1,01	0,98; 1,03	0,601
Creatinina (mg/dL)	51	33	0,71(0,19)	18	0,71 (0,15)	0,94	0,36; 2,42	0,915
Idade (anos)	57	38	34,3 (10,5)	19	37,2 (8,11)	0,99	0,97; 1,01	0,311
IMC (kg/m ²)	57	38	21,9 (3,80)	19	26,7 (4,40)	0,93	0,89; 0,97	0,006
		N	%					
Tipo de lesão								0,148
Completa	29	22	75,9	7	36,8	Ref, (1)	-	
Incompleta	28	16	57,1	12	63,2	0,75	0,54; 1,03	
Nível da lesão [#]								0,637
Cervical	18	14	36,8	4	25,0	Ref, (1)	-	
Torácica	34	23	60,5	11	68,8	0,64	0,20; 2,11	
Lombar	2	1	2,6	1	6,3	0,87	0,65; 1,16	
Condição								0,490
Paraplégico	37	24	64,9	13	72,2	Ref, (1)	-	
Tetraplégico	19	14	73,7	5	27,8	1,14	0,83; 1,53	
Tempo de lesão [#]								0,491
Menos de 5a	33	20	60,6	13	68,4	Ref, (1)	-	
5 a 9a	13	10	76,9	3	15,8	1,27	0,90; 1,78	
10 ou mais a	11	8	72,7	3	15,8	1,20	0,81; 1,76	
Exercício regular								0,553
Não	21	15	71,4	6	31,6	Ref, (1)	-	
Sim	36	23	63,9	13	68,4	0,89	0,66; 1,21	
Treino Ortostático								0,999
Não	9	6	66,7	3	15,8	Ref, (1)	-	
Sim	48	32	66,7	16	84,2	1,00	0,65; 1,53	
Treino de Marcha								0,042
Não	46	35	76,1	11	57,9	Ref, (1)	-	
Sim	11	3	27,3	8	42,1	0,36	0,15; 0,82	
Cicloergometro								0,449
Não	25	18	72,0	7	36,8	Ref, (1)	-	
Sim	32	20	62,5	12	63,2	0,86	0,64; 1,18	
Eletroestimulação								0,576
Não	36	25	69,4	11	57,9	Ref, (1)	-	
Sim	21	13	61,9	8	42,1	0,89	0,59; 1,25	
Hidroterapia								0,553
Não	36	23	63,9	13	68,4	Ref, (1)	-	
Sim	21	15	71,4	6	31,6	1,12	0,82; 1,52	

Grupo Caso: pacientes com Baixa Massa Óssea (com BMO), Grupo Controle: Pacientes sem Baixa Massa Óssea (sem BMO). IC 90%: intervalo de confiança de 90%, RP: Razão de Prevalência, DP: Desvio Padrão, PTH: Paratormônio, IMC: Índice de Massa Corporal.

*Regresão de Poisson com variância robusta

[#]Nível de lesão: foram excluídos da análise dois pacientes por apresentarem lesão em dois níveis.

“ As variáveis de Tempo de Lesão estão expressas em anos, a=anos.

A fim de controlar possíveis efeitos de confusão para as correlações acima citadas, foram realizadas análises ajustadas entre BMO e variáveis com $p < 0,20$, ou seja, IMC, tipo de lesão ($p = 0,148$) e realização de treino de marcha. A variável idade ($p = 0,311$) também foi incluída na análise multivariada por apresentar forte relação com o metabolismo ósseo na população geral. Assim, na Tabela 8 observa-se que após ajuste de confusão, as variáveis que mantiveram significância estatística para associação com BMO foram: IMC ($p = 0,010$) e treino de marcha ($p = 0,098$). O tipo de lesão ($p = 0,106$) ficou muito próximo à significância. Foram consideradas significativas as associações com $p = 0.10$, pois as mesmas foram ajustadas ao tamanho amostral.

Tabela 8. Análises ajustadas entre Baixa Massa Óssea e variáveis com $p < 0,20$ nas análises brutas.

Variável	Ajustadas		
	RP	IC 90%	p*
IMC (kg/m ²)	0,93	0,89; 0,98	0,010
Treino de Marcha			0,098
Não	Ref. (1)	-	
Sim	0,45	0,20; 1,01	
Tipo de lesão			0,106
Completa	Ref. (1)	-	
Incompleta	0,76	0,57; 1,02	

Fatores de confusão ajustados: idade, IMC, tipo de lesão e treino de marcha.

RP: Razão de Prevalência,

IC 90%: Intervalo de Confiança de 90%,

IMC: Índice de Massa Corporal.

*Regreção de Poisson

Embora a associação entre as médias de Vit D e BMO não tenha apresentado valores significativos, optou-se por demonstrar uma correlação entre BMO e insuficiência de Vit D, em função de esta variável ter apresentado média abaixo da normalidade para a população geral. Sendo assim a Tabela 9 ilustra esta associação. Foi observado que não houve associação entre os valores séricos desta vitamina e a baixa massa óssea ($p = 0,455$).

Tabela 9. Associação entre Baixa Massa Óssea e insuficiência de vitamina D (< 20ng/ml)

Insuficiência de vitamina D	N	RP	IC 90%	p*
Não	27	Ref. (1)	-	0,455
Sim	26	1,17	0,83; 1,65	

RP: Razão de Prevalência, IC 90%: Intervalo de Confiança de 90%,

* Regreção de Poisson com variância robusta

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa tem por característica fundamental o estudo de uma população diferente da usualmente descrita, no que tange a perda de massa óssea, sendo a população mais estudada a feminina em idade avançada, ou período pós-menopausa (Khan *et al.*, 2014). Outros indivíduos que também estão sendo explorados quanto ao risco de osteoporose são os homens, porém também em idade avançada com média de 49 (Viapiana *et al.*, 2014) e 58 anos (Shetty *et al.*, 2014).

Optamos por estudar sujeitos com lesão de medula espinhal traumática pelo fato de estes serem a parcela da população que mais sofre com a perda de massa óssea, sendo o percentual desta perda de 1% por semana, em regiões específicas nos primeiros meses após a lesão (Garland *et al.*, 2004), enquanto que, em outras condições, como a micro gravidade a perda de MO é de 0,25% por semana (Vico *et al.*, 2000), ou no repouso ao leito de 0,1% por semana (Leblanc *et al.*, 1990) ou, ainda, nas mulheres pós-menopausa, de 3 a 5% por ano (Recker *et al.*, 2000).

Em nosso estudo a amostra teve como características principais a população masculina de lesados medulares por traumatismo, com idade média de 34,3 anos, peso médio de 71,7kg, altura de 1,75cm (média) e IMC de 24,3kg/m². As causas de lesão mais frequentes foram o ferimento por arma de fogo e os acidentes de trânsito. A maioria eram paraplégicos, com menos de 5 anos de lesão, renda baixa, de 1 à 4 salários mínimos e baixa escolaridade (1º ou 2º graus completos ou não). Praticamente todos os indivíduos relataram ter realizado tratamento reabilitador em algum momento após a lesão, e a maioria realizou algum exercício regular em algum período da vida. Foi observado que 78 indivíduos responderam ao questionário de caracterização, onde apenas 1 nunca havia realizado tratamento de fisioterapia após a lesão, 63 realizaram coleta de sangue, porém destes, 3 realizaram apenas a coleta para dosagem de vitamina D, e 60 realizaram a densitometria óssea sendo que foi possível captar todos os sítios de interesse em apenas 57.

Recentemente Pelletier e cols realizaram um estudo a fim de demonstrar a prevalência de osteoporose em lesados medulares e a incidência de fraturas nesta

população. Para isso, a pesquisa contou com 1137 adultos, tanto homens quanto mulheres, sendo a idade média dos homens de 48.3(\pm 13.3) anos e o tempo decorrido após a lesão em média de 18.5(\pm 13.1) anos (Pelletier *et al.*, 2014). Percebe-se que a média etária e de tempo de lesão não são concordante com a nossa pesquisa. Outros estudos que procuraram demonstrar fatores de risco para osteoporose em pessoas com lesão medular foram conduzidos por Garland *et al.* (Garland *et al.*, 2004), que o fizeram com 152 pacientes com LME crônica e focaram na osteoporose específica dos joelhos. Além deste, o estudo de Sabo e cols (Sabo *et al.*, 2001), o qual contou com 46 pacientes do sexo masculino, com média etária de 32 anos e tempo de lesão de 1 a 26 anos. Nenhum dos estudos citados avaliou os parâmetros bioquímicos envolvidos, ou o tratamento ambulatorial.

A prevalência de osteoporose é bem descrita na população feminina, onde 3 estudos realizados na Espanha a descrevem, porém, um deles utiliza como instrumento de avaliação a atenuação ultra-sônica de banda larga em região de calcâneo (Balaguer e Olmos, 2005), a qual não foi utilizada por nós. Os outros dois estudos utilizam DXA para avaliação da massa óssea. O primeiro descreve a prevalência de osteoporose nas mulheres espanholas como 2,68% da população total nos dois sítios de interesse (coluna lombar e colo do fêmur), sendo em mulheres acima de 50 anos a prevalência de 22,8% na coluna lombar e de 9,1% no colo do fêmur (Diaz Curiel *et al.*, 2001). De forma similar, Guzmán e cols descrevem a prevalência de osteoporose e osteopenia em 202 mulheres pós-menopausa de 37 a 74 anos sem diagnóstico estabelecido de osteoporose. A prevalência de osteopenia na coluna lombar encontrada foi 43,5%, a de osteoporose foi de 19,8%, já o colo do fêmur obteve 48% de osteopenia e 7,4% de osteoporose. Em ambos os sítios as prevalências aumentam de acordo com o avanço da idade. Estes autores ainda salientam que a prevalência de osteoporose nesse grupo foi menor quando comparado a mulheres americanas (15%) (Guzman Ibarra *et al.*, 2003).

Os indivíduos do sexo masculino também vêm sendo explorados quanto a sua massa óssea. Foi realizada uma pesquisa na Itália com 1442 homens brancos com idade média de 49 anos. A DMO foi avaliada por DXA em coluna e fêmur. A prevalência de osteoporose nessa população foi de 31,2% em pelo menos um dos sítios, a prevalência na coluna foi muito elevada (88,7%), enquanto que no fêmur foi de 13,8% e colo do fêmur 33,6% (Viapiana *et al.*, 2014). Outro estudo realizado com 252

homens do sul da Índia com média de 58 anos demonstrou a prevalência de osteoporose de 20% e osteopenia de 53% em qualquer um dos sítios já citados (Shetty *et al.*, 2014). As pessoas com algum grau de comprometimento no desenvolvimento ou no aspecto cognitivo também já foram estudadas quanto a sua massa óssea. Lin e cols descrevem que dos 184 homens e mulheres de 18 a 42 anos com deficiências, 46% apresentaram MO normal, 27,7% apresentaram osteopenia e 26,1% osteoporose. O parâmetro utilizado foi T-score. (Lin *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, em razão de a maioria dos participantes apresentarem idade mais jovem, com média etária aproximada de 34 anos, a prevalência de baixa massa óssea foi analisada e classificada de acordo com os parâmetros de Z-score. Autores, de forma eventual, também têm utilizado a classificação do T-score em sujeitos portadores de lesão medular (Dionyssiatis, 2011). Os sítios utilizados para essa descrição foram o corpo total, coluna L1-L4, fêmur total e colo do fêmur. No sítio de corpo total 16,9% dos indivíduos com LME possuíam Z-score classificado como de baixa massa óssea e 26 (33,8%) exibiam um T-score classificado como osteopenia ou osteoporose. Da mesma forma, na coluna lombar, 11,7% dos pacientes apresentaram BMO segundo o Z-score e 24,7% segundo o T-score. Já no fêmur foram 45,5% em Z-score e 58,4% em T-score e em colo do fêmur 24,7% em Z-score e 44,2% segundo T-score. Quanto aos valores médios da densidade mineral óssea, todos os sítios obtiveram valores abaixo da média em relação à população de referência utilizada, porém somente o sítio do fêmur total ($Z = -2,1$ e $T = -2,16$) e zona intertrocanterica do fêmur ($Z = -2,1$ e $T = -2,18$) configuraram valores médios de BMO nos pesquisados.

Considerando apenas o parâmetro de T-score, as zonas do trocanter e colo do fêmur também configuraram BMO ($Z = -1,4$ e $T = -1,75$ e $Z = -1,6$ e $T = -1,80$ respectivamente). Considerando os valores dos desvios-padrão de T e, principalmente de Z, apresentados anteriormente, e considerando este grupo em especial de lesados medulares, com suas características peculiares, talvez este achado de mais baixo desvio padrão para a mesma faixa etária, possa remeter para algum risco adicional de fratura futura, ou fragilidade óssea aumentada no esqueleto destes sujeitos. Fato semelhante foi abordado por Dionyssiatis em um artigo de revisão publicado em 2011 (Dionyssiatis, 2011).

Podemos observar que, diferentemente do que é descrito na literatura com a população que não apresenta LME, o sítio mais afetado com a BMO é o fêmur e não a

coluna. Leslie e Nance relatam que a distribuição anatômica da perda de MO entre as regiões axiais e apendiculares é única nas LMEs em comparação com as demais causas endócrinas de osteoporose (Leslie e Nance, 1993). Durante os primeiros meses após a lesão medular, a desmineralização óssea ocorre exclusivamente nas áreas sublesionais e, predominantemente, em regiões de descarga de peso como fêmur e tíbia, as quais são regiões ricas em osso trabecular (Maimoun *et al.*, 2006). Wilmet *et al.* (Wilmet *et al.*, 1995) acrescenta que o decréscimo de massa óssea no primeiro ano após a lesão é de 4% ao mês em áreas ricas em osso trabecular e 2% ao mês nas áreas com predominância de osso cortical. Entretanto, a coluna lombar que também é constituída em maior parte por osso trabecular, não perde tanta MO devido ao fato de suportar peso do corpo constantemente, em função do uso da cadeira de rodas (Biering-Sorensen *et al.*, 1990).

Mecanismos exatos para a rápida perda de MO após a LME ainda não foram totalmente elucidados, porém, há fortes conjecturas que apontam como um contribuinte principal para esse fenômeno a possibilidade de a denervação neural central e periférica sublesional ter influências nos mecanismo osteoanabólicos (Qin *et al.*, 2010). Outros mecanismos possíveis que podem, em menor em parte, ser responsáveis por este processo, incluem a mudança na gravidade da imobilização, a perda de fatores anabolizantes (por exemplo, testosterona e/ou hormônios do crescimento circulantes), fatores do meio ósseo local (isto é, influências parácrinas da atrofia muscular) e a presença de fatores catabólicos no momento da lesão (como, a administração de doses elevadas de metilprednisolona em poucas horas após o evento agudo e/ou o sistêmico e/ou a produção local de mediadores inflamatórios ou citosinas) (Bauman e Cardozo, 2014).

Outros autores também descreveram a prevalência de perda de massa óssea em lesados medulares, como Sabo *et al.*, que encontraram DMO reduzida em fêmur proximal e antebraço distal, mas não na coluna lombar (Sabo *et al.*, 2001). O sítio do antebraço não foi avaliado por nós. Lazo *et al.* avaliaram 41 homens com LME, destes 25 apresentaram osteoporose, 8 osteopenia e os outros 8 apresentaram MO normal. Este estudo avaliou a MO através do DXA (Lazo *et al.*, 2001).

Estudos que avaliaram a incidência de fraturas em pessoas pós-LME relataram que a região mais acometida é o fêmur proximal (Lazo *et al.*, 2001; Gifre *et al.*, 2014). Ressaltamos que em nossa pesquisa, os pacientes apresentaram em média BMO em

fêmur, bem como, na sub-região da zona intertrocântica do fêmur. Chamamos atenção para esta subregião, pois esta não é comumente avaliada, e pode ser local potencial para risco de fraturas futuras nesta população. Segundo Edwards et al fraturas do fêmur proximal estão entre as complicações mais graves para sujeitos com LME (Edwards et al., 2013). Hospitalizações decorrentes de fraturas são, frequentemente, seguidas por complicações como não consolidação ou consolidação difícil (demorada) e úlceras por pressão pelo uso de órteses ou pelo repouso prolongado (Edwards et al., 2013).

Outras variáveis que caracterizamos nos participantes foram os níveis séricos de parâmetros bioquímicos envolvidos no metabolismo ósseo como PTH, Vit D, Cálcio total, Ureia e Creatinina. Fato interessante é que, a maior parte dos participantes apresentou níveis séricos médios dentro da faixa de normalidade dos mesmos; apenas a média de Vit D mostrou valores mais baixos (20,7ng/ml). Por esta razão, optamos por demonstrar a prevalência de deficiência apenas desta vitamina na amostra, a qual obteve insuficiência em mais da metade dos estudados (50,8%).

Um estudo que procurou demonstrar um panorama global do nível de Vit D apontou que entre os adultos saudáveis, na maior parte das regiões ao redor do mundo, os níveis séricos de Vit D variam entre 10.01-19.63ng/ml e 20.03-29.64ng/ml (Wahl et al., 2012). Segundo o *Institute of Medicine*, o valor de Vit D recomendado é de 20.03ng/ml (Atkinson, 2011), e ainda, segundo a *International Osteoporosis Foundation* e a *US Endocrine Society* o valor de Vit D recomendado é de 30.04ng/ml (Dawson-Hughes et al., 2010) (Holick et al., 2011). No Brasil há uma pesquisa de base populacional com 250 homens e mulheres de 65 anos ou mais, onde a média de Vit D encontrada foi de 20,99ng/ml (Saraiva et al., 2005). Portanto, a média sérica de Vit D dos sujeitos estudados por nós encontra-se em concordância com a média da população brasileira, mesmo sendo a nossa amostra composta por pessoas mais jovens e com LME. Devemos salientar também que o estudo de Saraiva e cols foi conduzido na cidade de São Paulo, onde a radiação solar é maior em comparação com a cidade de Porto Alegre onde nós realizamos esta pesquisa.

Diferentes estudos demonstram a prevalência de deficiência de Vit D em alguns subgrupos populacionais. Shetty et al descreveram uma prevalência de 53% de deficiência de vit D em homens indianos com idade média de 58 anos (Shetty et al., 2014). Zhen e cols relataram uma prevalência de 75,2% de deficiência de vit D entre os

10100 indivíduos estudados com idades entre 40 e 75 anos. Os autores deste estudo salientam que a prevalência de deficiência de Vit D está relacionada à doença coronariana, obesidade, dislipidemias, ser do sexo feminino, ter o hábito de fumar e idade avançada (Zhen *et al.*, 2014). Entretanto, a amostra estudada por nós não possui nenhuma das características citadas acima, talvez porque se trata de um grupo populacional mais jovem.

Pesquisas realizadas com populações mais jovens, como mulheres pré-menopausa ou em idade fértil (15-49 anos), constataram que a deficiência de Vit D é uma das maiores epidemias não reconhecidas (Nesby-O'dell *et al.*, 2002). Tangpricha *et al* adicionam que a deficiência de Vit D é similar em homens e mulheres jovens, e, contrariando Zhen e cols, relatam que a insuficiência de Vit D é maior em jovens em comparação aos idosos (Tangpricha *et al.*, 2002).

Os sujeitos estudados por nós, além de serem em maior parte jovens, também possuem LMET. Sobre estes sujeitos, Hummel *et al* realizaram um estudo verificando os níveis de Vit D e PTH em uma amostra composta por 62 homens e mulheres com lesão medular crônica. Estes autores referem que 39% dos envolvidos obtiveram níveis de Vit D abaixo do ideal, e que isto está relacionado à falta de ingestão de suplementos de Vit D e Cálcio, a idade mais jovem e à condição de paraplegia (Hummel *et al.*, 2012). Ainda sobre esta mesma população, Oleson e cols relatam que a insuficiência e deficiência de Vit D são encontradas em muitos pacientes com LME, tanto crônica quanto aguda, e que estão associadas à raça negra, cronicidade da lesão e à estação de inverno (Oleson *et al.*, 2010). Estes achados corroboram com os encontrados por nós, pois a nossa amostra era composta em sua maioria de pessoas jovens, nenhum dos pacientes fazia uso de suplemento vitamínico ou de cálcio e a maior parte das coletas não foi realizada no verão. Com relação à etnia, nossa pesquisa não avaliou este quesito, porém a maioria dos pacientes era da raça branca. Adicionalmente, a maior parte dos indivíduos estudados relataram realizar pouca exposição solar diária, inferior a 1 hora por dia, e possuíam menos de 5 anos de lesão.

A preocupação com a deficiência de Vit D nas pessoas com LME se justifica pelo importante papel que esta apresenta no crescimento e desenvolvimento do esqueleto, bem como, na saúde óssea ao longo da vida, promovendo a absorção de cálcio (Heaney *et al.*, 2003) e redução da perda de massa óssea, através da regulação do nível de PTH (Steingrimsdottir *et al.*, 2005). A perda de DMO e aumento do risco de

fraturas por osteoporose têm sido relacionados como consequência da deficiência de vit D (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009). A redução da massa e força muscular observada nos indivíduos com deficiência de vit D coloca-os em alto risco de sofrer fraturas por fragilidade, e estas por sua vez, frequentemente, resultam em graves consequências, como o aumento de gastos para o governo e a sociedade, pelo seu tratamento e internação hospitalar, além de aumento de disfunção e mortalidade para estes pacientes que já possuem deficiência física (Carbone *et al.*, 2013).

Além dos riscos ligados ao metabolismo ósseo e à funcionalidade dos indivíduos com LME, Holick ainda ressalta que há outras comorbidades não ósseas, as quais sujeitos com deficiência de Vit D estão mais expostos, como: diferentes tipos de câncer, entre eles o de próstata, a diabetes mellitus tipo I e, possivelmente, a esclerose múltipla (Holick, 2002). Desta forma, salientamos que é importante dar mais relevância ao nível sérico de Vit D nesta população, como forma de tentar promover a prevenção a todas essas afecções e, com isso, maior qualidade de vida a esses indivíduos. O mesmo autor (Holick 2002) sugere que a concentração de Vit D deveria ser mensurada uma vez ao ano em todos os indivíduos.

Quando buscamos relacionar diferentes características da amostra, como níveis séricos relacionados ao metabolismo ósseo, características de saúde e tratamento de fisioterapia realizado, obtivemos três correlações significativas com a baixa massa óssea dos indivíduos estudados: tipo de lesão (completa ou incompleta), índice de massa corporal e realização de treino de marcha. Estes achados corroboram com dados já publicados em estudos similares, como os de Sabo et al em seu estudo com 46 homens com LME, média de 32 anos e tempo de lesão de 1 a 26 anos, onde os autores relatam que pacientes que sofreram LME completa obtiveram DMO significativamente menor na coluna lombar em comparação com pacientes com lesões incompletas ($p=0,02$), e adicionam que a DMO não foi significativamente influenciada pelo nível da lesão e estado ambulatorial (Sabo *et al.*, 2001).

Já Garland e cols referem que três variáveis apresentaram correlação significativa com a perda de massa óssea nos lesados medulares: o tipo de lesão completa ($p<0,001$), o IMC ($p=0,0035$) e a idade ($p=0,0394$). Os indivíduos com lesão completa eram 6,17 vezes mais propensos a ter DMO baixa em joelhos. Sobre o IMC nesta pesquisa foi exposto que a cada unidade de aumento do IMC, os indivíduos apresentam uma proteção de 11,29% para MO baixa. E com relação à idade, a cada

ano completo as chances de estar no grupo com osteoporose aumentam em 3,54%. Neste estudo 152 indivíduos com LME crônica foram avaliados. Os autores também mostraram que as demais variáveis não obtiveram correlações significativas: idade de quando sofreu a lesão e tempo de lesão (Garland *et al.*, 2004).

Em nosso estudo, após ajustados os possíveis fatores de confusão (variáveis $p < 0,2$ e idade) verificamos que os pacientes com lesão incompleta apresentam uma proteção de 24% para desenvolver BMO em relação aos pacientes com LME completa ($p = 0,106$). Outro fator de proteção para BMO foi o índice de massa corporal, pois a cada unidade de aumento de IMC há uma proteção de 7% para BMO ($p = 0,01$). A realização de treino de marcha também demonstrou ter efeito de proteção para BMO, já que os pacientes que realizaram esse tipo de treino apresentaram 55% de proteção para baixa massa óssea em relação aos pacientes que não realizaram treino de marcha ($p = 0,098$).

Pelletier *et al* afirmam em seu estudo com 1134 pacientes com LME crônica e média etária de 48,3 anos, que as variáveis que apresentaram associação mais forte com osteoporose e fraturas foram ter lesão sensorial ou motora completa na medula espinhal (Pelletier *et al.*, 2014). Em termos de deficiência física, há diferenças entre lesões completas (onde ocorre total perda da função motora ou sensorial abaixo do nível medular lesado) e incompletas (onde há preservação parcial da função motora e/ou sensorial abaixo do nível medular lesado). Pacientes com lesões completas possuem maior perda de massa óssea em comparação aqueles com lesão incompleta (Dionyssiotis, 2011). Isto foi demonstrado em um estudo de caso onde um paciente com LME incompleta demonstrou perda de massa óssea assimétrica entre os membros inferiores. O membro mais acometido (encefalopatia ou parético) apresentou menor grau de força muscular, menor amplitude de movimento e menor DMO em relação ao outro membro não acometido pela LME (Lichy e Groah, 2012).

Garland e col afirmam que o fato de a lesão medular ser completa é o mais forte indicador de decréscimo de DMO nos membros inferiores. Este fator de risco é tão forte que pode anular muitos outros fatores de risco modificáveis identificados nas pessoas sem deficiências. Lesões incompletas resultam em um decréscimo de 15-25% de DMO nos joelhos, dependendo da força muscular remanescente. A perda em ambos os grupos de lesão neurológica é muito maior do em comparação com a ocorrida na imobilização (Garland *et al.*, 2004).

Em um estudo transversal com 11 pacientes com LME completa e 30 com LME incompleta, Demirel et al verificaram uma diferença significativa na DMO entre estes grupos. A osteopenia foi mais prevalente entre os pacientes com LME completa, sendo o Z-score de -2.29 ± 0.51 no grupo LME completa e Z-score de 0.12 ± 0.22 no grupo LME incompleta ($p < 0.05$) (Demirel *et al.*, 1998). Sendo assim, Sabo et al acrescentam que todos os esforços devem ser tomados para evitar transformar uma lesão incompleta em completa, e que a reabilitação deve ser realizada ao longo da vida do paciente (Sabo *et al.*, 2001).

Um estudo que avaliou a incidência de fraturas em lesados medulares por trauma durante 10 anos definiu que o único fator de risco para o desenvolvimento de fraturas nessa população é o grau de severidade da lesão, sendo a lesão completa a mais suscetível (Gifre *et al.*, 2014). Em nossa pesquisa não correlacionamos a ocorrência de fraturas, mas na caracterização da amostra pudemos perceber que mais da metade (55,1%) dos indivíduos com LME traumática já havia sofrido alguma fratura.

Outro fator que apresentou importante associação com a proteção para perda de MO, em nosso estudo, foi o índice de massa corporal. A respeito deste fator, a literatura prévia já demonstra seu efeito sobre a MO. Na população pós-menopausa já foi exposto que um IMC acima da média tem uma relação positiva com a DMO (Felson *et al.*, 1993). Possíveis mecanismos para explicar esse fato incluem: maior taxa de tecido adiposo que converte androstanodiona (precursor metabólico do estrogênio e testosterona) em um estrogênio metabolicamente ativo, maior carga nos ossos que recebem suporte de peso e maior pico de MO na adolescência (Felson *et al.*, 1993) (Tremollieres *et al.*, 1993).

Estudos avaliando a influência do IMC na DMO em homens com LME identificaram que um IMC alto ($>25 \text{ kg/m}^2$) tem influência positiva no aumento da DMO da coluna, quadril e, especialmente, pode ser um preditor para o aumento da MO nos joelhos (Garland *et al.*, 2010). Entretanto, o mecanismo anteriormente citado para o aumento de MO pelo IMC nas pessoas saudáveis não se aplica nestes casos. Garland et al relatam que a população com LME retém mais tecido adiposo e menos tecido muscular, aliado a isso, estes indivíduos também apresentam mínima, ou nenhuma, descarga de peso nos membros inferiores (Garland *et al.*, 2010).

A obesidade tem sido considerada como osteoprotetiva, ou seja, pessoas com maior IMC estão menos propensas a ter fraturas osteoporóticas (Battaglini *et al.*, 2012). Entretanto, a relação entre obesidade e perda de MO na LME não é bem

conhecida. Há relatos de existir um aumento no índice de gordura visceral, nos membros abaixo do nível de lesão, e alguns estudos demonstraram ainda, um aumento no índice de tecido gorduroso nos membros não paralisados, acima do nível da lesão (Battaglino *et al.*, 2012).

Buchholz et al (Buchholz e Bugaresti, 2005), em sua revisão sistemática sobre IMC e circunferência abdominal como marcadores de risco para obesidade e doença coronária em pessoas com LME, relatam que pessoas (homens em sua maioria) com LME crônica costumam ter um percentual de IMC alto, variando entre 23 a 35%. Os autores mostraram que a porcentagem de IMC nos lesados medulares crônicos é de 8-18% maior em comparação com pessoas saudáveis pareadas por idade, peso e altura.

Um estudo iraniano realizado na capital Teerã com homens paraplégicos correlacionou o T-score de diferentes regiões desses indivíduos com características demográficas e antropométricas, incluindo idade, altura e peso. Os autores concluíram que o IMC foi o único fator de proteção para perda de MO em duas regiões, coluna e rádio (Alavizadeh *et al.*, 2014). Além deste, outros dois estudos já citados de Sabo et al e Garland et al também encontraram correlação significativa para a proteção de osteoporose pelo aumento do IMC em pessoas com LME (Sabo *et al.*, 2001) (Garland *et al.*, 2004).

Uma coorte de fatores de risco para perda de massa óssea com 4 anos de seguimento em pessoas idosas (800 homens e mulheres com média etária de 74 anos), apontou que as variáveis, consistentemente consideradas, como fatores de risco foram: sexo feminino, baixo peso corporal e perda de peso. Enquanto o ganho de peso apareceu como fator protetor para a perda de massa óssea, tanto em homens quanto em mulheres desta idade (Hannan *et al.*, 2000).

Laet e cols (De Laet *et al.*, 2005) em uma metanálise, a qual buscou relacionar o IMC com o risco de fraturas através da avaliação de 12 estudos de base populacional em pessoas sem LME, concluíram que um baixo percentual de IMC confere risco de substancial importância para fraturas, sendo independente de fatores como idade e sexo, porém, dependente da DMO. Em contrapartida, os mesmos autores adicionam que do ponto de vista da saúde pública um alto IMC é desfavorável, pois representa obesidade, a qual está associada ao aumento de morbidade pelo desenvolvimento de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças coronarianas, e ainda, também está diretamente associada ao aumento da mortalidade (De Laet *et al.*, 2005).

Entretanto, embora as pessoas com LME possuam IMC mais elevado em relação a controles saudáveis, foi relatado que o IMC nestes pacientes pode não ser representativo de aumento de massa gorda (Buchholz e Bugaresti, 2005). Portanto, na população com LME, o IMC pode não ser o melhor discriminador entre obesidade e não obesidade, pois não está associado ao percentual de massa gorda como nas pessoas sem deficiências. Sendo assim, Buchholz e Bugaresti recomendam que se substitua a medição de IMC por medição de circunferência abdominal, para mensurar a adiposidade visceral, a qual está mais associada com risco de doenças coronarianas do que o IMC, tanto na população geral quanto nos lesados medulares (Buchholz e Bugaresti, 2005).

Desta forma, conforme o exposto, pudemos entender que um IMC mais elevado prévio à LME contribui para a conservação de MO dos sujeitos lesados, porém assim que a lesão se estabelece a DMO tende a diminuir em função da falta de carga e *stress* nos ossos. Dessa forma, a manutenção do IMC adequado está relacionada à menor perda de MO, tanto prévia quanto após a LME, devendo esta ser incentivada nesta população. Enquanto o baixo peso e a perda de peso excessiva devem ser prevenidos a fim de evitar um aumento da perda de MO nos lesados medulares, os quais já são suscetíveis a esse processo.

Um dos principais objetivos desta pesquisa foi relacionar o tratamento de fisioterapia realizado pelos colaboradores com a sua massa óssea. A fisioterapia pode ser vista como uma importante ferramenta na manutenção da DMO destes indivíduos por ser totalmente não invasiva, e assim, não possuir qualquer efeito adverso. Além disso, também por proporcionar outros benefícios para o paciente enquanto estimula a manutenção do tecido ósseo, como por exemplo: manutenção do comprimento muscular, evitando futuros encurtamentos e deformidades osteomusculares (causadas pelo desuso e posicionamento inadequado), manutenção da capacidade cardiopulmonar e da funcionalidade; as quais podem auxiliar na maior independência destes sujeitos, que por sua vez, é fundamental para melhor qualidade de vida dos mesmos.

Para a conservação da saúde óssea é obrigatório que haja uma descarga mecânica suficientemente apropriada. O *stress* e a tensão mecânica são detectados e modulados pelos osteócitos, os quais induzem uma resposta regional coordenada dos osteoclastos e osteoblastos. Para estimular a formação óssea e inibir sua reabsorção é preciso que haja forças de descarga de peso nos ossos em intensidades e frequências

suficientes (Bauman e Cardozo, 2014).

Em nosso estudo o grupo que relatou ter realizado treino de marcha por algum momento após a LMET apresentou proteção significativa para baixa massa óssea, em relação ao grupo que relatou nunca ter realizado este treino (55% de proteção). As demais técnicas de fisioterapia referidas pelos participantes não obtiveram correlações com a BMO.

Sobre o efeito do treino de marcha na DMO dos lesados medulares, a literatura é bastante divergente. Para encontrar publicações a esse respeito foram utilizadas as bases de dados eletrônicas e os seguintes unitermos: *walking or gait or body weight supported treadmill training (BWSTT) and spinal cord injury and bone mineral density*. Apenas 11 artigos originais foram encontrados, sendo que 10 destes são estudos de intervenção prospectiva de curto prazo e apenas 1 é transversal retrospectivo, como o nosso.

Os estudos encontrados apresentaram grandes variações metodológicas em todos os aspectos, porém as mais importantes são: o tipo de órtese ou instrumento utilizado para suportar o peso do corpo, o tempo e frequência de intervenção, o tempo e o tipo de lesão, o método de avaliação utilizado para inferir a DMO e as regiões de interesse de DMO. Em grande parte estas pesquisas foram realizadas com pequenos tamanhos amostrais e pouco tempo de intervenção.

Com relação aos pacientes com LME aguda, de Bruin e cols estudaram 13 homens com LME traumática incompleta. Os sujeitos foram divididos em 3 grupos: 4 ficaram imobilizados, 5 realizaram somente ortostase em mesa ortostática e outros 4 realizaram duas intervenções: treino de marcha por suspensão do corpo em esteira ergométrica e ortostase. Os treinos foram realizados durante 1 hora por dia, 5 dias por semana com período total de 20 semanas. Os autores relatam que foram observadas mudanças importantes no osso trabecular dos sujeitos imobilizados, segundo estes, essas mudanças pareceram ser dependentes dos exercícios de carga realizados. Nos pacientes com mobilização precoce, somente uma perda moderada, ou até mesmo um ganho de MO foi observado, porém entre os tipos de exercícios realizados (ortostase ou marcha) não houve diferença significativa entre estes grupos. A DMO foi aferida através da tomografia computadorizada periférica (De Bruin *et al.*, 1999).

Contrariando estes achados, Giangregorio et al em estudo mais recente (2005), também avaliaram o tecido osteomuscular em 5 pacientes com LMET de 2 a 6 meses pós-lesão (Giangregorio *et al.*, 2005). Os participantes deste estudo também realizaram

treino de marcha com suspensão de peso em esteira ergométrica, 2 vezes por semana, e foram avaliados após 24 e 48 semanas. A avaliação da DMO foi realizada através do DXA na coluna lombar, fêmur proximal esquerdo e direito, fêmur distal e tíbia proximal direita. Também foi avaliado o volume muscular por meio de scanner elétrico CTI. Neste estudo os autores concluem que esta intervenção pode reverter a atrofia muscular, porém não é suficiente para reverter a perda de MO nestes pacientes (Giangregorio *et al.*, 2005).

Embora ambas as pesquisas citadas acima avaliem a marcha na esteira ergométrica em suspensão na LMET aguda, a comparação entre os estudos é complicada, pois o instrumento de avaliação é diferente, assim como o tipo e tempo de intervenção. Entretanto, a divergência de metodologia que mais chama atenção entre estes é a frequência da intervenção (5 vezes por semana no primeiro e 2 vezes por semana no segundo) e, principalmente, o fato de o primeiro estudo ter sido realizado com pacientes paraplégicos e tetraplégicos, enquanto o segundo foi realizados apenas com pacientes tetraplégicos, os quais, são mais graves e teriam maior dificuldade de alcançar ganhos, pela ausência completa de contração muscular em tronco e membros inferiores.

Em nossa pesquisa, a grande maioria dos pacientes apresentavam LME crônica, com mais de um ano de lesão. Sobre este tipo de paciente outros estudos demonstram resultados. O primeiro data de 1995 e foi realizado por Thoumie e cols (Thoumie *et al.*, 1995). Estes autores avaliaram uma intervenção com *Reciprocating gait orthosis (RGO II) powered with electrical muscle stimulation*, ou seja, um tipo de órtese a qual facilita o movimento de marcha enquanto estimula eletricamente (por meio do FES) a musculatura do paciente. Esta pesquisa avaliou os efeitos fisiológicos da intervenção na adaptação cardiovascular, na constipação, na espasticidade e na osteoporose. Neste estudo foi observada uma tendência à melhora da função cardiovascular e digestiva, porém nenhum ganho na DMO. Destacamos que dos 21 participantes, uma paciente era feminina, o tempo de estudo máximo foi de 14 meses e, os próprios autores salientam, que a frequência de intervenção de 2 horas e três vezes por semana pode ter sido insuficiente.

Corroborando com estes achados, Solomonow e cols (Solomonow *et al.*, 1997) aduzem que o nível limitado, porém razoável, de ganho funcional fornecido pela RGO II está associado com uma melhora geral da condição fisiológica do paraplégico, se utilizado por um período mínimo de 3 a 4 horas por semana. Ganhos na DMO também

não foram observados neste estudo com 14 semanas de treinamento. Outro estudo do mesmo ano (Needham-Shropshire *et al.*, 1997) avaliou o treino de marcha com um instrumento diferente, o PARASTEP 1, o qual consiste em um estimulador controlado por microprocessador, que é operado pelos dedos do paciente através de interruptores que permitem controlar a estimulação dos passos. Nesta pesquisa os autores concluem que a carga axial combinada com a estimulação muscular e o exercício resistido não resultou em mudanças significativas para variação da DMO de pessoas com paraplegia completa. Entretanto, foram estudados apenas 13 pacientes, dentre estes mulheres. A região de análise se limitou ao fêmur proximal, e o instrumento de avaliação foi o DXA.

Anos mais tarde Giangregorio e cols (Giangregorio *et al.*, 2006) estudaram o efeito do treino de marcha em esteira ergométrica com suspensão do peso do corpo (BWSTT) na DMO e massa muscular em uma amostra bem delimitada de 13 indivíduos com LME incompleta, com média etária de 29 anos e tempo de lesão médio de 7 anos. Os sujeitos foram submetidos a 144 sessões durante 1 ano, com frequência de 3 vezes por semana. A DMO foi obtida através do DXA em fêmur proximal e distal, tíbia proximal, coluna lombar e corpo total. O volume de massa muscular foi obtido por meio de tomografia computadorizada. Estes autores relatam que o treino de marcha por suspensão do peso é uma intervenção promissora para aumentar a massa muscular, porém em 12 meses dessa intervenção não houve aumento na DMO de indivíduos com LME crônica incompleta.

De forma similar, Forrest *et al.* (Forrest *et al.*, 2008) também aduzem informações confirmando os achados anteriormente citados. Esta pesquisa foi um estudo de caso com 1 paciente masculino, com tetraplegia completa e 1 ano de lesão, sendo o treino locomotor realizado durante 9 meses. A DMO, massa magra e gorda foram avaliadas por DPX, e a eletromiografia foi utilizada para avaliar a ativação muscular. Quanto à composição corporal, houve aumento do peso do corpo, diminuição da massa magra e aumento da massa gorda nos membros superiores, enquanto nos membros inferiores houve diminuição da massa gorda e aumento da massa magra, na DMO houve decréscimo. A contribuição mais importante deste estudo foi em relação ao aumento da ativação muscular encontrada em reto femoral e gastrocnêmios, elucidando que a plasticidade neuromuscular pode ser induzida com a repetição do treino locomotor em pessoas com LME completa (Forrest, Sisto *et al.* 2008). Ao longo de vários anos isto poderia gerar mudanças na massa óssea.

Um ano depois outros autores (Coupaud *et al.*, 2009) estudaram outro caso também com o treino locomotor com suporte parcial de peso em esteira por 7 meses, porém, em um paciente com paraplegia incompleta, com 14 anos de lesão e utilizando um instrumento de avaliação diferente, a Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica. Estes autores demonstraram que a DMO do osso trabecular da tíbia distal aumentou em 5% à esquerda e 20% à direita (o membro inferior direito era menos acometido). Na tíbia proximal e fêmur distal as mudanças na DMO foram desprezíveis. Quanto ao volume muscular, este também aumentou nas pernas e coxas, sendo maior no membro direito.

Com o intuito de determinar a magnitude da carga transmitida pela órtese ao corpo do paciente durante o treino de marcha, Karimi *et al.* (Karimi *et al.*, 2013) realizaram um estudo com 3 indivíduos com LME de T12 a L1, treinados para caminhar com a órtese RGO II. As cargas aplicadas no quadril, na própria órtese e na anatomia do paciente, foram mensuradas por um medidor de tensão e um sistema de análise de movimento. Neste estudo foi verificado que a maior parte da carga durante o treino de marcha com a RGO II é transmitida para o corpo do paciente e não para a órtese. Em conclusão os autores referem que como as cargas são transmitidas para os ossos neste processo, o treino de marcha pode melhorar a DMO destes indivíduos, e recomendam que pessoas com LME realizem treino de marcha para reduzir a osteoporose, especialmente em longo prazo.

Em outro estudo recente Gordon e cols (Gordon *et al.*, 2013) avaliam as respostas ósseas a dois estímulos anabólicos: o uso de teriparatida (PTH 1-34 a 20µg/d), cálcio (1000mg/d) e Vit D (1000 IU/d) por 12 meses, e a carga mecânica pelo treino de marcha com RGO II, 3 vezes por semana, durante 6 meses. Foram avaliados 12 pessoas com LME crônica de C1 a T10. A avaliação foi realizada por DXA na coluna e quadril, ressonância magnética da tíbia distal e marcadores séricos do metabolismo ósseo. Nesta pesquisa os autores referem que houve aumento da DMO na coluna destes indivíduos após a utilização das duas intervenções, porém este aumento não foi significativo. Os mesmos sugerem que outros estudos deveriam ser conduzidos com períodos mais longos de tratamento e cargas mecânicas maiores.

Quanto aos estudos encontrados em nosso país, temos uma publicação de 2012 realizada na PUC do Paraná (Dutra *et al.*, 2012). Esta pesquisa foi realizada com 8 pessoas com LME há mais de 6 meses, paraplegia completa ou incompleta, média etária de 28,6 anos e tempo de lesão médio de 25,8 anos. O treino de marcha foi

realizado durante 6 meses com suporte parcial de peso, 3 vezes por semana com duração de 15 minutos. A descarga de peso sobre os membros inferiores iniciou em 5% do peso corporal e foi aumentada de forma progressiva até 65% do peso corporal ao final dos 6 meses. Ao final do estudo os autores verificaram que houve aumento significativo na DMO média de fêmur total. Nas demais regiões (colo do fêmur e trocanter) não houve alterações significativas. A DMO foi avaliada por meio do DXA (Dutra *et al.*, 2012).

Todos os artigos citados até aqui, com resultados sobre os efeitos do treino de marcha no metabolismo ósseo dos lesados medulares, foram realizados com delineamentos prospectivos. Apenas um artigo encontrado relata resultados de treino locomotor de forma referida pelos pesquisados, como foi realizado por nós. Dauty e cols (Dauty *et al.*, 2000) analisaram a DMO supra e sublesional de 31 pacientes com LME após 1 ano de lesão, todos masculinos. Estes foram comparados com 31 controles saudáveis pareados por idade. Foram correlacionadas com a DMO sublesional e variáveis auto relatadas como: tempo de lesão, restrição inicial no leito, permanência diária na posição sentada e tempo de ortostase passiva ou de uso de tutor longo para marcha. Todas estas variáveis foram questionadas aos pacientes. Os resultados apontaram para uma diminuição significativa da DMO sublesional nos pacientes com LME em comparação com os controles saudáveis, entre os pacientes com paraplegia e tetraplegia o grau de desmineralização sublesional foi o mesmo, com exceção da área do trocanter femoral onde a DMO dos paraplégicos foi maior. Entre os sujeitos paraplégicos, a DMO supralesional foi maior que nos controles, enquanto que nos com tetraplegia a DMO supralesional foi menor em comparação aos controles (Dauty *et al.*, 2000).

Ainda nesta mesma pesquisa (Dauty *et al.*, 2000), quando correlacionados os parâmetros funcionais como horas diárias de permanência sentado, de ortostase ou uso de tutor longo (em 6 pacientes), os autores não encontraram correlações significativas entre as mesmas e a DMO dos membros inferiores. Apenas o tempo de duração da permanência inicial no leito obteve correlação significativa com a DMO dos membros inferiores (Dauty *et al.*, 2000). Isto pode denotar que a colocação do paciente em pé ou para treinar marcha pode impedir maiores perdas de massa óssea. Uma diferença importante deste estudo em relação ao nosso está na inclusão de um grupo controle composto por indivíduos saudáveis.

Como se pode perceber, a maior parte das publicações abordando treino de

marcha no metabolismo ósseo em pessoas com LME, diferentemente do que foi observado por nós, não apresenta resultados satisfatórios em relação à conservação ou ganho de MO nesta população. A comparação dos dados obtidos por nós com os já publicados torna-se difícil em função de que a maior parte dos estudos trata de desenhos prospectivos, com pequeno tempo de observação e métodos de avaliação diferentes. Neste último estudo citado (Dauty *et al.*, 2000) não fica clara a caracterização dos 6 sujeitos que relataram utilizar tutor longo.

Em nossa pesquisa o grupo que relatou já ter realizado treino de marcha durante algum período da reabilitação foi composto por 8 sujeitos com LMET com idades entre 23 e 48 anos (média de 41 anos), tempo de lesão médio de 6,15 anos, sendo que todos possuíam mais de 1 ano de lesão, o peso médio foi de 81kg, a altura média de 1,72cm e o IMC médio foi de 27,40%; 4 possuíam paraplegia e 4 tetraplegia (todos os tetraplégicos possuíam lesão incompleta), outros 2 paraplégicos também possuíam lesão incompleta e os 2 demais paraplégicos possuíam lesão completa. Como os indivíduos foram selecionados posteriormente à coleta, conforme sua massa óssea, e não conforme a intervenção; a partir desta descrição fica claro que estamos tratando de sujeitos saudáveis dentro de sua condição, os quais possuem boa funcionalidade e independência, guardando as devidas proporções de suas possibilidades.

Quanto aos parâmetros de marcha destes sujeitos, 6 deles relataram ter realizado treino de marcha durante mais de um ano, e apenas dois relataram ter realizado por menos de 1 ano (9 meses e 4 meses). A frequência de realização de marcha variou de 1 hora por semana (dois sujeitos 1 hora/semana, um 2 horas/semana) à 5 horas por semana (os outros 5 sujeitos). Em nenhum dos estudos citados houve um tempo de intervenção maior de um ano, e quanto a frequência, também foi citado que esta deve ser maior que 3 vezes por semana (Solomonow *et al.*, 1997), como realizou a maior parte da nossa amostra.

Outra característica que difere o nosso estudo dos demais publicados é o tipo de órtese utilizada para marcha. Na maioria das pesquisas são utilizadas órteses que suspendem o peso do corpo ou facilitam o movimento de marcha. Na nossa pesquisa, nenhuma destas órteses foi referida, os participantes relataram utilizar os seguintes dispositivos: tutor longo (1), muletas (2), tala de lona (2), ou apenas auxílio de andador (2) ou barras (1). Desta forma, o peso do corpo é descarregado totalmente nas articulações e a musculatura remanescente é utilizada para realizar o movimento dos passos.

Nosso estudo é importante para reafirmar a alta prevalência de baixa massa óssea nos lesados medulares (principal fator de risco para fraturas), a hipovitaminose de vitamina D, que pode agravar o estado de saúde destes indivíduos, bem como, ressaltar a correlação dos fatores de risco já conhecidos para baixa massa óssea nesta população; como o IMC baixo e a lesão completa, os quais também foram encontrados nos lesados medulares por traumas da região sul do Brasil neste estudo.

Além disso, adicionamos, que em pacientes com lesões crônicas de cunho menos grave, o treino de marcha de longa duração com dispositivos de total suporte de peso, pode auxiliar na manutenção da massa óssea destes indivíduos. Salientamos que outras pesquisas devem ser realizadas levando em consideração o tipo de órtese de total suporte de peso, a frequência e o tempo de utilização. Em nosso estudo não foi possível realizar estas inferências devido ao pequeno tamanho amostral. Outras limitações que enfrentamos foram relacionadas à dificuldade na composição da amostra devido à falta de cadastro dos sujeitos com lesão medular vinculados às instituições participantes, assim como, a ausência de transporte e dificuldade de mobilidades dos colaboradores para comparecer aos locais de coleta de dados e realização dos exames.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sujeitos com lesão medular por traumatismo são candidatos à perda de massa óssea, massa muscular e também ao risco de obesidade.

Neste quesito, o nosso estudo pode contribuir na formação do conhecimento por adicionar à comunidade acadêmica uma associação através do relato dos participantes sobre a realização de treino de marcha em algum momento após o trauma sofrido, podendo este treino atuar como fator de proteção para reduzir o risco de Baixa Massa Óssea.

Desta forma, a demonstração do papel do treino de marcha em nosso estudo pode estar relacionada ao fato de que o grupo avaliado apresentou um grau de lesão menos acentuado e um tempo de realização da intervenção maior do que o previamente publicado na literatura, e, somando-se a isso, o fato os participantes terem utilizado a musculatura remanescente e total descarga do peso do corpo nas articulações, eventualmente pela utilização de órteses, podem ter contribuído para tais achados.

8 CONCLUSÕES

O estudo com homens com lesão medular por traumatismo permitiu concluir o seguinte:

- 1- A maioria dos sujeitos apresentou baixa massa óssea em pelo menos um dos três sítios de interesse (corpo total, coluna lombar ou fêmur proximal);
- 2- A maioria dos participantes mostrou baixa massa óssea no fêmur proximal em relação aos outros sítios anatômicos estudados;
- 3- Dentro do sítio de interesse do fêmur proximal as sub-regiões mais acometidas por baixa massa óssea foram as zonas intertrocânticas e colo do fêmur;
- 4- Os valores séricos médios de Vitamina D encontrados estavam situados na faixa de insuficiência;
- 5- Não houve associação entre as médias dos parâmetros séricos relacionados ao metabolismo ósseo e baixa massa óssea na amostra;
- 6- Houve associação positiva entre lesão medular completa e baixa massa óssea;
- 7- Houve associação significativa entre índice de massa corporal mais elevado e proteção para baixa massa óssea;
- 8- O treino de marcha mostrou efeito protetor para baixa massa óssea em sujeitos masculinos com lesão medular espinhal traumática.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERY, A.; TATOR, C.; KRASSIOUKOV, A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *J Neurotrauma*, v. 21, n. 10, p. 1355-70, Oct 2004. ISSN 0897-7151 (Print)

0897-7151 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15672627> >.

ALAVIZADEH, S. A. et al. Prevalence and associated factors of T-score discordance between different sites in Iranian patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 52, n. 4, p. 322-6, Apr 2014. ISSN 1476-5624 (Electronic)

1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296808> >.

ALEXANDER, M. S. Outcomes in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*, v. 44, n. 1, p. 63-4, 2007. ISSN 1938-1352 (Electronic)

0748-7711 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551858> >.

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*, v. 311, n. 7003, p. 485, Aug 19 1995. ISSN 0959-8138 (Print)

0959-535X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7647644> >.

ATKINSON, S. A. [The new dietary reference intakes from the Institute of Medicine for calcium and vitamin D]. *Perspect Infirm*, v. 8, n. 5, p. 5, Sep-Oct 2011. ISSN 1708-1890 (Print)

1708-1890 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939083> >.

BALAGUER, R.; OLMOS, J. M. [Prevalence of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal women]. *Atencion Primaria*, v. 30, p. 342-5, abr 2005 2005.

BAMBAKIDIS, N. C. et al. Stem cell biology and its therapeutic applications in the setting of spinal cord injury. *Neurosurg Focus*, v. 24, n. 3-4, p. E20, 2008. ISSN 1092-0684 (Electronic)

1092-0684 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341397>>.

BAPTISTE, D. C.; FEHLINGS, M. G. Update on the treatment of spinal cord injury. *Prog Brain Res*, v. 161, p. 217-33, 2007. ISSN 0079-6123 (Print)

0079-6123 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618980>>.

BARROS, A. J.; HIRAKATA, V. N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*, v. 3, p. 21, Oct 20 2003. ISSN 1471-2288 (Electronic)

1471-2288 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567763>>.

BATTAGLINO, R. A. et al. Spinal cord injury-induced osteoporosis: pathogenesis and emerging therapies. *Curr Osteoporos Rep*, v. 10, n. 4, p. 278-85, Dec 2012. ISSN 1544-2241 (Electronic)

1544-1873 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983921>>.

BAUMAN, W. A.; CARDOZO, C. P. Osteoporosis in Individuals with Spinal Cord Injury. *PM R*, Aug 27 2014. ISSN 1934-1563 (Electronic)

1934-1482 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171878>>.

BAUMAN, W. A. et al. Underestimation of bone loss of the spine with posterior-anterior dual-energy X-ray absorptiometry in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 33, n. 3, p. 214-20, 2010. ISSN 1079-0268 (Print)

1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737794>>.

BAUMAN, W. A. et al. Acute suppression of bone turnover with calcium infusion in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 32, n. 4, p. 398-403, 2009. ISSN 1079-0268 (Print)

1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777860>>.

BEATTIE, M. S.; FAROOQUI, A. A.; BRESNAHAN, J. C. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, v. 17, n. 10, p. 915-25, Oct 2000. ISSN 0897-7151 (Print)

0897-7151 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063057>>.

BETHEA, J. R. Spinal cord injury-induced inflammation: a dual-edged sword. *Prog Brain Res*, v. 128, p. 33-42, 2000. ISSN 0079-6123 (Print)

0079-6123 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105667>>.

BIERING-SORENSEN, F.; BOHR, H. H.; SCHAADT, O. P. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest*, v. 20, n. 3, p. 330-5, Jun 1990. ISSN 0014-2972 (Print)

0014-2972 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2114994>>.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res*, v. 24, n. 5, p. 935-42, May 2009. ISSN 1523-4681 (Electronic)

0884-0431 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19113911>>.

BLAKE, G. M.; FOGELMAN, I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*, v. 40, n. 1, p. 62-73, Jan 2010. ISSN 1558-4623 (Electronic)

0001-2998 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19958851>>.

BRACCO O; KAYATH M; J., V. Hormônio paratireóide (1-34) no tratamento da osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n. 3, p. 6, 2003.

BRACKEN, M. B. et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*, v. 322, n. 20, p. 1405-11, May 17 1990. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278545>>.

BRACKEN, M. B. et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA*, v. 277, n. 20, p. 1597-604, May 28 1997. ISSN 0098-7484 (Print)

0098-7484 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168289>>.

BRACKEN, M. B. et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg*, v. 89, n. 5, p. 699-706, Nov 1998. ISSN 0022-3085 (Print)
0022-3085 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817404>>.

BREWER, K. L.; BETHEA, J. R.; YEZIERSKI, R. P. Neuroprotective effects of interleukin-10 following excitotoxic spinal cord injury. *Exp Neurol*, v. 159, n. 2, p. 484-93, Oct 1999. ISSN 0014-4886 (Print)
0014-4886 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506519>>.

BRYSON, J. E.; GOURLAY, M. L. Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med*, v. 32, n. 3, p. 215-25, 2009. ISSN 1079-0268 (Print)
1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810623>>.

BUCHHOLZ, A. C.; BUGARESTI, J. M. A review of body mass index and waist circumference as markers of obesity and coronary heart disease risk in persons with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 43, n. 9, p. 513-8, Sep 2005. ISSN 1362-4393 (Print)
1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824757>>.

CARBONE, L. D. et al. Morbidity following lower extremity fractures in men with spinal cord injury. *Osteoporos Int*, v. 24, n. 8, p. 2261-7, Aug 2013. ISSN 1433-2965 (Electronic)
0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392311>>.

CARRILLO N; FERN L; B., C. The role of calcium, calcitriol and its receptor in parathyroid regulation. *Nefrologia*, v. 29, n. 2, p. 5, 2009.

CHOI, D. W. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol*, v. 23, n. 9, p. 1261-76, Nov 1992. ISSN 0022-3034 (Print)
0022-3034 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361523>>.

CHOW, Y. W. et al. Ultrasound bone densitometry and dual energy X-ray absorptiometry in patients with spinal cord injury: a cross-sectional study. *Spinal Cord*, v. 34, n. 12, p. 736-41, Dec 1996. ISSN 1362-4393 (Print)

1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961432>>.

COUPAUD, S. et al. Muscle and bone adaptations after treadmill training in incomplete Spinal Cord Injury: a case study using peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 9, n. 4, p. 288-97, Oct-Dec 2009. ISSN 1108-7161 (Print)

1108-7161 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949287>>.

DA PAZ, A. C. et al. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in Brazilian hospitals. *Paraplegia*, v. 30, n. 9, p. 636-40, Sep 1992. ISSN 0031-1758 (Print)

0031-1758 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1408340>>.

DAUTY, M. et al. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone*, v. 27, n. 2, p. 305-9, Aug 2000. ISSN 8756-3282 (Print)

1873-2763 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913927>>.

DAWSON-HUGHES, B. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*, v. 21, n. 7, p. 1151-4, Jul 2010. ISSN 1433-2965 (Electronic)

0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422154>>.

DE BRUIN, E. D. et al. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 80, n. 2, p. 214-20, Feb 1999. ISSN 0003-9993 (Print)

0003-9993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025500>>.

DE BRUIN, E. D. et al. Long-term changes in the tibia and radius bone mineral density following spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 43, n. 2, p. 96-101, Feb 2005. ISSN 1362-4393 (Print)

1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534621>>

>.

DE CARVALHO, D. C. et al. Improvement of metabolic and cardiorespiratory responses through treadmill gait training with neuromuscular electrical stimulation in quadriplegic subjects. *Artif Organs*, v. 30, n. 1, p. 56-63, Jan 2006. ISSN 0160-564X (Print)

0160-564X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409398>>.

DE LAET, C. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, v. 16, n. 11, p. 1330-8, Nov 2005. ISSN 0937-941X (Print)

0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928804>>.

DEMIREL, G. et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 36, n. 12, p. 822-5, Dec 1998. ISSN 1362-4393 (Print)

1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881730>>.

DEVIVO, M. J. Causes and costs of spinal cord injury in the United States. *Spinal Cord*, v. 35, n. 12, p. 809-13, Dec 1997. ISSN 1362-4393 (Print)

1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9429259>>.

DIAZ CURIEL, M. et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)*, v. 116, n. 3, p. 86-8, Jan 27 2001. ISSN 0025-7753 (Print)

0025-7753 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181284>>.

DIONYSSIOTIS, Y. Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: an update on epidemiology and physiopathological mechanisms. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 11, n. 3, p. 257-65, Sep 2011. ISSN 1108-7161 (Print)

1108-7161 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885901>>.

DITUNNO, J. F., JR.; FORMAL, C. S. Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med*, v. 330, n. 8, p. 550-6, Feb 24 1994. ISSN 0028-4793 (Print)

0028-4793 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302323>>.

DUDLEY-JAVOROSKI, S.; SHIELDS, R. K. Longitudinal changes in femur bone mineral density after spinal cord injury: effects of slice placement and peel method. *Osteoporos Int*, v. 21, n. 6, p. 985-95, Jun 2010. ISSN 1433-2965 (Electronic) 0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707702>>.

DUTRA, C. M. R. et al. Bone Mineral Density of spinal cord injured persons after six months of body eight support training. *Fisioter: Mov.*, v. 25, n. 0103-5150, p. 7, 2012.

EDWARDS, W. B.; SCHNITZER, T. J.; TROY, K. L. Bone mineral loss at the proximal femur in acute spinal cord injury. *Osteoporos Int*, v. 24, n. 9, p. 2461-9, Sep 2013. ISSN 1433-2965 (Electronic) 0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468075>>.

EFTEKHARPOUR, E.; KARIMI-ABDOLREZAEI, S.; FEHLINGS, M. G. Current status of experimental cell replacement approaches to spinal cord injury. *Neurosurg Focus*, v. 24, n. 3-4, p. E19, 2008. ISSN 1092-0684 (Electronic) 1092-0684 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341395>>.

EMERY, E. et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg*, v. 89, n. 6, p. 911-20, Dec 1998. ISSN 0022-3085 (Print) 0022-3085 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9833815>>.

FELSON, D. T. et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*, v. 8, n. 5, p. 567-73, May 1993. ISSN 0884-0431 (Print) 0884-0431 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8511983>>.

FORREST, G. F. et al. Neuromotor and musculoskeletal responses to locomotor training for an individual with chronic motor complete AIS-B spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 31, n. 5, p. 509-21, 2008. ISSN 1079-0268 (Print) 1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086708>>.

FRANCIS, R. M. et al. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. *QJM*, v. 99, n. 6, p. 355-63, Jun 2006. ISSN 1460-2725 (Print)

1460-2393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537574>>.

FROTZLER, A. et al. Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: a longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone*, v. 43, n. 3, p. 549-55, Sep 2008. ISSN 8756-3282 (Print) 1873-2763 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567554>>.

GARDNER, M. J.; ALTMAN, D. G. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*, v. 292, n. 6522, p. 746-50, Mar 15 1986. ISSN 0267-0623 (Print) 0267-0623 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3082422>>.

GARLAND, D. E. et al. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med*, v. 27, n. 3, p. 202-6, 2004. ISSN 1079-0268 (Print) 1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478520>>.

GARLAND, D. E.; ADKINS, R. H.; STEWART, C. A. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 31, n. 5, p. 543-50, 2008. ISSN 1079-0268 (Print) 1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086712>>.

_____. Bone Impairment and Spinal Cord Injury. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. JH STONE, M. B. Available online: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/108/> 2010.

GARLAND, D. E. et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res*, v. 10, n. 3, p. 371-8, May 1992. ISSN 0736-0266 (Print) 0736-0266 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569500>>.

GIANGREGORIO, L.; MCCARTNEY, N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med*, v. 29, n. 5, p. 489-500, 2006. ISSN 1079-0268 (Print) 1079-0268 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17274487>>.

GIANGREGORIO, L. M. et al. Body weight supported treadmill training in acute spinal cord injury: impact on muscle and bone. *Spinal Cord*, v. 43, n. 11, p. 649-57, Nov 2005. ISSN 1362-4393 (Print) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968302> >.

GIANGREGORIO, L. M. et al. Can body weight supported treadmill training increase bone mass and reverse muscle atrophy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury? *Appl Physiol Nutr Metab*, v. 31, n. 3, p. 283-91, Jun 2006. ISSN 1715-5312 (Print). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770357> >.

GIFRE, L. et al. Incidence of skeletal fractures after traumatic spinal cord injury: a 10-year follow-up study. *Clin Rehabil*, v. 28, n. 4, p. 361-9, Apr 2014. ISSN 1477-0873 (Electronic) 0269-2155 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096543> >.

GORDON, K. E.; WALD, M. J.; SCHNITZER, T. J. Effect of parathyroid hormone combined with gait training on bone density and bone architecture in people with chronic spinal cord injury. *PM R*, v. 5, n. 8, p. 663-71, Aug 2013. ISSN 1934-1563 (Electronic) 1934-1482 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558091> >.

GRACITELLI M et al. Paratormônio e osteoporose: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 46, n. 3, p. 5, 2002.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*, v. 359, n. 9300, p. 57-61, Jan 5 2002. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809203> >.

GUZMAN IBARRA, M. et al. [Prevalence of osteopenia and osteoporosis assessed by densitometry in postmenopausal women]. *Ginecol Obstet Mex*, v. 71, p. 225-32, May 2003. ISSN 0300-9041 (Print) 0300-9041 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12908337> >.

HANNAN, M. T. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, v. 15, n. 4, p. 710-20, Apr 2000. ISSN 0884-0431 (Print) 0884-0431 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780863>>.

HEANEY, R. P. et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*, v. 22, n. 2, p. 142-6, Apr 2003. ISSN 0731-5724 (Print) 0731-5724 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672710>>.

HOLICK, M. F. Too little vitamin D in premenopausal women: why should we care? *Am J Clin Nutr*, v. 76, n. 1, p. 3-4, Jul 2002. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081814>>.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n. 7, p. 1911-30, Jul 2011. ISSN 1945-7197 (Electronic) 0021-972X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368>>.

HUMMEL, K.; CRAVEN, B. C.; GIANGREGORIO, L. Serum 25(OH)D, PTH and correlates of suboptimal 25(OH)D levels in persons with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 50, n. 11, p. 812-6, Nov 2012. ISSN 1476-5624 (Electronic) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710945>>.

JACKSON, A. B. et al. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: change and stability over 30 years. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 85, n. 11, p. 1740-8, Nov 2004. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520968>>.

JIANG, S. D.; DAI, L. Y.; JIANG, L. S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int*, v. 17, n. 2, p. 180-92, Feb 2006. ISSN 0937-941X (Print) 0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217589>>.

JJ Company. Lâminas Ca Vitros Chemistry Products [bula]. Reino Unido.

JJ Company. Lâminas CREA Vitros Chemistry Products [bula]. Reino Unido.

JJ Company. Lâminas URE Vitros Chemistry Products [bula]. Reino Unido.

JONES, L. M.; GOULDING, A.; GERRARD, D. F. DEXA: a practical and accurate tool to demonstrate total and regional bone loss, lean tissue loss and fat mass gain in paraplegia. *Spinal Cord*, v. 36, n. 9, p. 637-40, Sep 1998. ISSN 1362-4393 (Print) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773449>>.

KARIMI, M. T. et al. Determination of the influence of walking with orthosis on bone osteoporosis in paraplegic subjects based on the loads transmitted through the body. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, v. 28, n. 3, p. 325-9, Mar 2013. ISSN 1879-1271 (Electronic) 0268-0033 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360895>>.

KHAN, A. et al. Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can*, v. 36, n. 9, p. 839-43, Sep 2014. ISSN 1701-2163 (Print) 1701-2163 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222365>>.

KICH, D. M. et al. Determination of 25-hidroxy-vitamin D2 and D3 in plasma by HPLC-DAD. *J Bras Patol Med Lab*, v. 48, n. 5, p. 8, 2012.

KLUSMAN, I.; SCHWAB, M. E. Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Res*, v. 762, n. 1-2, p. 173-84, Jul 11 1997. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262171>>.

KWON, B. K. et al. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*, v. 4, n. 4, p. 451-64, Jul-Aug 2004. ISSN 1529-9430 (Print) 1529-9430 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246307>>.

LABTEST. Acessado em 11 de junho de 2011: <http://labtest.com.br/reagentes>., 2011. Acesso em: 11/06/2011.

LAZO, M. G. et al. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord*, v. 39, n. 4, p. 208-14, Apr 2001. ISSN 1362-4393 (Print) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420736>>.

LEAL-FILHO, M. B. et al. Spinal cord injury: epidemiological study of 386 cases with emphasis on those patients admitted more than four hours after the trauma. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 66, n. 2B, p. 365-8, Jun 2008. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641873>>.

LEBLANC, A. D. et al. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res*, v. 5, n. 8, p. 843-50, Aug 1990. ISSN 0884-0431 (Print) 0884-0431 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2239368>>.

LESLIE, W. D.; NANCE, P. W. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 74, n. 9, p. 960-4, Sep 1993. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8379843>>.

LICHY, A. M.; GROAH, S. Asymmetric lower-limb bone loss after spinal cord injury: case report. *J Rehabil Res Dev*, v. 49, n. 2, p. 221-6, 2012. ISSN 1938-1352 (Electronic) 0748-7711 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773524>>.

LIN, L. P. et al. Risk for osteopenia and osteoporosis in institution-dwelling individuals with intellectual and/or developmental disabilities. *Res Dev Disabil*, v. 36C, p. 108-113, Oct 16 2014. ISSN 1873-3379 (Electronic) 0891-4222 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462471>>.

MAIMOUN, L. et al. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal Cord*, v. 44, n. 4, p. 203-10, Apr 2006. ISSN 1362-4393 (Print) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16158075>>.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. *Lancet*, v. 359, n. 9304, p. 417-

25, Feb 2 2002. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844532> >.

MILLER, P. D. et al. Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an international panel. The Society for Clinical Densitometry. *Semin Arthritis Rheum*, v. 25, n. 6, p. 361-72, Jun 1996. ISSN 0049-0172 (Print) 0049-0172 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792508> >.

MIYAHARA, K. et al. Effect of sports activity on bone mineral density in wheelchair athletes. *J Bone Miner Metab*, v. 26, n. 1, p. 101-6, 2008. ISSN 0914-8779 (Print) 0914-8779 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095071> >.

NEEDHAM-SHROPSHIRE, B. M. et al. Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 3. Lack of effect on bone mineral density. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 78, n. 8, p. 799-803, Aug 1997. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9344296> >.

NESBY-O'DELL, S. et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, v. 76, n. 1, p. 187-92, Jul 2002. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081833> >.

NICHOLSON, D. W.; THORNBERRY, N. A. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*, v. 22, n. 8, p. 299-306, Aug 1997. ISSN 0968-0004 (Print) 0968-0004 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9270303> >.

OF J et al. postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. *J Manag Care Pharm*, v. 12, n. 6, p. 5, 2006.

OLESON, C. V.; PATEL, P. H.; WUERMSER, L. A. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 33, n. 3, p. 202-13, 2010. ISSN 1079-0268 (Print) 1079-0268 (Linking). Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737793> >.

PELLETIER, C. A. et al. Self-Report of One-Year Fracture Incidence and Osteoporosis Prevalence in a Community Cohort of Canadians with Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, v. 20, n. 4, p. 302-309, Fall 2014. ISSN 1082-0744 (Print) 1082-0744 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477743> >.

POPOVICH, P. G.; WEI, P.; STOKES, B. T. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol*, v. 377, n. 3, p. 443-64, Jan 20 1997. ISSN 0021-9967 (Print) 0021-9967 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989657> >.

QIN, W.; BAUMAN, W. A.; CARDOZO, C. P. Evolving concepts in neurogenic osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, v. 8, n. 4, p. 212-8, Dec 2010. ISSN 1544-2241 (Electronic) 1544-1873 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20820963> >.

RECKER, R. et al. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*, v. 15, n. 10, p. 1965-73, Oct 2000. ISSN 0884-0431 (Print) 0884-0431 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11028449> >.

RESNICK, D. K. et al. Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*, v. 15, n. 12, p. 1005-13, Dec 1998. ISSN 0897-7151 (Print) 0897-7151 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872457> >.

ROSENBERG, L. J.; TENG, Y. D.; WRATHALL, J. R. Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *J Neurosci*, v. 19, n. 14, p. 6122-33, Jul 15 1999. ISSN 1529-2401 (Electronic) 0270-6474 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10407048> >.

SABO, D. et al. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg*, v. 121, n. 1-2, p. 75-8, 2001. ISSN 0936-8051 (Print)

0936-8051 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195125>>.

SARAIVA, G. L. et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int*, v. 16, n. 12, p. 1649-54, Dec 2005. ISSN 0937-941X (Print) 0937-941X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947862>>.

SEKHON, L. H.; FEHLINGS, M. G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 26, n. 24 Suppl, p. S2-12, Dec 15 2001. ISSN 0362-2436 (Print) 0362-2436 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805601>>.

SHARAN, K. et al. Role of calcium-sensing receptor in bone biology. *Indian J Med Res*, v. 127, n. 3, p. 274-86, Mar 2008. ISSN 0971-5916 (Print) 0971-5916 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497443>>.

SHETTY, N. B. et al. Management of velopharyngeal defects: a review. *J Clin Diagn Res*, v. 8, n. 3, p. 283-7, Mar 2014. ISSN 2249-782X (Print) 973-709X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783161>>.

SOLOMONOW, M. et al. Reciprocating gait orthosis powered with electrical muscle stimulation (RGO II). Part II: Medical evaluation of 70 paraplegic patients. *Orthopedics*, v. 20, n. 5, p. 411-8, May 1997. ISSN 0147-7447 (Print) 0147-7447 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9172248>>.

STEINGRIMSDOTTIR, L. et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*, v. 294, n. 18, p. 2336-41, Nov 9 2005. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278362>>.

SUZUKI, A. et al. Pharmacological topics of bone metabolism: recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci*, v. 106, n. 4, p. 530-5, Apr 2008. ISSN 1347-8613 (Print) 1347-8613 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18431035>>.

TANGPRICHA, V. et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*, v. 112, n. 8, p. 659-62, Jun 1 2002. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034416>>.

TATOR, C. H.; KOYANAGI, I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg*, v. 86, n. 3, p. 483-92, Mar 1997. ISSN 0022-3085 (Print) 0022-3085 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9046306>>.

THOUMIE, P. et al. Restoration of functional gait in paraplegic patients with the RGO-II hybrid orthosis. A multicenter controlled study. II: Physiological evaluation. *Paraplegia*, v. 33, n. 11, p. 654-9, Nov 1995. ISSN 0031-1758 (Print) 0031-1758 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8584300>>.

TREMOLLIÈRES, F. A.; POUILLES, J. M.; RIBOT, C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 77, n. 3, p. 683-6, Sep 1993. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8370689>>.

VAZIRI, N. D. et al. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 75, n. 7, p. 766-9, Jul 1994. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8024422>>.

VIAPIANA, O. et al. DXA bone mineral density in males: retrospective study in real life. *Aging Clin Exp Res*, Dec 5 2014. ISSN 1720-8319 (Electronic) 1594-0667 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476107>>.

VICO, L. et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*, v. 355, n. 9215, p. 1607-11, May 6 2000. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821365>>.

VIEIRA, J. G. et al. [Parathyroid hormone values obtained with immunometric assays depend on the amino-terminal antibody specificity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 48, n. 4, p. 518-24, Aug 2004. ISSN 0004-2730 (Print) 0004-2730 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761516> >.

WAHL, D. A. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*, v. 7, n. 1-2, p. 155-72, Dec 2012. ISSN 1862-3514 (Electronic). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225293> >.

WILMET, E. et al. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia*, v. 33, n. 11, p. 674-7, Nov 1995. ISSN 0031-1758 (Print) 0031-1758 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8584304> >.

WYNDAELE, M.; WYNDAELE, J. J. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*, v. 44, n. 9, p. 523-9, Sep 2006. ISSN 1362-4393 (Print) 1362-4393 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389270> >.

ZHEN, D. et al. High prevalence of vitamin D deficiency among middle-aged and elderly individuals in northwestern China: Its relationship to osteoporosis and lifestyle factors. *Bone*, v. 71C, p. 1-6, Oct 5 2014. ISSN 1873-2763 (Electronic) 1873-2763 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284157> >.

ZWIMPFER, T. J.; BERNSTEIN, M. Spinal cord concussion. *J Neurosurg*, v. 72, n. 6, p. 894-900, Jun 1990. ISSN 0022-3085 (Print) nking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2338574> >.

10 APÉNDICE 1

QUESTIONÁRIO

- Nome:
- Idade: _____ Data de Nasc.: __/__/____
- Peso: _____ Altura: _____
- Tempo de lesão medular:
- Tipo de lesão medular: () completa () Incompleta
- Nível de lesão medular:
- Usa medicamentos?
 - qual?
 - frequência
 - há quanto tempo?
- Tempo médio aproximado de exposição ao sol por dia:
 - () < 1 hora () 1-2 horas () > 2 horas
 - Usa protetor solar? () sim () não
 - Qual fator?
 - Que horas aplica?
 - Realiza reaplicação?
- Condições sócio-econômicas
 - Renda: () 1-4 salários mínimos
 - () 5-6 salários mínimos
 - () 7-10 salários mínimos
 - () > 10 salários mínimos
 - Escolaridade:
 - () primeiro grau incompleto
 - () primeiro grau completo
 - () segundo grau incompleto
 - () segundo grau completo
 - () terceiro grau incompleto
 - () terceiro grau completo/ pós-graduação
 - Profissão: _____
- Como o senhor percebe sua saúde?
 - () muito ruim () ruim () boa () muito boa () ótima
- O senhor apresenta alguma doença?
 - () HAS () diabetes () doença renal () doença tireoidiana
 - () Outra: _____

- Fuma? (maços/semana) ()sim ()não
 - há quanto tempo?
 - freqüência
- Faz uso de bebidas alcólicas? (drinks/semana) ()sim ()não
 - qual?
 - freqüência
 - há quanto tempo?
- Fraturas ósseas no passado? ()sim ()não
 - Qual osso?
 - Quanto tempo?
- Pratica exercício físico/esporte? (h/semana) ()sim ()não
 - qual?
 - freqüência
 - há quanto tempo?
- Realizou tratamento de Fisioterapia? ()sim ()não
 - Quanto tempo?
 - Horas por semana?
- Fazia treino ortostático? ()sim ()não
 - Qual/Como?
 - Quanto tempo?
 - Horas por semana?
- Fazia treino de marcha? ()sim ()não
 - Como?
 - Quanto tempo?
 - Horas por semana?
- Fez uso de automobilização? ()sim ()não
 - Qual?
 - Quanto tempo?
 - Horas por semana?
- Fez uso de Estimulação muscular elétrica (FES/NEMS)? ()sim ()não

- Quanto tempo?

- Horas por semana?

- Realizou hidroterapia? ()sim ()não

- Quanto tempo?

- Horas por semana?

-Algum outro recurso fisioterapêutico? ()sim ()não

- Qual?

- Quanto tempo?

- Horas por semana?

Data: __/__/____

Assinatura:_____

11 APÊNDICE 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo título é “Fatores de risco para osteoporose e níveis séricos de paratormônio e vitamina D em homens com lesão medular por traumatismo”.

O objetivo principal desse estudo é o de verificar se existe relação de determinadas características na sua história médica e dos níveis sanguíneos de vitamina D e hormônio da paratireóide (PTH) com a densidade óssea (resistência e saúde dos ossos) em pessoas com lesão medular por traumatismo.

A importância desse estudo se justifica pelo fato de que pessoas que apresentam este tipo de lesão, frequentemente, sofrem com uma perda óssea bastante intensa. Desse modo, a realização de estudos sobre esse assunto podem trazer maiores esclarecimentos a respeito de como ocorre essa fraqueza do osso e, assim, buscar através dessa pesquisa melhores formas de tratamento para esta situação.

Para a realização desse estudo você irá responder algumas perguntas sobre hábitos de vida (fumo, exposição solar, prática de exercícios, fisioterapia que já realizou, etc.), hábitos alimentares e conhecimento de alguma doença no passado ou presente que possa interferir na saúde dos seus ossos. O tempo estimado para a realização destes questionários é de aproximadamente 20 minutos. Após responder essas perguntas será realizada uma coleta de sangue de aproximadamente 5 mL (1 colher de sopa) de sangue que pode deixar apenas um pequeno hematoma (roxo) no local da coleta.

Posteriormente será combinado uma data e horário para o senhor comparecer ao Hospital São Lucas da PUCRS em Porto Alegre, para realizar o exame de densitometria óssea. Esse exame é uma técnica de imagem e é totalmente indolor. Para realizar esse exame, o senhor será posicionado em uma mesa, confortavelmente e de barriga para cima, ficando imóvel por alguns minutos.

O senhor não terá nenhum custo e será informado dos seus dados coletados durante a pesquisa. Para dúvidas ou esclarecimentos, o senhor poderá entrar em contato com a pesquisadora Elisa Lettnin Kaminski pelo fone 51 81150446 ou email elisa.kaminski@acad.pucrs.br, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS pelo telefone 3330 3345.

Eu _____ fui informado dos objetivos desta pesquisa de forma clara. Declaro que recebi todas informações a respeito do estudo e das avaliações a que serei submetido e esclareci todas as minhas dúvidas. Declaro também que sei a respeito da possibilidade de abandonar a pesquisa a qualquer momento, se assim o quiser, bem como, solicitar novas explicações a respeito do que está sendo realizado na pesquisa e o andamento. Fui informado que os dados obtidos para esta pesquisa são de caráter sigiloso e serão apresentados em revistas especializadas, congressos ou meios de divulgação sempre através de códigos, nunca revelando identidade.

Desse modo, concordo em fazer parte da referida pesquisa.

Nome do participante

Data ____/____/____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

12 ANEXO 1



HOME LOGOUT HELP REGISTER UPDATE MY INFORMATION JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU CONTACT US SUBMIT A MANUSCRIPT INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Submissions Being Processed for Author Elisa Lettnin Kaminski, Ms

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Action	Manuscript Number	Title
Action Links		Walking training, body mass index and incomplete l spinal cord injuries

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

[<< Author Main Menu](#)



23/01/2015 (36 não lidos) - elisakaminski - Yahoo Mail

[Início](#)
[Mail](#)
[Notícias](#)
[Esportes](#)
[Finanças](#)
[Tempo](#)
[Jogos](#)
[Grupos](#)
[Respostas](#)
[Screen](#)
[Flickr](#)
[Celular](#)
[Mais](#)

[início](#)












 Apagar
  Mover
  Spam
  Mais
 



Entrada (36)

Rascunhos (99)

Enviadas

Spam (86)

Lixeira (14)

> Pastas (1)

> Visualizações inteligentes

- Não lido
- Favorito
- Pessoas
- Social
- Viagem
- Compras
- Finanças

> Recente

Submission Confirmation

OSIN- Editorial Office Hoje em 9:08 AM

Para eu

Dear Mrs Elisa Kaminski,

Thank you for submitting your manuscript, "Walking training, body mass index and incomplete lesions are protective factors for low bone mass in men with spinal cord injuries", to Osteoporosis International

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://osin.edmgr.com/>

Your username is: elisakaminski
Your password is: kaminski77367

With kind regards,

Journals Editorial Office OSIN
Springer

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding. Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

Responder, Responder a todos ou Encaminhar | Mais

[Clique para responder para todos](#)

Enviar














por Daranne Jacobson em flickr

Walking training, body mass index and incomplete lesions are protective factors for low bone mass in men with spinal cord injuries

Elisa Lettnin Kaminski¹, Mauricio Sprenger Bassuino², Mariana Bruttode Pinto³, Irênio Gomes da Silva Filho⁴ and Rodolfo Herberto Schneider⁵.

1- Doctorate student at the Medicina e Ciências da Saúde Post-Graduation Program at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). Professor at the Physiotherapy course at Catholic University of Pelotas (UCPEL) - Brazil

2- Doctorate student at Geriatria e Gerontologia Post-Graduation Program in Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). Professor at the Biomedical course at Faculdades da Serra Gaúcha (FSG) - Brazil.

3- Physiotherapist from Associação dos Amigos da Criança com Deficiência (AACD) – Porto Alegre – Brazil.

4- Doctorate student and Professor at Medicina e Ciências da Saúde and at Geriatria e Gerontologia Post-Graduation Programs at Pontifical Catholic University, Rio Grande do Sul, Brazil.

5- Doctorate student and Professor at Geriatria e Gerontologia Post-Graduation Programa at Pontifical Catholic University, Rio Grande do Sul, Brazil.

Author Corresponding Address:

Prof. Elisa Lettnin Kaminski – Clínica de Fisioterapia

Address: Avenida Fernando Osório, 1586. Cep: 96055-000. Três Vendas - Pelotas - RS - Brasil

Fone: + 55 (53) 8125-8626 / 55 (53) 2128-8500

e-mail: elisa.kaminski@ucpel.edu.br / elisa-kaminski@fepps.rs.gov.br

Abstract

Purpose: We aimed at correlating physiotherapy modalities, health, injury variables and biochemical parameters with Low Bone Mass (LBM) in subjects with Spinal Cord Injuries (SCI). **Methods:** Data collection variables of SCI lesion, health and physiotherapy practice was applied on 57 men of rehabilitation centers with SCI by a questionnaire made by the authors. After the participants had blood samples collected to biochemical parameters (PTH, total Calcium, Urea, Creatinine and Vitamin D) analyses, we used Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in total body, lumbar spine and proximal femur in order to evaluate the Bone Mineral Density (BMD). After the DXA examination we divided our sample in two groups according to their BMD: patients who had Z-scores > -2.0 in all sites were the control group (normal BMD), and those who had Z-scores ≤ -2.0 in at least one site were the LBM group. Then we assessed the association between BMD and variables through crude and adjusted Poisson regression. We considered significant values $p=0.1$. **Results:** 66.7% of the SCI participants had LBM. After multivariate analyses, complete lesions ($p=0.10$), Body Mass Index ($p=0.01$) and walking training ($p=0.09$) were associated with LBM. **Conclusions:** In this study we reaffirm the risks of two variables in SCI to bone loss, low BMI and the completeness of injury, and we add that walking training with total weight-bearing and use of remaining muscle groups in SCI men with less severe lesions can help in the maintenance of bone mass.

Key Words: Spinal cord injury, Bone mass, Walking training, Body mass index and Physiotherapy.

Mini Abstract: In this study we reaffirm the risks of two variables in SCI bone loss, low BMI and the completeness of injury, and we add that walking training with total weight-bearing and use of remaining muscle groups in SCI men with less severe lesions can help in maintenance of bone mass.

Heading: Walking-training, BMI, SCI's.

Conflict of Interest: The authors declare that this study has no conflict of interests.

Introduction

Traumatic spinal cord injuries (TSCI) are frequent and devastating situations (around the world it has been estimated an incidence of about 10.4 to 83 cases per million inhabitants[1]). The consequences of such injuries limit the patient's life promoting physical deficiency which, depending on the level of the injury, can affect the rest of the patient's life. After the physical deficiency, comorbidities can take place in these cases. One of the most important is osteopenia and osteoporosis[2], which may lead to fractures that can increase the dependence of these persons on others, the length of the stay of these patients in hospital and, consequently, the public costs with TSCI[3].

Therefore various efforts have been made trying to stop bone loss (BL) or to increase bone mass (BM) in these patients. In the field of physical rehabilitation many modalities have been studied with this intention, such as standing, walking, using functional electrical stimulation (FES) and cycle ergometer[4]. The great advantage in using physiotherapy techniques, instead of other interventions, lies in the fact that physiotherapy is not invasive, that it presents both absence of side effects and the possibility of gaining other positive physiological effects[5]- while working to maintain BM.

Even with some findings about effects of these techniques in BM maintenance in TSCI's, absolute conclusions are yet not possible, since studies in this area are still contradictory. Studies published so far have some problems on sample selection and, particularly, in the frequency and duration of treatment with such interventions. Considering this context, the aim of this study has been to evaluate the physiotherapy techniques used by SCI's since the lesion had occurred until the time the research was developed, and to correlate these techniques with patient's bone mineral density (BMD) status, by DXA. Besides the physical therapy other risk factors already linked to BMD in TSCI's were also studied, as well as biochemical parameters related to bone metabolism.

Methods

This study was conducted only after the approval of the Ethics Research Committee of PUCRS, by the number of 11/05716. Participants were selected in four rehabilitation centers from Porto Alegre – a city in the South of Brazil. All individuals had traumatic paraplegia or tetraplegia, were male and were more than 18 years old. They could not participate of the study if they had cognitive impairment to answer the questions from the questionnaire, if they used some medications that influence bone metabolism, if they had other pathologies that also influence bone metabolism or if they had prosthesis or bilateral anatomical changes in lower limbs. All individuals signed an informed consent. The subjects answered a questionnaire with questions about age and injury variables: complete or incomplete lesion, level of injury (cervical, thoracic or lumbar), physical condition (paraplegic or tetraplegic), time post injury (less than five years, more than five and less than nine years or more than ten years of lesion). Participants were also asked if they were used to doing regular exercises or not (more than 6 months) and/or physical therapy techniques, such as standing or walking training, the use of FES, cycling with ergometer cycle and hydrotherapy. For all these interventions we considered the post-injury practice, frequency and the kind of intervention.

Determination of intact parathyroid hormone (iPTH) fraction was performed using electrochemiluminescence (ECLIA, Roche®) with reference value between 15-65mg/dL. The measurements of total calcium, creatinine and urea were performed in a 950 VITROS® system (Johnson & Johnson), for dry chemical, adopting reference values from 8.4-10.2 mg/dL for total calcium; 19-43 mg/dL for urea and 0.65-1.25mg/dL for creatinine - as adopted by the laboratory where the biochemical measurements were performed. The VitD determination was performed using the metabolite 25 (OH) D by HPLC-DAD. The metabolite 25 (OH) D were determined in plasma by high performance liquid chromatography using a method adapted from Kandar and Záková[6]. This method was completely described before by Kich et al [7].

The BMD was measured by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Hologic WI, as well as body mass index (BMI), Apex software. The sites analyzed were total body, lumbar spine and proximal femur. The subjects BM were classified according to the criteria of the World Health Organization (WHO). Since most of the sample was constituted by persons below 50 years old, we used the Z-score as classification parameter. According WHO: BM in due to age Z-score $> -2,0SD$ and LBM for the age group under 50 years old Z-score $\leq -2,0SD$ [8].

After the data collection procedures, the sample was split into two groups: the case group consisted of patients with LBM, in at least one of the sites analyzed, while the control group consisted of patients who had BM within the normal. The next step was to correlate the variables from the questionnaire, BMI and the biochemical parameters with the BMD of each group.

For statistical analysis we used percentage and mean and standard deviation (SD) to describe sample characteristics. Bivariate and multivariate analyses were carried using the Poisson regression with robust variance[9]. The variables selected for the multivariate models were the ones that presented associations with p-value $< 0,2$, in addition to age. We considered significant, associations with p-value $= 0,1$.

Results

We studied 57 participants. The prevalence of LBM was 66.7%(38). The mean age was $34,3 \pm 10,0$ years and BMI $24,3 \pm 4,07 \text{kg/m}^2$. Within biochemical parameters only vitamin D had mean of insufficiency ($20.7 \pm 9,02 \text{ng/ml}$), the other had means within the normal range. Other sample characteristics are shown in Table 1. The same table presents the variables that had positive associations with BMD in both groups of participants: BMI ($p=0.006$), completeness injury ($p=0.148$) and walking training ($p=0.042$). These variables, in addition to age ($p=0.311$), were selected to enter in the multiple linear regression. None of the other variables tested had significant associations with the BMD of the TSCI subjects (Table 1). The age was also selected, since it is a known risk factor for osteoporosis in general population.

In the multivariate models, three variables were significantly associated with LBM in men with TSCI: BMI ($p = 0.01$), complete lesion ($p = 0.10$) and walking training ($p=0.09$) (Table 2). Every BMI unit increases in 7% the protection for LBM. Besides that, patients who had incomplete injury presented a protection of 24% to develop LBM, compared with patients who had complete injuries. Finally, subjects that reported having done walking training after the TSCI had protection of 55% to develop LBM, compared with those who did not (Table 2).

Discussion

One of the key features of the present study lies in its different study population if compared with the usually described in bone loss (BL) –that is, postmenopausal women[10]. We chose to study individuals with TSCI because this is the population portion that suffers the most with BL[11]. Our results showed a prevalence of 66.7% LBM. Other authors have also described the prevalence of BL in SCI's. Sabo et al[12] found BMD loss in proximal femur and distal forearm, but not in the lumbar spine. The forearm site has not been evaluated by us. Lazo et al [13] evaluated BMD in 41 men with SCI by DXA, 25 of these had osteoporosis and 8 had osteopenia at femoral neck.

Studies evaluating fractures incidence in post-SCI reported that the most affected region is proximal femur[13, 14]. In our study this was also the most affected site, within the sub-region of intertrochanteric femoral area that also had a high prevalence of LBM. We highlight this sub-region because it is not a commonly evaluated area and it can be a potential region to future fractures in this population. According to Edwards et al[15] fractures in proximal femur represent one of the most serious complications to SCI subjects. Hospitalizations by fractures are frequently followed by complications such as no bone consolidation or hard consolidation and pressure ulcers caused by the orthoses use or prolonged bed rest.

To preserve bone health sufficiently appropriate mechanical unloading is required. The stress and mechanical stress are detected and modulated by osteocytes, which induce a coordinated regional response of osteoclasts and osteoblasts. In order to stimulate bone formation and inhibit reabsorption, there must be weight-bearing seal bones in sufficient intensity and frequency[4]. One of the main objectives of this study is to relate the physiotherapy performed by participants with their BM. Physiotherapy can be seen as an important tool in maintaining BMD of these individuals, because it is completely non-invasive, and, thus, it does not have adverse effects. In addition, physiotherapy also provides other benefits to the patient while stimulating bone tissue maintenance – such as maintenance of muscle length, prevention of musculoskeletal deformities (caused by disuse) and maintenance of cardiopulmonary capacity and functionality. All such benefits may aid in a greater independence of these subjects, which, in its turn, is critical for a better quality of life.

In our study the group which reported having already performed walking training for any time after TSCI showed significant protection for LBM when compared to the group which reported never having done this workout (55% protection). The other physiotherapy techniques referred by the participants did not obtain significant correlations with LBM.

About the effect of walking training on BMD of SCI's the literature is quite divergent. Only 11 papers were found, the studies showed methodological variations in all respects, but the most important ones are: the types of instrument used for bracing or supporting the body weight, time and frequency of intervention, time post-injury and the type of injury, the method assessed used to infer the BMD and BMD regions of interest. Most of these surveys were conducted with small samples and with little intervention time.

About acute SCI's de Bruin et al[16] reports that major changes were observed in the trabecular bone of immobilized subjects than in those who performed standing and walking training. According to the authors, these changes appeared to be dependent on the load of exercises performed. In patients with early mobilization only a

moderate loss, or even a gain, of BM was observed, but in relation to types of exercises performed (standing or walking) there was no significant difference between these groups. The second study contradicts these findings. Giangregorio and colleagues [17] report that in 5 acute TSCI's the Body-weight Supported Treadmill Training (BWSTT) can reverse muscle atrophy, but it is not sufficient to reverse the BL.

Although both papers cited assess the progress on BWSTT in acute TSCI, a comparison between these studies is complicated on the assessment tool, as well as the type and time of intervention, are different. However, the most remarkable differences between these studies are the frequency of intervention (5 times a week in the first and 2 times a week in the second), and especially the fact that the first study [17] was conducted with paraplegic and tetraplegic persons, while the second [18] was performed only with tetraplegic patients (who are more severe and have more difficulty in achieving gains because of the complete absence of muscle contraction in the trunk and lower limbs).

In our study most patients had chronic SCI over one year of injury. About these kind of patients other studies also show results. The first one dates from 1995 and was performed by Thoumie et al [18]. These authors evaluated an intervention with Reciprocating gait orthosis (RGO II). This research evaluated the physiological effects of intervention on cardiovascular adaptations, constipation, spasticity and osteoporosis. This study has shown a tendency to improved cardiovascular and digestive function, but no gain in BMD. We emphasize that within 21 participants one was female, that the maximum study time was 14 months, and that the authors themselves point out that the frequency intervention of 2 hours three times a week may have been insufficient [19].

Corroborating with these findings, Solomonow et al [5] allege that the limited, however reasonable, level of functional gain provided by the RGO II is associated with a general improvement in the physiological condition of the paraplegic - if used for a minimum period of 3 to 4 hours per week. Gains in BMD were not observed in this study with a 14-weeks training. Another study from the same year [19] evaluated the walking training with a different tool, the PARASTEP 1. In this study the authors conclude that the axial load combined with muscle stimulation and resistance exercise does not result in significant changes to the BMD of people with complete paraplegia. However, only 13 patients were studied, having among them only 1 woman. The region analysis was limited to the proximal femur. The evaluation instrument was the DXA.

Years later Giangregorio et al [20] studied the effect of walking training with BWSTT in BMD and muscle mass in a well-defined sample of 13 individuals with incomplete SCI, with mean age of 29 years and mean lesion time of 7 years. The subjects underwent 144 sessions along 1 year, in a frequency of 3 times a week. BMD was obtained by DXA in proximal and distal femur, proximal tibia, lumbar spine and total body. Muscle mass was obtained by computed tomography. These authors report that BWSTT is a promising intervention to increase muscle mass, but that within 12 months of this intervention there was no increase in BMD in individuals with chronic incomplete SCI [21].

Similarly, Forrest et al [21] also confirm the findings mentioned above. This research was a case study with one male with complete tetraplegia and one year of injury. Walking training was conducted for 9 months. BMD, lean and fat mass were assessed by DPX, and electromyography was used to evaluate muscle activation. In relation to body composition, there was an increase in body weight, and lean and fat mass varied differently in arms and legs: there was a decrease in lean body mass and increase in fat mass in the arms, while in the legs there was a

decrease in fat mass and increase in lean body mass (there was also a decrease in BMD in legs). As far as we are concerned, the most important contribution of this study was the increase in muscle activation found in femoral and gastrocnemius straight, explaining that neuromuscular plasticity can be induced by the repetition of walking training in persons with complete SCI[22].

A year later other authors[22] studied another case also with BWSTT for 7 months. However, this study was conducted in a patient with incomplete paraplegia, with 14 years of injury and using a different assessment tool—the Quantitative Computed Tomography peripheral. These authors showed that BMD of trabecular bone in distal tibia, increased 5% in the left and 20% in the right (the right lower limb was less affected). Proximal tibia and distal femur changes in BMD were negligible. Muscle volume also increased in the legs and thighs, being higher in the right limb[23].

In another recent study Gordon et al[23] evaluated the bone anabolic response to two stimuli: the use of teriparatide (PTH1-34, 20mg/d), calcium (1000mg/d) and Vit D (1000IU/d) for 12 months, and the mechanical load on walking training with RGO II, 3 times a week for 6 months. They evaluated 12 people with chronic SCI C1-T10. The evaluation was performed by DXA on the spine and hip, MRI of distal tibia and serum markers of bone metabolism. In this study the authors report that there was an increase in BMD at the spine of these individuals after use of the two interventions, but this increase was not significant. They suggest that further studies should be performed with a higher frequency of treatment and higher mechanical loads[24].

In Brazil, a paper[24] was conducted with 8 SCI's for more than 6 months, complete or incomplete paraplegia, with mean time post-injury 25.8 years. The walking training was conducted with partial body weight support over 6 months, 3 times a week, lasting 15 minutes each session. The weight bearing on lower limb started in the 5% of the body weight and was progressively increased until 65% of the body weight after 6 months. At the end of the study the authors found a significant increase in mean BMD of the total femur. The other regions (femoral neck and trochanter) were not significantly affected. BMD was assessed by DXA[24].

All studies mentioned so far present results of the effects of walking training with prospective designs. From these, only one article presented reports of walking training results like our study did (reported by the patient). Dauty et al[25] analyzed BMD above sublesional area in 31 SCI patients, all male, after 1 year of injury. Sublesional area was correlated with BMD and self-reported variables such as time post-injury, initial restriction in bed, daily time in sitting position and standing position or passive use of braces for walking (all these variables were questioned to the patients). In this same survey, the authors found no significant correlations between functional parameters - as daily hours spent sitting or in a standing position or the use of long braces for walking training (in 6 patients) - and the BMD of the lower limbs. Only the time of the initial length of stay in bed had significant correlation with BMD of the lower limbs[25]. This may denote that the placement of the patient standing or a walking training can prevent greater loss of BM[25].

Most of the publications addressing walking training on bone metabolism SCI's, unlike what is observed by us, do not present satisfactory results for preservation or gain BM in this population. Therefore, a comparison of the data obtained by us with previously published data becomes difficult, since the majority of the studies were prospective, with little observation time and different evaluation methods. In the study previously cited[25] the characterization of the 6 subjects who reported using braces is not clear.

In our research the group which reported having done walking training for some period of rehabilitation consisted of 8 subjects with TSCI, aged between 23 and 48 years (mean 41 years), mean time post-injury 6.15 years, all of them with 1 year of injury or more, mean weight 81kg, mean height 1,72cm and mean BMI 27.40%. Four participants of this group had paraplegia and tetraplegia: all tetraplegics had incomplete injury, 2 paraplegics also had incomplete injuries and 2 other 2 paraplegics had complete injury. As individuals were selected after the collection of data, by their BM and not by the intervention, it is clear for us that we are dealing with healthy subjects inside their condition, who have good functionality and independence regarding the adequate proportions of their possibilities.

About the intervention parameters, 6 of them reported having been walking training for over a year, and only two reported having been training for less than 1 year (9 months and 4 months). Frequency of walking performance ranged from 1 hour per week (two subjects 1 hour/week and one 2 hours/week) to 5 hours per week (the other 5 subjects). In none of the studies we addressed there were interventions greater than one year. In relation to frequency, it was mentioned that this must be greater than 3 times a week[5], as most of our sample did.

Another feature in which our study differs from others concerns the type of stent used to walking. Most of the studies used orthoses to suspend body weight or to facilitate the movement of walking. In our study, none of these orthoses was mentioned. Participants reported using the following devices: long braces (1), crutches (2), splint bag (2), or just walker aid (2) or bars (1). Thus, the body weight rests totally on the joints and muscles remainder is used to perform the movement steps.

When we related different characteristics of the sample, such as health and injury variables, we obtained two significant correlations with LBM, complete injury and BMI. These findings meet with already published data in similar studies. Sabo et al[12] in their study with 46 SCI men, mean age 32 years and time post-injury from 1 to 26 years, relate that patients that had complete SCI had BMD significantly lower in lumbar column than the ones with incomplete lesions ($p=0,02$). These authors add that the BMD was not influenced by the level of injury or outpatient status.

Garland and cols[11] report that three variables were significantly correlated with the BL in SCI's: complete injuries ($p<0.001$), BMI ($p=0.0035$) and age ($p=0.0394$). Complete injuries individuals were 6,17 more likely to have LBM in the knees. In relation to BMI for each increase unit in BMI individuals had a 11,29% protection to LBM. And for each complete year of age the chances to be in the osteoporosis group increases 3,54%. In this study 152 individuals with chronic injury were evaluate. The authors showed that the other variables did not obtain significant correlations – age in which suffered the lesion and time post-injury.

In our study, after we adjusted confounding factors (variables $p < 0.2$ and age) we found that patients with incomplete lesions had 24% protection to develop LBM compared to those with complete SCI ($p = 0.10$). Another protective factor for LBM was BMI: for every BMI unit increase there is a 7% protection for LBM ($p=0.01$).

Pelletier et al[26] claimed in a study with 1134 chronic SCI patients, mean age 48.3 years, that the variable with strongest association with osteoporosis and fractures was having sensory or motor complete SCI. In terms of

disability, there are differences between complete lesions (in which there is total loss of motor or sensory function below the injured spinal cord level) and incomplete ones (in which there is partial preservation of motor function and/or sensory below the injured spinal cord level). Patients with complete lesions have higher BL in comparison with those with incomplete injury[27]. This was demonstrated in a case study in which a patient with incomplete SCI showed asymmetric BL between the legs. The most affected limb (encephalopathy or paretic) showed a lower degree of muscle strength, reduced range of motion and reduced BMD in relation to the other member not so affected by the SCI[28].

Garland et al[11] claim that the complete SCI is the strongest indicator of BMD decrease in the lower limbs. This risk factor is so strong that it can nullify many other modifiable risk factors identified in people without disabilities. Incomplete injuries result in a decrease of 15-25% BMD at the knees, depending on the remaining muscle strength. The loss of neurological damage in both groups is much greater in comparison with the damage that occurred in the immobilization[12].

In a cross-sectional study with 11 patients with complete SCI and 30 with incomplete SCI, Demirel et al [29] found a significant difference in BMD between these groups. LBM was more prevalent among patients with complete SCI than incomplete SCI group. So Sabo et al[12] add that every effort should be taken to avoid turning an incomplete injury in a complete one, and that rehabilitation should be carried out over the patient's life.

A study evaluating fractures incidence in TSCI over 10 years established the severity of the degree of injury as the only risk factor for the development of fractures in this population, making them more susceptible to complete injury[14]. In our research we do not correlate fractures occurrence, but in sample characterization we note that more than half (55.1%) of individuals with TSCI had already suffered a fracture.

Another factor which showed significant association with BL protection in our study was BMI. Regarding this factor, previous literature has already shown its effect on the BM. In postmenopausal population a BMI above average has positive relations with BMD[30]. Possible mechanisms to explain this include: high fat rate that converts androstenedione (metabolic precursor of estrogen and testosterone) in a metabolically active estrogen, the greater load on the bones receiving weight-bearing and higher peak BM in adolescence[30, 31].

Studies evaluating BMI influence on BMD of SCI men have found that a high BMI ($> 25\text{kg/m}^2$) has a positive influence on increase of BMD of the spine, hip, and, in particular, may be a predictor for increased BM knees. However, the above-mentioned mechanism for increasing BM by BMI in healthy people cannot be applied in these cases. Garland et al report that people with SCI retain more fat and less muscle tissue; allied to it, these individuals also have minimal or no weight-bearing on the lower limbs[32].

Obesity has been considered osteoprotective, i.e. people with higher BMI are less likely to have osteoporotic fractures[33]. However, the relation between obesity and BL SCI is not well known. Some reports show an increase in visceral fat index limbs below the level of injury, and some studies also show an increase in the fat tissue index in non-paralyzed limbs, above the lesion level[34].

Buchholz et al[34], in their systematic review of BMI and waist circumference as risk markers for obesity and coronary heart disease in people with SCI, report that people (mostly men) with chronic SCI usually have a high

BMI percentage, ranging from 23 to 35%[35]. The authors show that the percentage of BMI in chronic SCI is 8-18% higher compared to healthy people matched in age, weight and height[35].

An Iranian study in the capital Tehran[35] with paraplegic men correlated T-score of different regions of these individuals with characteristics, including age, height and weight. The authors concluded that BMI was the only protective factor for BL in two regions, that is, column and radio. In addition to this, two other studies already mentioned[11, 12] also found a significant correlation for osteoporosis protection by increased BMI in people with SCI. A cohort of risk factors for BL 4 years follow up in older people (800 men and women, mean age 74 years) indicated that the variables consistently considered as risk factors were female gender, low body weight and weight loss, while weight gain appeared as a protective factor for BL in men and women at this age[36].

Laet et al[37] in a meta-analysis, which sought to relate the IMC with fracture risk by evaluating 12 population-based studies in people without SCI, concluded that a low percentage of BMI confers risk of substantial importance for fractures, being independent of factors such as age and sex and, however, dependent on BMD. Nevertheless, the same authors add that from the public health point of view a high BMI is unfavorable, suggesting obesity, which is associated to increased morbidity and comorbidities (such as diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease), and it can be directly associated with increased mortality[37].

However, although people with SCI present a greater BMI compared to healthy controls, it has been reported that BMI in these patients may not be representative of fat mass increase[34]. Therefore, in population with SCI BMI may not be the best discriminator between obesity and no-obesity, once it is not associated with fat mass percentage - as in people with no disabilities. Thus, these authors recommend replacing the BMI measurement by the measuring of the waist circumference - to determine visceral fat - which is more associated with risk of coronary heart disease than BMI in both general population and SCI[34].

Thus, as mentioned above, we understand that a higher BMI prior to the SCI contributes to BM conservation of injured subjects, but as soon as the injury is established, BMD tends to decrease due to the lack of load and stress on bones. Therefore, the maintenance of adequate BMI is associated with less BL, both prior and after the SCI, an attitude which should be encouraged in this population. Accordingly, a low weight and excessive weight loss should be prevented in order to avoid an increase in BL in SCI's, who are already susceptible to such process.

Our study is important to reaffirm the high prevalence of LBM in SCI persons, a major risk factor for fractures that can worsen the health status of these individuals. It is also important to highlight the correlation of already known risk factors for LBM in this population, such as low BMI and a complete SCI (which were also found in the spinal cord injured by trauma in patients of southern Brazil).

Moreover, we add that long-term walking training with total body-weight support device can assist the maintenance of bone mass of patients with less severe chronic lesions. We support that further research should be carried out taking into account the type of bracing, the total weight of support, the frequency and time of use. In our study it was not possible to establish these inferences due to the small sample we had. Other limitations we faced concerned problems in selecting the sample: there was a lack of registration of individuals with SCI linked with the participating institutions, and subjects had difficulty in mobility to attend the data collection and the examinations.

Acknowledgments:

We thank Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for Doctorate scholarship for Elisa Lettnin Kaminski and Mastership for Mauricio Sprenger Bassuino. We also thank LabDens for the granting of bone densitometry, and all the Rehabilitative Centers for patients contacts, specially: Associação dos Lesados Medulares do Rio Grande do Sul (LEME), Associação dos Amigos da Criança com Deficiência (AACD) – Porto Alegre-Brasil.

References:

1. Wyndaele M, Wyndaele JJ (2006) Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 44:523-529
2. Bryson JE, Gourlay ML (2009) Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *The journal of spinal cord medicine* 32:215-225
3. Miyahara K, Wang DH, Mori K, Takahashi K, Miyatake N, Wang BL, Takigawa T, Takaki J, Ogino K (2008) Effect of sports activity on bone mineral density in wheelchair athletes. *Journal of bone and mineral metabolism* 26:101-106
4. Bauman WA, Cardozo CP (2014) Osteoporosis in Individuals with Spinal Cord Injury. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*
5. Solomonow M, Reisin E, Aguilar E, Baratta RV, Best R, D'Ambrosia R (1997) Reciprocating gait orthosis powered with electrical muscle stimulation (RGO II). Part II: Medical evaluation of 70 paraplegic patients. *Orthopedics* 20:411-418
6. Kand'ar R, Zakova P (2009) Determination of 25-hydroxyvitamin D3 in human plasma using HPLC with UV detection based on SPE sample preparation. *Journal of separation science* 32:2953-2957
7. Kich; DM, Vieira; FAdS, Bassuino; M, Linden R (2012) Determination of 25-hidroxy-vitamin D2 and D3 in plasma by HPLC-DAD. *J Bras Patol Med Lab* 48:8
8. Blake GM, Fogelman I (2010) An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Seminars in nuclear medicine* 40:62-73
9. Barros A J, Hirakata V N (2003) Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 3:21.
10. Khan A, Fortier M, Menopause, et al. (2014) Osteoporosis in menopause. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 36:839-843
11. Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C (2004) Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *The journal of spinal cord medicine* 27:202-206
12. Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ (2001) Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 121:75-78
13. Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M (2001) Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal cord* 39:208-214
14. Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Portell E, Puig J, Monegal A, Guanabens N, Peris P (2014) Incidence of skeletal fractures after traumatic spinal cord injury: a 10-year follow-up study. *Clinical rehabilitation* 28:361-369
15. Edwards WB, Schnitzer TJ, Troy KL (2013) Bone mineral loss at the proximal femur in acute spinal cord injury. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24:2461-2469
16. de Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, Dietz V, Dambacher MA, Stussi E (1999) Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 80:214-220

17. Giangregorio LM, Hicks AL, Webber CE, Phillips SM, Craven BC, Bugaresti JM, McCartney N (2005) Body weight supported treadmill training in acute spinal cord injury: impact on muscle and bone. *Spinal cord* 43:649-657
18. Thoumie P, Le Claire G, Beillot J, et al. (1995) Restoration of functional gait in paraplegic patients with the RGO-II hybrid orthosis. A multicenter controlled study. II: Physiological evaluation. *Paraplegia* 33:654-659
19. Needham-Shropshire BM, Broton JG, Klose KJ, Lebowitz N, Guest RS, Jacobs PL (1997) Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 3. Lack of effect on bone mineral density. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 78:799-803
20. Giangregorio LM, Webber CE, Phillips SM, Hicks AL, Craven BC, Bugaresti JM, McCartney N (2006) Can body weight supported treadmill training increase bone mass and reverse muscle atrophy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury? *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 31:283-291
21. Forrest GF, Sisto SA, Barbeau H, Kirshblum SC, Wilen J, Bond Q, Bentson S, Asselin P, Cirnigliaro CM, Harkema S (2008) Neuromotor and musculoskeletal responses to locomotor training for an individual with chronic motor complete AIS-B spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine* 31:509-521
22. Coupaud S, Jack LP, Hunt KJ, Allan DB (2009) Muscle and bone adaptations after treadmill training in incomplete Spinal Cord Injury: a case study using peripheral Quantitative Computed Tomography. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 9:288-297
23. Gordon KE, Wald MJ, Schnitzer TJ (2013) Effect of parathyroid hormone combined with gait training on bone density and bone architecture in people with chronic spinal cord injury. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 5:663-671
24. Dutra CMR, Pereira E, Siqueira JE, Kulczyki MM, Aguiar LR, Manffra EF (2012) Bone Mineral Density of spinal cord injured persons after six months of body weight supported training. *Fisioter:Mov* 25:7
25. Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF (2000) Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 27:305-309
26. Pelletier CA, Dumont FS, Leblond J, Noreau L, Giangregorio L, Craven BC (2014) Self-report of one-year fracture incidence and osteoporosis prevalence in a community cohort of Canadians with spinal cord injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 20:302-309
27. Dionyssiotis Y (2011) Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: an update on epidemiology and physiopathological mechanisms. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 11:257-265
28. Lichy AM, Groah S (2012) Asymmetric lower-limb bone loss after spinal cord injury: case report. *Journal of rehabilitation research and development* 49:221-226
29. Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S (1998) Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal cord* 36:822-825
30. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ (1993) Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8:567-573
31. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C (1993) Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 77:683-686
32. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA (2010) Bone Impairment and Spinal Cord Injury. In JH Stone MB (ed) *International Encyclopedia of Rehabilitation* Available online: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/108/>
33. Battaglini RA, Lazzari AA, Garshick E, Morse LR (2012) Spinal cord injury-induced osteoporosis: pathogenesis and emerging therapies. *Current osteoporosis reports* 10:278-285
34. Buchholz AC, Bugaresti JM (2005) A review of body mass index and waist circumference as markers of obesity and coronary heart disease risk in persons with chronic spinal cord injury. *Spinal cord* 43:513-518

35. Alavizadeh SA, Mohajeri-Tehrani MR, Rostamian A, Aghaei Meybodi HR, Qorbani M, Keshtkar AA, Panahi SS, Rahdari F, Khashayar P (2014) Prevalence and associated factors of T-score discordance between different sites in Iranian patients with spinal cord injury. *Spinal cord* 52:322-326
36. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP (2000) Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 15:710-720
37. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16:1330-1338

Tables:

Table 1: Crude Analyses between Low Bone Mass and Serum Levels, variables related to spinal trauma and physiotherapy techniques.

Variables	N	LBM group		Normal BM group		Crude Analyses		
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	PR	CI 95%	p-value*
PTH (mg/dL)	51	33	37,9 (13,5)	18	39,3 (13,2)	0,99	0,98; 1,01	0,718
Vitamin D (ng/ml)	53	34	20,4 (9,90)	19	22,1 (8,49)	0,99	0,97; 1,02	0,528
Total calcium (mg/dL)	51	33	9,59 (0,49)	18	9,5 (0,36)	1,17	0,80; 1,71	0,420
Urea (mg/dL)	51	33	32,3 (7,60)	18	31,2 (7,88)	1,01	0,98; 1,03	0,601
Creatinine (mg/dL)	51	33	0,71(0,19)	18	0,71 (0,15)	0,94	0,30; 2,90	0,915
Age (years)	57	38	34,3 (10,5)	19	37,2 (8,11)	0,99	0,97; 1,01	0,311
BMI (Kg/m ²)	57	38	21,9 (3,80)	19	26,7 (4,40)	0,93	0,88; 0,98	0,006
		N	%					
Type of injury								0,148
Complete	29	22	75,9	7	36,8	Ref, (1)	-	
Incomplete	28	16	57,1	12	63,2	0,75	0,51; 1,11	
Level of injury [#]								0,637
Cervical	18	14	36,8	4	25,0	Ref, (1)	-	
Thoracic	34	23	60,5	11	68,8	0,64	0,15; 2,66	
Lumbar	2	1	2,6	1	6,3	0,87	0,62; 1,22	
Physical Condition								0,490
Paraplegic	37	24	64,9	13	72,2	Ref, (1)	-	
Tetraplegic	19	14	73,7	5	27,8	1,14	0,79; 1,63	
Time post-injury ⁺								0,491
Less than 5	33	20	60,6	13	68,4	Ref, (1)	-	
5 a 9	13	10	76,9	3	15,8	1,27	0,84; 1,91	
10 or more	11	8	72,7	3	15,8	1,20	0,76; 1,89	
Regular exercise								0,553
No	21	15	71,4	6	31,6	Ref, (1)	-	
Yes	36	23	63,9	13	68,4	0,89	0,62; 1,29	
Standing								0,999
No	9	6	66,7	3	15,8	Ref, (1)	-	
Yes	48	32	66,7	16	84,2	1,00	0,60; 1,66	
Walking Training								0,042
No	46	35	76,1	11	57,9	Ref, (1)	-	
Yes	11	3	27,3	8	42,1	0,36	0,13; 0,96	
Cycling								0,449
No	25	18	72,0	7	36,8	Ref, (1)	-	
Yes	32	20	62,5	12	63,2	0,86	0,60; 1,25	
FES use								0,576
No	36	25	69,4	11	57,9	Ref, (1)	-	
Yes	21	13	61,9	8	42,1	0,89	0,59; 1,33	
Hydrotherapy								0,553
No	36	23	63,9	13	68,4	Ref, (1)	-	
Yes	21	15	71,4	6	31,6	1,12	0,73; 1,62	

*Poisson Regression. CI 95%: confidence interval 95%. SD: Standard Deviation. PR: Prevalence Ratio. [#]Level of injury: there were exclude two participants because they present two levels of injury. ⁺Time post-injury: is expressed in years. LBM group: Low Bone Mass group. Normal BM group: Normal Bone Mass group or control group. PTH: Paratireoideo Hormone. BMI: Body Mass Index. FES: Functional Electrical Stimulation.

Table 2:

Table 2: Adjusted analyses between Low Bone Mass and variables with $p < 0,2$ and age in crude analyses

Variables	Adjusted		
	PR	CI 95%	p-value*
BMI (Kg/m ²)	0,93	0.89; 0.98	0,010
Walking training			0,098
No	Ref. (1)	-	
Yes	0,45	0,17; 1,15	
Type of injury			0,106
Complete	Ref. (1)	-	
Incomplete	0,76	0,54; 1,06	

* Poisson regression. PR: Prevalence Ratio.

CI: Confidence Interval, BMI: Body Mass Index.