



ANSELMO DE ATHAYDE COSTA E SILVA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
CARDIOLÓGICAS EM ATLETAS DE ESPORTE
EM CADEIRA DE RODAS**

CAMPINAS

2014



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

ANSELMO DE ATHAYDE COSTA E SILVA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CARDIOLÓGICAS EM ATLETAS
DE ESPORTE EM CADEIRA DE RODAS**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Educação física na área de concentração Atividade Física Adaptada.

Orientador: Prof. Dr. José Irineu Gorla

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO ANSELMO DE ATHAYDE COSTA E SILVA E ORIENTADA PELO PROFESSOR DOUTOR JOSÉ IRINEU GORLA.


Prof. Dr. José Irineu Gorla
Orientador

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Educação Física
Dulce Inês Leocádio dos Santos Augusto - CRB 8/4991

C823c Costa e Silva, Anselmo de Athayde, 1984-
Características clínicas e cardiológicas em atletas de esporte em cadeira de rodas / Anselmo de Athayde Costa e Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: José Irineu Gorla.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física.

1. Diástole. 2. Marcadores biológicos. 3. Esportes em cadeira de rodas. 4. Deficiência física. I. Gorla, José Irineu. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Cardiologic features in wheelchair athletes

Palavras-chave em inglês:

Diastole

Biological markers

Wheelchair sports

Physical disability

Área de concentração: Atividade Física Adaptada

Titulação: Doutor em Educação Física

Banca examinadora:

José Irineu Gorla [Orientador]

Cláudia Regina Cavaglieri

Lucinar Jupir Forner Flores

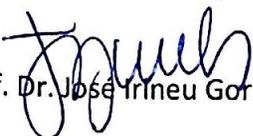
Ricardo Antonio Tanhoffer

José Roberto Matos Souza

Data de defesa: 10-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Educação Física

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. José Inneu Gorla

Orientador



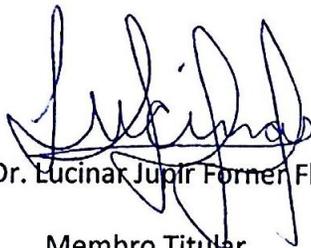
Prof. Dr. José Roberto Matos Souza

Membro Titular



Profa. Dra. Cláudia Regina Cavagliari

Membro Titular



Prof. Dr. Lucimar Jupir Forner Flores

Membro Titular



Prof. Dr. Ricardo Antonio Tanhoffer

Membro Titular

COSTA E SILVA, Anselmo de Athayde. **Características clínicas e cardiológicas em atletas de esporte em cadeira de rodas**. 2014. 73f. Tese (Doutorado em Educação Física)-Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.

Resumo

O objetivo do presente estudo foi identificar as características clínicas, cardiológicas e de biomarcadores de remodelação cardiovascular em praticantes de esporte em cadeira de rodas para verificar se atletas com outros tipos de deficiência física (Outros: com amputados e com sequela de poliomielite principalmente) diferem do grupo com Lesão de Medula Espinhal (LME). Participaram do estudo 28 sujeitos, os quais foram divididos em dois grupos (LME, n=13, Outros, n=15) e como grupo controle tomaram parte do estudo 12 sujeitos não deficientes. Foram mensurados os aspectos clínicos e os parâmetros ecocardiográficos e de ultrassonografia de artérias carótidas. Como variáveis independentes foram mensurados os níveis de Matriz de Metaloproteinase - 2, 8 e 9 e LDL oxidado. Nosso estudo mostrou que, apesar da igualdade no perfil clínico, atletas com LME apresentam menor diâmetro atrial em comparação ao grupo Outros (LME $29,38 \pm 4,68$ mm, Outros $33,12 \pm 2,94$ mm, $p < 0,05$) e função diastólica (E/Em) diminuída em comparação ao grupo Outros e ao grupo controle (LME $6,55 \pm 1,51$, Outros $5,12 \pm 1,06$ e Controle $4,85 \pm 1,67$, com $p < 0,05$). Tais diferenças não foram associadas aos biomarcadores analisados, sendo possível atribuir às diferenças observadas à especificidade da LME.

Palavras-chave: Diástole, Marcadores Biológicos, Esporte em Cadeira de Rodas, Deficiência Física.

COSTA E SILVA, Anselmo de Athayde. **Cardiologic features in wheelchair athletes**. 2014. 73 f. Thesis (Doctorate in Physical Education) - School of Physical Education. University of Campinas, Campinas, 2014.

Abstract

This study aims to identify the clinical and cardiologic features in wheelchair athletes to know if athletes with other disabilities (Group others, mainly composed by individuals with Lower limb amputees and polio sequelae) are different of spinal cord injured athletes (SCI Group). 28 subjects were divided in two groups (SCI, n=13, others, n=15) and 12 male able-bodied subjects were allocated in control group. We measured clinical, echocardiography and carotid features. Also, Matrix of Metalloproteinase - 2, 8 and 9 and oxidized LDL. Our study have shown that athletes with SCI had lower left atrium diameter in comparing to Others Group (SCI 29.38 ± 4.68 mm, Others 33.12 ± 2.94 mm, $p < 0.05$) and worst diastolic function (E/Em) when compared to Others and Control group (SCI 6.55 ± 1.51 , Others 5.12 ± 1.06 e Control 4.85 ± 1.67 , with $p < 0.05$). This differences are not associated to biomarkers and we believe that is possible which the differences are due SCI specify.

Key-Words: Diastole, Biological Markers, Wheelchair Sport, Physical Disability.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	PROBLEMÁTICA	4
2.1	Problema	4
2.2	Objetivo Geral	4
2.3	Objetivos Específicos	5
2.4	Hipóteses	5
3	REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1	Deficiência física	6
3.1.1.1	Aspectos metabólicos associados à LME	8
3.1.1.2	Aspectos do risco cardiovascular em LME	10
3.2	Biomarcadores inflamatórios	13
3.2.1	Matriz de Metaloproteinase	14
3.2.1.1	MMP-2	17
3.2.1.2	MMP-8	19
3.2.1.3	MMP-9	19
3.2.2	LDL oxidado (LDLox)	23
4	MÉTODOS	25
4.1	Caracterização do estudo	25
4.2	Participantes	25
4.3	Modalidades esportivas	26
4.4	Desenho do estudo	27
4.5	Dados clínicos e hemodinâmicos	30
4.6	Análises de LDLox e MMPs	30
4.7	Ultrassonografia de artérias carótidas	31
4.8	Análise Ecocardiográfica	31
4.9	Análise dos dados	32

5	RESULTADOS.....	34
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS	48

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais
Salvador (vivo em nossos corações)
e Edi Marli, e meus irmãos Edisa e
Marsil.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao Todo Poderoso que me concedeu vitalidade para concluir mais esta etapa em minha jornada. Além disso, agradeço a Ele:

...**pelos pais que tenho**: Salvador (*in memoriam*) e Edi Marli cujo amor e dedicação garantiram a meus irmãos e a mim uma educação de qualidade.

...**pelos irmãos que tenho** Edisa e Marsil pelo companheirismo e amor ao longo destes anos.

...**pelo amigo e orientador José Irineu Gorla** com quem tenho o prazer de trabalhar desde 2004, e que é o exemplo de profissional que quero me tornar.

...**pelos amigos de Umuarama** que junto à minha família colaboram para que esta cidade seja sempre um bom lugar para voltar: Gilberto, Fabinho, Bidyl e Nikita.

...**pelos amigos** Geraldo e Edna Angelotti que há 10 anos influenciaram a escolha profissional que me trouxe até aqui e, pelos amigos Valdir e Rosana Freitas que nos incentivaram ao longo destes anos a sempre buscar uma boa qualificação profissional.

...**pelos amigos** que influenciaram minha formação: Décio Calegari, Lucinar Flores, Gilberto Silva, Eduardo Fontes e Válber Nazareth.

...**pelos amigos do Laboratório de Biologia Cardiovascular** da FCM: Wilson Nadruz Junior, Roberto Schreiber e Guilherme de Rossi que muito colaboraram neste trabalho.

...**pelo companheirismo** daqueles que colaboraram em nossas pesquisas: João Paulo Casteletti de Souza e a equipe do Grêmio Águias de Basquete em Cadeira de Rodas; todos os atletas participantes do projeto de extensão Atividade Motora e Esporte Adaptado na Unicamp, os quais são a razão de nossos esforços profissionais.

...**pelos amigos do grupo de trabalho**: Mariane, Priscila, Aline, Gabriela, Giovanna Medina, Vivian, Vivian Yuri, Luciana, Jalusa, Andréia, Marília, Pena, Mauro, Luis Felipe, Luizinho os quais dividiram grande parte dos momentos ao longo dos últimos anos.

...**pela amizade de Sheila Molchansky**, que contribuiu para que eu pudesse entregar este trabalho.

...**pelos professores** que contribuíram na minha formação neste processo de pós-graduação: Em especial, Paulo Ferreira de Araújo, José Julio Gavião de Almeida, Edison Duarte, Miguel de Arruda, Claudia Cavaglieri, André Morcillo, Sérgio Cunha, Dora Fraiman Blatyta.

...**pelas amigas** construídas com os funcionários da FEF/Unicamp ao longo destes 5 anos de FEF.

A todos, Muito obrigado!!

EPÍGRAFE

Hilel dizia:

Se eu não for por mim, quem será por mim?

Mas se eu for só por mim, o que sou?

E se não agora, quando?

(Ética do Sinai 1, 14)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Envolvimento da MMP-9 no desenvolvimento da aterosclerose.	21
Figura 2. Desenho do estudo	28
Figura 3. Comparação das variáveis entre os grupos.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.....	29
Tabela 2. Aspectos clínicos dos participantes da amostra.	34
Tabela 3. Parâmetros ecocardiográficos.	36
Tabela 4. Biomarcadores de remodelação cardiovascular.	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>A</i>	– Fluxo Mitral Diastólico Final
<i>Am</i>	– Velocidade Diastólica Final
AMP	– Amputação
DIAM	– Diâmetro de Artéria Carótida
DFVE	– Diâmetro Final de Ventrículo Esquerdo
<i>E</i>	– Fluxo Mitral Diastólico Inicial
<i>E/A</i>	– Razão entre E e A.
<i>E/Em</i>	– Razão entre E e Em.
EIM	– Espessura da Camada Intima média de Carótida
<i>Em</i>	– velocidade diastólica inicial
IL	– Interleucina
LDLox	– Lipoproteína de baixa densidade em estado oxidado
LME	– Lesão da Medula Espinhal
ME	– Matriz Extracelular
MMP-2	– Matriz de Metaloproteinase – 2
MMP-8	– Matriz de Metaloproteinase – 8
MMP-9	– Matriz de Metaloproteinase – 9
MLG	– Modelo Linear Generalizado
MIF*	– Fator de inibição da migração de Macrófagos
MIELO	– Mielomeningocele
PCR	– Proteína C-Reativa
POLIO	– Sequela de Poliomielite
<i>Sm</i>	– Velocidade Sistólica inicial

- TIMP-1¹ – Inibidor endógeno de Metaloproteinase - 1
TIMP-2 – Inibidor endógeno de Metaloproteinase - 2
ZMMP-2 – Zimografia de Metaloproteinase - 2
ZMMP-9 – Zimografia de Metaloproteinase – 9

¹ As siglas e abreviaturas assinaladas estão em inglês e não correspondem ao texto em português. Com isto pretende-se facilitar a interpretação intertextual diante da maior abundância de literatura sobre estes termos em língua inglesa.

1 INTRODUÇÃO

O esporte adaptado² tem raízes que remetem à época Pós-Segunda Guerra Mundial quando o médico de origem judaica Ludwig Von Guttmann introduziu a prática esportiva no contexto da reabilitação (ARAÚJO, 2012). Dentre os esportes mais antigos pode-se apontar o Basquetebol e Esgrima em Cadeira de Rodas e que frequentemente tem como praticantes pessoas com Lesão de Medula Espinhal (LME), Amputação de Membro Inferior (AMP), Seqüela de Poliomielite (POLIO) e Mielomeningocele (MIELO) (De-CASTRO, 2005).

No Brasil o esporte em cadeira de rodas configura-se nos últimos tempos como o principal meio para que as pessoas com deficiência física possam adquirir e manter um estilo de vida ativo e saudável. Evidências têm demonstrado que a prática esportiva, pelas pessoas com LME está associada à atenuação da aterosclerose sub-clínica (MATOS-SOUZA et al., 2013) e à melhora da função diastólica (De ROSSI et al., 2013). Além desses fatores, o esporte tem representado uma considerável chance de ascensão social às pessoas com deficiência (COSTA e SILVA et al., 2013).

Por outro lado as doenças cardiovasculares têm sido caracterizadas como as principais responsáveis pela taxa de mortalidade em pessoas com LME (MYERS; LEE; KIRATLI 2007; GARSHICK et al. 2005), o que nos remete à importância da prática esportiva como forma de prevenir este problema. No entanto, a população praticante de esporte adaptado, em geral, é bastante

² Esporte adaptado é segundo Araújo (2012) a adaptação de modalidade para a prática pelas pessoas com deficiência física. Esporte Paralímpico, é o esporte adaptado que é reconhecido pelo Comitê Paralímpico Internacional e Esporte em Cadeira de Rodas é, também, uma variação de esporte adaptado.

heterogênea, sendo que em esportes coletivos este problema é mais acentuado, pois reúne sobre as mesmas condições de jogo/treino atletas com diferentes tipos de deficiências físicas. Embora as características cardiovasculares sejam amplamente estudadas em sujeitos com LME, ainda é tímida a produção de conhecimento sobre o sobre os efeitos da prática esportiva nos parâmetros da aptidão física em atletas destas modalidades (em comparação com outras áreas da ciência) e menos ainda se produz quando se estratifica por deficiência, principalmente com relação aos aspectos cardiovasculares.

Sabe-se que indivíduos com LME estão sujeitos à remodelação cardiovascular (De GROOT et al., 2006). Remodelação esta que incorre em modificações estruturais (como por exemplo, diminuição do diâmetro atrial e diminuição do diâmetro de ventrículo esquerdo) e funcionais do coração (redução da pressão arterial e piora da função diastólica, por exemplo) (KESSLER et al., 1986) e vários são os fatores que podem estar associados a ela.

Um exemplo de fator associado à remodelação cardíaca são biomarcadores inflamatórios, como Matriz de Metaloproteinases (MMP) que promove a degradação da Matriz Extracelular (ME) colaborando entre outros fatores para a remodelação cardiovascular e, LDL oxidado (LDLox) que tem sido descrito como fator de risco para pois facilita a formação e vulnerabilidade de placa (YANG; MOHAMED; ZHOU 2012), entre outros. Tais substâncias que vem sendo estudadas de forma mais aprofundada nos últimos anos nesta população (YABLUCHANSKIY et al. 2013; YANG; MOHAMED; ZHOU 2012; PAIM et al. 2013; VASILADIS et al. 2013).

Sendo os aspectos cardiovasculares de grande relevância tanto para o estudo das modalidades esportivas, quanto para as questões relacionadas à saúde das pessoas com deficiência física

nosso estudo procurou analisar as diferenças do perfil cardiológico entre praticantes de esporte adaptado com LME e com outras deficiências, os quais aparentemente estão submetidos a condições iguais de prática de atividade.

2 PROBLEMÁTICA

2.1 Problema

O esporte em cadeira de rodas pode ser praticado por pessoas com deficiência física, que pode variar dependendo da modalidade (assim como o nível de comprometimento funcional). Contudo observa-se que as deficiências mais frequentemente observadas nestes esportes são: LME, AMP, POLIO e MIELO (DeCASTRO, 2005).

Adaptações cardiovasculares têm sido consideravelmente estudadas em sujeitos com LME, com maior ênfase no período pós-reabilitação. No entanto é tímida a produção de conhecimento sobre este tema em sujeitos com outros tipos de deficiência física. Sendo o esporte um meio de melhora dos parâmetros cardiovasculares e considerando a heterogeneidade inerente ao esporte, faz-se necessária a identificação destes parâmetros de maneira mais ampla para permitir maior embasamento científico para treinadores e preparadores físicos.

Portanto, cabe questionar se atletas com outros tipos de deficiência física apresentam um perfil cardiológico diferente de atletas com lesão de medula espinhal.

2.2 Objetivo Geral

Identificar as características clínicas, cardiológicas e de marcadores de remodelação cardiovascular em praticantes de esporte em cadeira de rodas, para verificar se atletas com outros tipos de deficiência física (AMP e POLIO principalmente) diferem do grupo com LME.

2.3 Objetivos Específicos

- i. quantificar os parâmetros ecocardiográficos em atletas de ambos os grupos (Com LME e outras deficiências, comparados a um grupo controle sem deficiência);
- ii. quantificar os níveis de marcadores de remodelação cardiovascular em ambos os grupos (Com LME e outras deficiências, comparados a um grupo controle sem deficiência);
- iii. analisar se os resultados observados estão condizentes com os parâmetros considerados ideais para manutenção da saúde cardiovascular.

2.4 Hipóteses

- Pessoas com outras deficiências físicas que não a LME apresentam perfil cardiovascular diferente das pessoas com LME.
- As diferenças observadas entre os grupos podem ser explicadas pela ação dos biomarcadores de remodelação cardiovascular.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Deficiência física

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1989) a deficiência pode ser definida como “uma anomalia da estrutura ou da aparência do corpo humano e do funcionamento de um órgão ou sistema, seja qual for sua causa; em princípio a deficiência constitui uma perturbação do tipo orgânico” (DUARTE; GORLA 2009). Frequentemente o termo deficiência é um termo que lembra limitação, dificuldade e, encarar o termo desta forma pode ser uma origem de preconceito e problemas relacionados.

A Deficiência Física segundo Duarte e Gorla (2009) ocorre por alteração do aparelho locomotor ou do sistema nervoso. Em decorrência disso, é gerada uma limitação motora, que afeta o desempenho do indivíduo em suas atividades de vida diária ou no contexto esportivo (COSTA e SILVA; GORLA; COSTA, 2010). A deficiência pode ser causada por fatores genéticos, congênitos ou adquiridos (DUARTE; GORLA, 2009).

No evento da perda total dos movimentos e sensibilidade em dois membros, ocorre o que é chamado de paraplegia. Convenciona-se que a paraplegia é caracterizada por lesão abaixo do nível da primeira vértebra torácica. Já as perdas parciais dos movimentos ou da sensibilidade (quando ocorrem em apenas dois membros) são chamadas de paraparesia (De-CASTRO 2005).

Tetraplegia é o termo que designa a perda de movimentos e sensibilidade em quatro membros e também no tronco. Convenciona-se que a tetraplegia é caracterizada por lesão acima do nível da 1ª vértebra torácica. Por sua vez, o termo tetraparesia refere-se à perda

parcial de movimentos ou sensibilidade em quatro membros e no tronco (WINNICK, 2004).

A ocorrência da deficiência física é atribuída frequentemente a causas traumáticas ou congênitas. Dentre às causas traumáticas é possível citar LME que geralmente pode ser causada por acidentes automobilísticos, lesões por arma de fogo ou arma branca (De-Castro 2005), mergulho em águas rasas, entre outros. Outra deficiência que pode ser de origem traumática é Amputação (AMP) pode ser causada por acidentes automobilísticos, de trabalho etc (De-Castro 2005). As lesões podem ser congênitas também. No caso da LME, por exemplo, pode-se citar a Mielomeningocele (MIELO), em que há uma ruptura na estrutura vertebral e a medula projeta-se para fora do canal vertebral. Nesse caso, geralmente ao realizar-se a cirurgia, ocorre a lesão das terminações nervosas e há um comprometimento motor e/ou sensorial.

A LME é uma condição que pode ser de ordem congênita ou traumática. Trata-se de um problema de saúde pública, pois se estima que na América do Sul a cada ano ocorrem 25 casos de lesão traumática por milhão de habitantes³. As lesões da medula espinhal de ordem traumática têm como principais causas acidentes de trânsito, quedas, acidentes relacionados ao lazer e ao trabalho e, violência urbana. No Brasil a principal causa da incidência de lesão de medula são as quedas com 39 % dos casos (LEE et al. 2013).

Tais lesões causam comprometimento proporcional à altura do seguimento nervoso afetado. Ferimentos acima da primeira vértebra torácica causam o que se entende por tetraplegia, pois pode haver acometimento dos seguimentos nervosos nos quatro membros, enquanto que, as lesões abaixo deste nível causam o que se entende por paraplegia, que é caracterizada pela perda de função nervosa

³ Lee et al. (2013) estimam entre 10 e 29 novos casos/milhão no Brasil anualmente.

parcial ou total em dois membros (geralmente os membros inferiores). A perda da função nervosa, parcial ou total nos membros superiores e inferiores irão afetar parcial ou totalmente o movimento e a sensibilidade (JACOBS; NASH 2004). As principais alterações causadas pela LME são de ordem neuromuscular, fisiológica, morfológica, metabólica e psicológica (De-CASTRO 2005). De maior relevância para o problema deste estudo os aspectos metabólicos serão analisados com maiores detalhes.

3.1.1.1 Aspectos metabólicos associados à LME

As alterações metabólicas têm sido descritas em pessoas com LME de forma consistente na fase aguda da lesão que compreende o período imediatamente após o trauma e o período subsequente até o limite de um ano do trauma (ZHANG et al. 2012). As características metabólicas variam de acordo com fatores como idade, sexo, tempo de lesão, nível da lesão, magnitude da lesão (completa ou incompleta) e nível de atividade física.

Na fase crônica (tempo de lesão > um ano) existe menor quantidade de evidências científicas sobre o tema. Os primeiros estudos surgiram nas últimas décadas (MANNIS et al. 2005; FROST et al. 2005) e em comparação com a população dita saudável, a produção científica da área ainda pode ser considerada tímida. Embora alguns estudos tenham sido realizados ainda existem lacunas de conhecimento que não foram preenchidas nesta população.

A importância do estudo dos aspectos metabólicos na fase crônica da lesão se deve ao fato de que alguns fatores como, por exemplo, alimentação inadequada, baixa prática de atividade física, aspectos da inflamação e do estresse oxidativo podem contribuir para a ocorrência de doenças cardiovasculares que são atualmente a

principal causa de mortalidade entre as pessoas com LME (GARSHICK et al. 2005; DeVIVO 2012). Considerável evidência tem sido produzida a este respeito em outras populações (STONER et al. 2013a).

A Síndrome Metabólica – SM vem sendo descrita na população com LME (MARUYAMA et al. 2008; MYERS et al. 2007; FROST et al. 2005) e suas características mais marcantes são obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiper-trigliceridemia, baixo HDL, intolerância a glicose, condições pró-inflamatórias, entre outras e está associada ao risco cardiovascular. Contudo, embora alguns estudos apontem a ocorrência de síndrome metabólica em sujeitos com LME, Liang e colaboradores (2007) sugeriram que apesar da prevalência da SM encontrada nesta população outros fatores de risco não tradicionais podem estar relacionados à SM ou contribuirão para o seu desenvolvimento.

Pessoas com LME tendem a ter um status de inflamação crônica (MANNIS et al. 2005; FROST et al. 2005). O exame das causas de mortalidade revela que pessoas com tetraplegia têm maior incidência de septicemia do que pessoas não deficientes. Tetraplégicos têm taxa de mortalidade duas vezes maior devido às infecções/septicemia em comparação com seus pares paraplégicos (CAMPAGNOLO et al. 2000; KRAUSE et al. 2011). Dentre as principais causas de septicemia destacam-se a infecção urinária, úlceras de pressão e a ocorrência de infecção pulmonar (DeVIVO 2012).

A alteração do sistema imunitário associada à lesão em indivíduos tetraplégicos aparenta estar relacionada com a falta de regulação simpática observada em indivíduos com lesão ao nível T6 (e acima) (CAMPAGNOLO et al. 2000) “é suspeito que a falta de regulação simpática seja um forte contribuinte das alterações

imunitários observadas como perda do controle simpático dos órgãos linfóides que tem sido claramente definida”. Os autores citam ainda que a atividade de células NK (*Natural Killer Cells*) podem ser responsáveis pelo aumento das infecções em tetraplégicos. Em resumo, segundo os autores, nível de lesão afeta resposta imunitária em LME.

Manns et al. (2005) realizaram um estudo sobre os aspectos da aptidão física, inflamação e síndrome metabólica em sujeitos com paraplegia (n=22, com lesão variando de T2 a L2). O perfil identificado pelos autores apontou que os atletas tinham baixos valores de HDL, além de sobrepeso e inflamação sub-clínica que foi indicada pela elevação da taxa de IL6 e PCR. Os autores encontraram ainda interessantes correlações do HDL com VO₂ e com atividade física.

Nash, Cowan e Kressler (2012) afirmam que a síndrome metabólica associada à baixa prática de atividade física e aumento das citocinas aterogênicas são facilitadores do aumento do risco cardiovascular. Os autores apontam que a alimentação inadequada pode influenciar o perfil metabólico. Além disso, os autores relatam que as pessoas com LME têm tendência à inatividade física.

3.1.1.2 Aspectos do risco cardiovascular em LME.

As doenças cardiovasculares têm sido caracterizadas como as principais responsáveis pela taxa de mortalidade em Pessoas com LME (GARSHICK et al. 2005). Estudos baseados em evidências têm mostrado que sujeitos com LME têm maior espessura da camada íntima média de carótida do que sujeitos não deficientes, independentemente dos tradicionais fatores de risco (MATOS-SOUZA et al. 2009). Os autores avaliaram um grupo de 23 sujeitos com LM

(10 tetraplégicos, 13 paraplégicos, sendo 21 sujeitos classificados como AIS⁴-A e 2 AIS-B) e observaram que apesar da similaridade quanto ao perfil clínico o grupo tetra apresentou maiores valores de espessura da camada íntima média da carótida (LME: 0,72 ±0,02mm, Controle: 0,52±0,01mm com p<0,00).

Matos-Souza et al. (2010) relataram que sujeitos com LME têm a espessura de carótida íntima média aumentada em comparação com seus pares controles sem deficiência, mas esta diferença não era explicada pela variação no perfil inflamatório. Adicionalmente este estudo mostrou que tetraplégicos tem maior espessura de carótida do que seus pares paraplégicos sugerindo que a diminuição da massa muscular é envolvida neste processo. Isto pode ocorrer por conta da ação do músculo enquanto órgão endócrino produtor de citocinas anti-inflamatórias, como o caso da IL-6 (PEDERSEN; FEBRAIO 2012). Assim, quanto menor a quantidade de massa muscular funcional menor produção desta citocina e conseqüentemente menor é a ação dela na contenção do processo inflamatório.

No entanto Matos-Souza et al. (2013) apresentaram evidências de que a atividade física (esportes em cadeira de rodas) está associada à melhora da aterosclerose sub-clínica observada em atletas com LME em comparação com indivíduos sedentários com LME e indivíduos sem deficiência. Os autores observaram que tal melhora era independente da variação dos fatores tradicionais de risco, da variação do componente inflamatório (expresso pela dosagem de PCR) e da variação das variáveis hemodinâmicas. Assim foi sugerido que a atividade física pode atuar consistentemente na redução do risco cardiovascular configurando-se como um modelo

⁴ AIS – *ASIA Impairment Scale*; ASIA – *American Spinal Injury Association*. Classificação de comprometimento neurológico desenvolvida por esta associação.

interessante de estudo dos efeitos da inatividade física no desenvolvimento da aterosclerose nesta população.

A LME *per se* induz um estilo de vida inativo. Este, associado às modificações oriundas da lesão (por exemplo, atrofia por desuso abaixo da região da LME) pode ocasionar a remodelação arterial. Por exemplo, abaixo da lesão, a associação da inatividade física (seus efeitos sistêmicos) às alterações oriundas da LME (Atrofia muscular por desuso, diminuição do retorno venoso e diminuição do volume sanguíneo total) contribuem para explicar a remodelação observada na artéria femoral (THIJSEN et al. 2012).

A AMP é a remoção total ou parcial de um membro, em consequência de acidentes, traumas, violência ou doenças (como por exemplo, diabetes) (De-CASTRO, 2005). Pode ser de origem congênita (por exemplo, pelo uso de Talidomida, medicamento ingerido antigamente pelas gestantes contra os enjoos matinais durante a gravidez, e que provocava má formação do feto, (WINNICK, 2004)).

De-Castro (2005) apresenta alguns níveis de amputação no membro inferior sendo os mais relevantes em termos funcionais (pois induzem estilo de vida menos ativo): Hemipelvectomy, retirada de metade da pelve e do membro do mesmo lado; Desarticulação de quadril, retirada do membro; Amputação transfemural, que é a amputação de coxa; Desarticulação de joelho e amputação transtibial. Sobre exercício em cadeira de rodas, é tímida a literatura sobre atletas amputados especificamente. Maior atenção tem sido dada à fatores como marcha e exercício durante situações com prótese.

Outra deficiência que pode ser observada na prática é a causada pelas seqüelas de Poliomielite, também conhecida como PÓLIO e que é causada por uma infecção viral e que ataca as células motoras da medula espinhal. (WINNICK, 2004).

As deficiências aqui citadas causam diminuição da mobilidade por conta da perda/diminuição de função dos membros inferiores. Acreditamos que a diminuição da mobilidade cause um fenômeno parecido com o que se observa nas pessoas com LME em relação ao condicionamento físico. No entanto, as deficiências citadas não causam o mesmo nível de imobilização que a LME causa e, sendo assim, são esperados maiores níveis de condicionamento físico por esta população.

3.2 Biomarcadores inflamatórios

O Instituto Norte Americano para Saúde/Alimentação e Administração de Medicamentos (*US National Institutes of Health/Food and Drug Administration*), definiu em 2001 o termo “biomarcador” (ATKINSON et al. 2001). Segundo a definição deste grupo, biomarcador é a característica que pode ser mensurada objetivamente e avaliada como indicador de um processo biológico normal, processo patogênico ou como uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (STONER et al. 2013).

Algumas substâncias são envolvidas em processos fisiológicos e patológicos relacionados ao desenvolvimento dos tecidos no corpo humano. Com relação aos processos fisiológicos destacam-se aqueles relacionados ao crescimento e regeneração teciduais. Quanto aos processos patológicos destacam-se, por exemplo, a degeneração e deformação teciduais (VASILIADIS et al. 2013).

Em relação aos aspectos cardiovasculares, a angiogênese (entendida como o processo de desenvolvimento/modificação na estrutura cardíaca) e a arteriogênese (entendida como o processo de desenvolvimento/modificação nas estruturas arteriais) são reguladas

pela interação coordenada entre moléculas indutoras de angiogênese, ou seja, que causam mudanças teciduais e, moléculas inibidoras de angiogênese, as quais evitam modificações teciduais (VASILIADIS et al. 2013).

Existe uma variedade de biomarcadores que são envolvidos no desenvolvimento de patologias cardiovasculares como, por exemplo, Angiotensina II, MIF (Fator de Inibição da Migração de Macrófagos), TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), Interleucina-6 (IL-6), Matriz de Metaloproteinase (MMP), LDL oxidado, entre outros (STONER et al. 2013).

A Angiotensina II é associada à falência cardíaca crônica (ZHENG et al., 2012) e Hipertensão Arterial (SCHIMIEDER et al. 1996), entre outras patologias. O biomarcador MIF por sua vez, um marcador pró-inflamatório, tem sido relacionado a Infarto do Miocárdio e Morte Súbita Cardíaca (BOEKHOLDT et al. 2004; MAKINO et al. 2010) e Angina Instável (MAKINO et al. 2010). TNF- α e IL-6 têm sido associadas à doença coronariana arterial (JOVINGE et al. 1998; ZHA et al. 2010), falência cardíaca crônica (KINUGAWA et al. 2012) e, infarto do miocárdio (PRODZINSKY et al. 2012; JAREMO e NISSON 2008).

3.2.1 Matriz de Metaloproteinase

As MMPs são enzimas (endopeptidases) dependentes de zinco que são encontradas em vários tipos de organismos e, que têm a capacidade de degradar a Matriz Extracelular (ME) (CHEN et al. 2013) e proteínas conectivas teciduais (SIASOS et al. 2012). Um dos papéis das MMPs que têm sido descritos é frente à remodelação cardiovascular (RAFFETTO; KHALIL 2008). MMPs são secretadas por células inflamatórias que induzem a produção de MMPs como, por

exemplo, TNF- α (SIASOS et al. 2012; DOLLERY; McEWAN; HENNEY 1995).

MMPs são classificadas numericamente (HOOPER, 1994) e desde o descobrimento das MMPs são documentados 22 tipos desta substância em humanos (YABLUCHANSKIY et al. 2013). Até o presente momento as MMPs que têm tido maior relevância para o estudo das doenças cardiovasculares são as MMP-2, MMP-8, MMP-9 (RAFFETTO; KHALIL 2008; KRAMER; MILTING 2011). Inicialmente as metaloproteinases eram nominadas de acordo com a especificidade de seus substratos em cinco grupos: colagenases, gelatinases, estromelisina, matrilisina e por tipo de membrana. Posteriormente, com a descoberta de tipos excedentes, as MMPs foram nominadas de acordo com numeração específica (YABLUCHANSKIY et al. 2013). MMP-2 e MMP-9 são também conhecidas como Gelatinases A e B respectivamente, devido a sua função que permite a degradação das gelatinas, além de outros tecidos (SBARDELLA et al. 2012).

A ME é uma estrutura complexa responsável pelo suporte celular (estrutura e revestimento) e é composta por biomoléculas que incluem colágeno, laminina, fibronectina, fibrilina e proteoglicanos (SIASOS et al. 2012). A degradação da ME desempenha um papel de vital importância em vários processos fisiológicos como, por exemplo, desenvolvimento de órgãos e cicatrização de feridas e, patológicos como, por exemplo, aterosclerose entre outras patologias (BIRKEDAL-HANSEN 1995).

A ME do músculo cardíaco é formada em grande parte por colágeno, que é a proteína mais abundante neste órgão e que atua provendo uma estrutura tridimensional de sustentação do músculo cardíaco (YABLUCHANSKIY et al. 2013). Na doença cardiovascular, este músculo é sujeito à remodelação de sua estrutura tecidual para preservar a função e integridade cardíaca e esta remodelação

envolve a quebra da rede formada por colágeno (YABLUCHANSKIY et al. 2013). Neste processo, as MMPs que atuam realizando a quebra de colágeno são MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 e MMP-14. (RAFFETTO; KHALIL 2008).

Após a ativação das MMPs, estas abrem caminho em locais específicos para a quebra do esqueleto extracelular ou, para modificação das moléculas biologicamente ativas residentes na ME. Nas artérias a degradação da matriz do esqueleto é mediada pela ativação de MMPs para facilitar a migração e invasão de células endoteliais (CHEN et al. 2013).

MMPs podem promover a invasão de macrófagos (JOHNSON et al. 2006a, 2006b) e assim aumentar a inflamação da placa (NEWBY, 2007). O processo inflamatório envolvendo a atividade de MMPs é essencial para a remodelação vascular, implicando na reorganização da matriz extracelular da parede vascular e particularmente na mediação de progressão e ruptura das placas ateroscleróticas (GALIS, KHATRI 2002). Células inflamatórias como os macrófagos, e neutrófilos são as principais fontes de MMPs, (NEWBY, 2007).

Entretanto, uma variedade de pesquisas revela que a atividade proteolítica das MMPs controla uma série de moléculas ativas como os fatores de crescimento (VISSE; NAGASE 2003;). Evidências sugerem que as MMPs desempenham um papel crítico na formação e remodelação vascular através da degradação da membrana e das proteínas da ME e pela modificação dos fatores de crescimento angiogênicos e citocinas.

A inflamação vascular é um processo complexo que inclui múltiplos tipos de células e fatores biológicos, o qual é iniciado por dano tecidual. A coordenação de citocinas e quimiocinas regula a proliferação, adesão e migração celulares nos locais inflamados.

(CHARO; RANSOHOF 2006; CHARO; TAUBMAN 2004). Em doenças relacionadas à angiogênese e remodelação vascular, a inflamação é identificada como não balanceada, exacerbada e crônica. A angiogênese sustenta a inflamação pela provisão de demandas metabólicas das células inflamatórias, enquanto que, a inflamação promove a angiogênese via liberação de várias citocinas e quimiocinas que impactam o comportamento das células vasculares (COSTA; INACIO; SOARES 2007).

Com respeito aos efeitos do stress oxidativo na remodelação vascular, abordagens antioxidantes são usadas para reduzir a regulação positiva de MMPs e atenuam o efeito da remodelação tecidual durante a doença vascular. (CASTRO et al. 2011; KANEKO et al., 2011).

3.2.1.1 MMP-2

A MMP-2 desempenha um papel significativo na angiogênese normal e também com relação à angiogênese tumoral e no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas neoíntimas (BURBRIDGE et al. 2002; ITOH et al. 2002; KUZUYA; KANDA; SASAKI 2003)

MMP-2 é essencialmente expresso em todos os tecidos humanos e principalmente por fibroblastos, células endoteliais e epiteliais. A enzima é detectável em concentrações significativas em condição fisiológica: sua atividade tem sido no mínimo, relacionada á funções homeostáticas, pois as MMPs podem atuar tanto em processos fisiológicos quanto em processos patológicos. (STEEN et al., 2002). A expressão de MMP-2 é induzível por estímulos de menor extensão com respeito a outras proteases, refletindo a falta de elementos promotores para transcrição específica sobre fatores

ativados em condições inflamatórias (XU et al., 2004b). (CHEN et al. 2013). A atividade de MMP-2 é estritamente regulada por Inibidores Endógenos de Metaloproteinases ou TIMPs⁵: em particular, TIMP-2, TIMP-3 and TIMP-4. (CHEN et al. 2013). Vasiliadis et al. (2013) apresentaram evidências de que o exercício induz o aumento de VEGF e MMP-2. Particularmente, gelatinases A e B, MMP-2 e MMP-9 desempenham um papel importante na resposta angiogênica, bem como em modelos animais deficientes destas substâncias (CHO; REIDY 2002).

Vasiliadis et al. (2013) investigaram a secreção de biomoléculas angiogênicas em repouso e em resposta ao exercício em sujeitos paraplégicos. Os autores analisaram as concentrações plasmáticas de Fator de Crescimento Endotelial, cuja sigla em inglês é representada por VEGF-A₁₆₅, seus receptores sVEGFr-1 e sVEGFr-2, MMP-2 e Endostatina na situação de repouso, imediatamente após exercício, 1,5 e 3 horas após exercício. Oito sujeitos com lesão torácica (sete homens, lesões entre T6-T12, AIS A) foram comparados com oito sujeitos não deficientes no grupo controle. O exercício consistiu em um protocolo de esforço de 30 minutos no ergômetro de membros superiores a 60% do VO_{2máx}. O principal resultado do estudo foi que o exercício moderado é capaz de induzir o aumento da secreção das biomoléculas analisadas. No entanto não foi observada influencia da LME na secreção destas substâncias, o que pode ser indicativo de que sujeitos paraplégicos possuem comportamento semelhante a sujeitos não deficientes com relação à indução das substâncias que provocam remodelação cardiovascular em função do exercício.

Algumas limitações são observadas no estudo de Vasiliadis et al. (2013). Embora tenham sido inclusos apenas sujeitos com lesão

⁵ Sigla em inglês para: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*

completa, não está claro se o nível de lesão é um fator que interfere no comportamento das variáveis analisadas. O tamanho reduzido da amostra e sua heterogeneidade, além da ausência de informações sobre o nível de atividade física do grupo dificultam a compreensão dos resultados.

3.2.1.2 MMP-8

Uma das mais intrigantes metaloproteinases, MMP-8 também conhecida como colagenases-2 ou colagenase neutrófila (SBARDELLA et al. 2012), por muito tempo acreditou-se que era expressa somente nos precursores de neutrófilos durante a maturação mielóide. Entretanto, tornou-se evidente que a MMP-8 pode ser expressa em uma ampla variedade de células (por exemplo: neutrófilos em fase de maturação, neutrófilos periféricos, macrófagos, células plasmáticas, células T, células epiteliais brônquicas, células epiteliais orais, fibroblastos, miofibroblastos de cólon, células musculares lisas, condrócitos, principalmente durante diferentes condições inflamatórias) (CHEN et al. 2013). MMP-8 é uma potente enzima colagenolítica que é envolvida na patogênese de várias condições inflamatórias (CHEN et al. 2013) e doenças cardiovasculares como aterosclerose (PAIM et al. 2013).

3.2.1.3 MMP-9

A metaloproteinase-9 que também conhecida como Gelatinase-B devido a sua capacidade de degradar gelatina, desempenha um papel primordial na degradação da ME em um amplo espectro de processos fisiológicos (normais ou patológicos) que envolvem remodelação tecidual (YABLUCHANSKIY et al. 2013).

Estudos relatam aumentos das concentrações plasmáticas de MMP-9 em pacientes com processos inflamatórios, em processo de cicatrização de feridas e em pacientes com doenças cardiovasculares como, por exemplo, hipertensão, aterosclerose e infarto do miocárdio (YABLUCHANSKIY et al. 2013). MMP-9 é secretada principalmente por neutrófilos, macrófagos e fibroblastos (YABLUCHANSKIY et al. 2013). Em humanos a MMP-9 degrada a ME com subsequente ativação de substâncias angiogênicas como, por exemplo, fator de crescimento vascular endotelial. (BEKES et al. 2011).

A inibição de MMP-9 é realizada pelo TIMP-1 através da ligação do TIMP à forma zimogênica (ativa) da enzima. (GOLDBERG et al. 1992). É sabido que o TIMP-1 se liga à MMP-9 e assim inibe sua forma ativa. (RODERFELD et al. 2007). Uma outra forma de inibição da MMP-9 é através da secreção de macroglobulina α_2 que prevê a inibição sistêmica da MMP-9. (YABLUCHANSKY et al. 2013).

Aterosclerose é definida clinicamente como o acúmulo de gordura e colesterol na parede arterial que progride para a formação de placas e restrição do fluxo sanguíneo (YABLUCHANSKIY et al. 2013). O aumento nos níveis plasmáticos de MMP-9 é altamente correlacionado com mortalidade em indivíduos com aterosclerose (BLANKENBERG et al. 2003). Os níveis séricos de MMP-9 são correlacionados com proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio e servem como marcador de risco para infarto do miocárdio. (FERRONI et al. 2003; HOU et al. 2013).

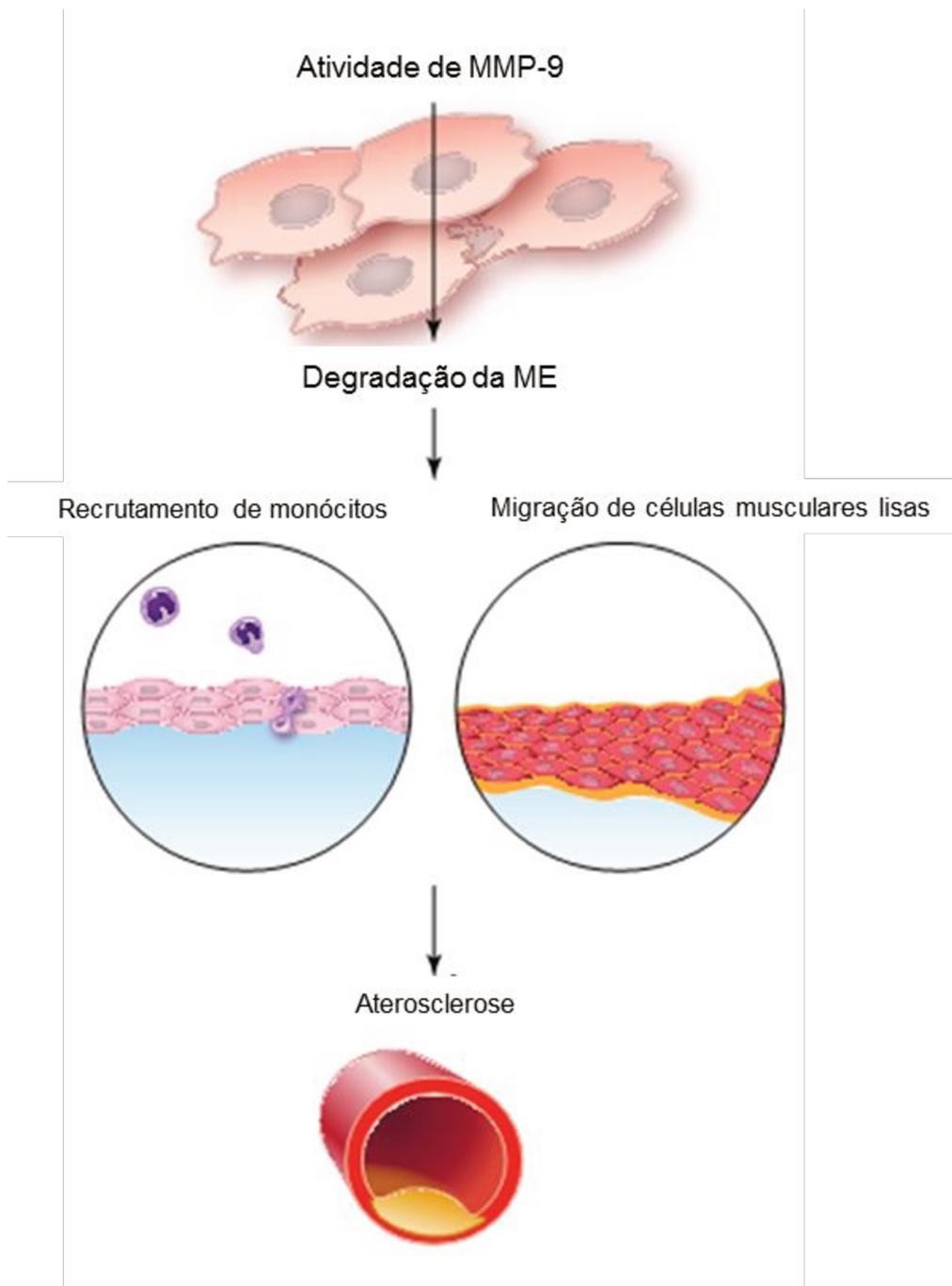


Figura 1. Envolvimento da MMP-9 no desenvolvimento da aterosclerose.

Adaptado de Yabluchanskiy et al. (2013), com permissão dos autores. A atividade da metaloproteinase-9 promove a degradação da Matriz Extracelular e através do recrutamento de monócitos, bem como pela migração de células musculares lisas vem a ocorrer o processo da aterosclerose.

Quadro 1. Resumo da ação das Metaloproteinases*

Fonte	Ação	Inibidor
MMP-2	Age sobre alguns substratos incluindo citocinas e fatores de crescimento teciduais. A forma ativada desta MMP é associada às doenças cardiovasculares e auto-imunes.	TIMP-2: o desequilíbrio entre as concentrações de TIMP-2 e MMP-2, expresso pela razão entre estes dois biomarcadores é um indicativo de fator de risco.
MMP-8	Envolvido no processo de remodelação dentro da placa aterosclerótica. Associado com aterosclerose de artérias carótidas e coronárias e, aumento de risco cardiovascular. Associado com aterosclerose de carótida em sujeitos com a LME.	TIMP-1: o desequilíbrio entre as concentrações de TIMP-1 e MMP-8, expresso pela razão entre estes dois biomarcadores é um indicativo de fator de risco.
MMP-9	Degrada a matriz extracelular e promove a ativação de fatores angiogênicos como Fator de Crescimento Endotelial e Fator de Crescimento de Fibroblastos. Em processos patológicos: a MMP-9 ativada favorece a migração de células musculares lisas vasculares causando acúmulo destas na parede arterial que leva à hipertrofia desta camada e conseqüente enrijecimento da parede arterial, ocasionando a hipertensão arterial; em aterosclerose a MMP-9 favorece a migração de monócitos e células musculares lisas que atuam na formação de placas. Posteriormente a MMP-9 atua também na ruptura destas placas. Em infarto do miocárdio a MMP-9 está envolvida na remodelação de ventrículo esquerdo. (YABLUCHANSKIY et al. 2013)	TIMP-1: o desequilíbrio entre as concentrações de TIMP-1 e MMP-9, expresso pela razão entre estes dois biomarcadores é um indicativo de fator de risco.

*Em humanos existem 22 tipos de MMPs descritas. Aqui são resumidas em detalhes, apenas, as MMPs analisadas neste estudo.
 Fonte: MMP-9 - Yabluchanskyi et al. (2013). MMP-8 – Paim et al. (2013). Newby (2006) sobre a fonte das MMPs.

3.2.2 LDL oxidado (LDLox)

Após a oxidação o LDL se torna mais tóxico e desempenha um papel primário no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose (MITRA; GOYAL; MEHTA 2011; YANG; MOHAMED; ZHOU 2012). Com o passar do tempo foi provado que a forma oxidada do LDL é mais importante na gênese e progressão da aterosclerose do que a forma nativa do LDL. (YANG; MOHAMED; ZHOU 2012).

A oxidação do LDL é um processo progressivo que leva a formação do LDLox, partindo da forma mais leve para a mais oxidada. O LDLox contém vários lipídeos oxidados tóxicos em diferentes proporções. Os componentes tóxicos do LDLox podem incluir aldeídos, oxisteróis, lipídeos peróxidos entre outros. (YANG; MOHAMED; ZOU 2012). Atualmente é bem conhecido que os efeitos induzidos pelo LDLox são presentes em todos os estágios da aterosclerose, do início aos efeitos agudos trombóticos. LDLox também contribui para a ruptura da capa fibrosa e conseqüentemente pela secreção de MMPs. (YANG; MOHAMED; ZOU 2012). Não somente a concentração circulante de LDLox, mas também a concentração aumentada de LDLox nas lesões ateroscleróticas coronárias são relacionadas à instabilidade da placa. Também, as mais severas lesões ateroscleróticas contêm percentual elevado de LDLox derivado de macrófagos (YANG; MOHAMED; ZOU 2012)

À forma oxidada do LDL tem sido acreditada como um gatilho inicial da inflamação vascular e tem sido atribuída como a principal causa de lesão endotelial (STEINBERG, 1997) e tem desempenhado papel na aterogênese (FRALEY; TSIMIKAS, 2006; SIASOS et al. 2012). O acúmulo e modificação de LDL no sub-endotélio induz o recrutamento de monócitos e linfócitos. Então,

após, os macrófagos e linfócitos ativados secretam moléculas que podem ativar as células endoteliais, células musculares lisas vasculares e macrófagos/linfócitos a produzir citocinas, levando a um processo inflamatório cíclico que começa a se tornar menos dependente da presença de LDLox (WITZTUM; STEINBERG, 2001). O LDLox pode contribuir indiretamente com a disfunção endotelial na aterosclerose. (RUEF et al., 2001; STONER et al., 2013).

Oxidação de lipoproteínas é assumida usualmente como sendo ocorrida em consequência do Stress Oxidativo na parede dos vasos gerado por fatores de risco cardiovascular. (FRALEY e TSIMIKAS, 2006).

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Este estudo é caracterizado como uma pesquisa descritiva de caráter correlacional e abordagem transversal (THOMAS; NELSON; SILVERMAN, 2007). As variáveis do estudo procuram descrever o perfil clínico e ecocardiográfico dos participantes do estudo.

4.2 Participantes

Os participantes (n=28) eram pessoas com deficiência física. Todos eram praticantes de alguma modalidade esportiva: Parabadminton (PB, n=1), Basquetebol em Cadeira de Rodas (BCR, n=23), Handebol em cadeira de rodas (HCR, n=2) e Esgrima em Cadeira de rodas (ECR, n=2). Os sujeitos foram divididos em dois grupos: atletas com LME foram alocados no grupo LME (n=13) e atletas com outras deficiências AMP de membro inferior (n= 6), POLIO (n=8) e Mielo (n=1) foram alocados no grupo Outros (n = 15).

Os sujeitos do grupo LME não tinham função motora preservada abaixo do nível relatado de lesão de medula. Como critério de exclusão para ambos os grupos foram incluídos: *diabetes mellitus*, hipertensão sistêmica, hiperlipidemia, histórico atual ou passado de fumo, doença coronariana arterial, doença cardíaca ou pulmonar, câncer ou evidência clínica de infecção ativa. Previamente à participação do estudo o roteiro de anamnese exposto acima foi verificado por um médico cardiologista.

Como grupo controle, participaram do estudo 12 sujeitos sem deficiência. Estes foram recrutados voluntários sedentários entre funcionários do Hospital de Clínicas da Unicamp e alunos da Faculdade de Educação Física da Unicamp. Os sujeitos do grupo controle foram pareados aos demais grupos de acordo com as características: massa corporal, estatura e idade.

Após tomar conhecimento de todo o protocolo do estudo, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do protocolo de pesquisa que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Campinas sob número do parecer 413/889 de 2012. As características dos participantes do estudo estão apresentadas na tabela 1.

4.3 Modalidades esportivas

O basquete em cadeira de rodas é uma das modalidades mais antigas entre os esportes adaptados. Trata-se de uma modalidade de esforços intermitentes, cuja principal adaptação da versão convencional é o deslocamento efetuado em cadeira de rodas. O sistema de classificação funcional permite que atletas com vários tipos de deficiência estejam juntos no mesmo time, sendo que a cada atleta é atribuída uma pontuação, de acordo com seu volume funcional. A pontuação varia de 1,0 a 4,0 e a soma dos cinco atletas que estão em quadra não pode ultrapassar 14,0 pontos. Quanto ao tempo de jogo, é o mesmo da modalidade convencional (4 quartos de oito minutos cronometrados). Os atletas realizam deslocamentos em velocidade, mudanças bruscas de direção e paradas nos deslocamentos em velocidade.

A esgrima em cadeira de rodas, cuja origem, se associa à origem do basquete é um esporte menos dinâmico, pois não existem

deslocamentos pelo espaço de jogo. Os praticantes permanecem fixados à cadeira de jogo, que por sua vez, é fixada a um dispositivo fixador, o qual regula a distância de combate. São dois os principais tipos de arma: florete e espada. No Brasil, os praticantes são obrigados a jogar os dois tipos de arma por conta do reduzido número de atletas. O tempo total de jogo é de no máximo 9 minutos (se o combate não acabar com um dos jogadores totalizando 15 toques), para combates da fase final e de no máximo três minutos para as preliminares (*poules*, se o combate não finalizar com um dos jogadores totalizando cinco toques).

O handebol em cadeira de rodas é um esporte cuja demanda física assemelha-se ao basquete. As principais diferenças do handebol convencional são: a altura do gol que é reduzida em 48 centímetros para permitir ao goleiro jogar na cadeira de rodas e o deslocamento em cadeira de rodas. Já o Parabadminton é uma modalidade de recente adaptação no Brasil. Suas regras são semelhantes ao esporte convencional, sendo que a área de jogo é reduzida pela metade para permitir ao jogador deslocar-se.

Quanto ao treino os atletas tinham uma carga horária semanal de 13,0 ($\pm 3,56$ h). As atividades dos atletas de basquete eram divididas entre atividades de academia e quadra, enquanto que para os atletas das outras modalidades apenas atividades de quadra.

4.4 Desenho do estudo

Este estudo consistiu em uma pesquisa descritiva, com abordagem transversal e caráter correlacional, pois teve como objetivo identificar o perfil cardiovascular e de biomarcadores de remodelação cardiovascular em praticantes de esporte em cadeira de rodas divididos em dois grupos: com lesão de medula espinhal e com

outras deficiências físicas (ambos comparados a um grupo controle, sem deficiência física). Após a identificação destas características, analisamos a associação entre as variáveis para explicar os resultados do estudo. As variáveis dependentes consistiram naquelas oriundas das análises de ecocardiografia e de ultrassonografia de artérias carótidas. Quanto às variáveis independentes, foram mensuradas as concentrações dos biomarcadores de remodelação cardiovascular (LDLox e MMP). As comparações foram feitas de acordo com o tipo de deficiência, sendo está uma variável independente secundária. A Figura 2, mais adiante, ilustra o desenho do estudo.

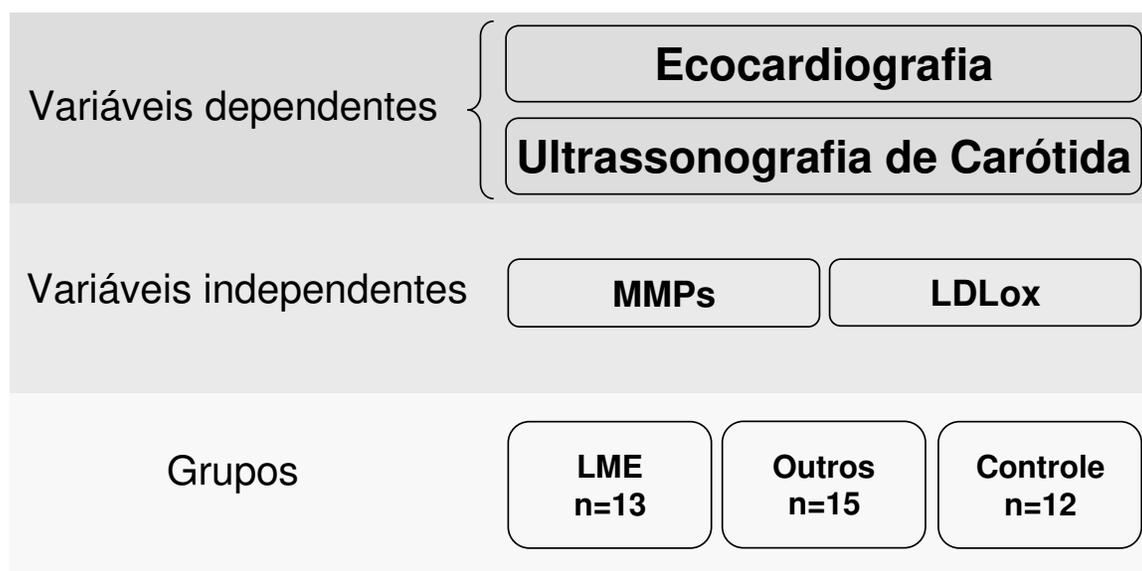


Figura 2. Desenho do estudo

As variáveis dependentes de ecocardiografia e ultrassonografia de artérias carótidas foram avaliadas em três grupos distintos: LME, com n=13; Outros com n=15 (sendo oito com sequela de poliomielite, seis com amputação de membro inferior, um com mielomeningocele) e; Controle, com n=12, constituído por sujeitos sem deficiência física. Como variáveis independentes foram analisadas as concentrações plasmáticas de Matriz de Metaloproteínases (MMPs) e LDL oxidado (LDLox), substâncias estas que são atuantes no processo de remodelação tecidual e que poderiam explicar as modificações encontradas nas variáveis dependentes.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.

Sujeitos	Grupo	Modalidade	Grupo	Nível	Massa	Estatura	Idade	TL
1	LME	Basquetebol	LME	T10	72	1,84	39	8
2	LME	Basquetebol	LME	T11	90	1,7	28	5
3	LME	Basquetebol	LME	T11	51	1,7	22	8
4	LME	Basquetebol	LME	T5	84	1,8	31	15
5	LME	Basquetebol	LME	T9	77	1,85	29	2
6	LME	Basquetebol	LME	T12	55	1,65	18	4
7	LME	Basquetebol	LME	T9	73	1,76	35	15
8	LME	Parabadminton	LME	T10	80	1,9	24	3
9	LME	Esgrima	LME	T9	62	1,7	32	2
10	LME	Basquetebol	LME	T11	88	1,83	30	8
11	LME	Esgrima	LME	T6	80	1,83	42	8
12	LME	Handebol	LME	T12	82	1,73	39	17
13	LME	Handebol	LME	T2	68	1,72	20	8
14	Outros	Basquetebol	Pólio	-	104	1,82	31	-
15	Outros	Basquetebol	Pólio	-	67	1,57	33	-
16	Outros	Basquetebol	Pólio	-	100	1,82	49	-
17	Outros	Basquetebol	AMP	-	96	1,86	34	-
18	Outros	Basquetebol	Mielo	-	62	1,58	20	-
19	Outros	Basquetebol	Pólio	-	80	1,7	34	-
20	Outros	Basquetebol	Amp	-	50	1,64	18	-
21	Outros	Basquetebol	Pólio	-	51	1,73	28	-
22	Outros	Basquetebol	Pólio	-	60	1,7	27	-
23	Outros	Basquetebol	Pólio	-	63	1,53	39	-
24	Outros	Basquetebol	Amp	-	41	1,78	21	-
25	Outros	Basquetebol	Amp	-	96	1,74	29	-
26	Outros	Basquetebol	Amp	-	82	1,9	32	-
27	Outros	Basquetebol	Amp	-	73	1,83	23	-
28	Outros	Basquetebol	Pólio	-	65	1,7	28	-

Legenda: LME – Lesão da Medula Espinhal. Seq. – Sequela. Inf. – Inferior. Amp – Amputação.

4.5 Dados clínicos e hemodinâmicos

Foram registradas as informações clínicas dos sujeitos incluindo idade e tempo de lesão. O índice de massa corporal foi calculado pela divisão da massa pela estatura ao quadrado.

As amostras sanguíneas foram obtidas pela manhã (48 horas após a última sessão de treino) após jejum de 12 horas para análises de glicose, frações lipídicas e PCR. A pressão arterial foi mensurada utilizando um aparelho de oclometria validado (Omron HEM-705CP, *Omron Corp*, Kyoto, Japão). Duas leituras foram realizadas e a média delas foi utilizada. Quando havia uma diferença maior do que cinco mmHg, uma medida adicional era realizada e então a média era processada. Este aparelho foi utilizado em estudos prévios (De ROSSI et al., 2013; PAIM et al., 2013; MATOS-SOUZA et al., 2013)

4.6 Análises de LDLox e MMPs

As concentrações plasmáticas de LDLox foram mensuradas através do kit *Mercodia oxidized LDL competitive ELISA* (*Mercodia AB*, Uppsala, Suécia), enquanto que as concentrações plasmáticas de MMP-9, MMP-2, MMP-8, TIMP-1 e TIMP-2 foram mensuradas com o kit ELISA (*R&D Systems*, Minneapolis, MN, EUA). A zimografia de gelatina para a testagem de MMP-2 e MMP-9 foi realizada seguindo o protocolo descrito por Lachinni et al. (2010). Em resumo as amostras plasmáticas foram tratadas em um gel de poliacrilamida 7% contendo 2 g/L de gelatina. Os zimogramas foram digitalizados e a atividade de MMP proteolítica foi determinada pela análise densitométrica.

4.7 Ultrassonografia de artérias carótidas

A ultrassonografia de artérias carótidas foi realizada por um médico treinado no procedimento e cada sujeito foi avaliado sentado em sua própria cadeira de rodas. O aparelho utilizado foi o Ultrassom Vivid 3 Pro (General Electric, Milwaukee, WI, EUA) equipado com um transdutor de 10-MHz de acordo com protocolos prévios (MATOS-SOUZA et al., 2013; deROSSI et al., 2013). A media para as artérias, direita e esquerda foi utilizada para as análises. Para mensurar a espessura da camada íntima média de carótida, uma região de dois centímetros próxima da bifurcação carotídea foi identificada e a IMT da parede mais distante foi avaliada como a distância entre a camada lúmen - íntima e a camada média – adventitia. Todas as mensurações de carótida foram realizadas utilizando um reconhecedor automático de bordas (Vivid 3 Pro IMT *software analyzer*) nas imagens obtidas durante o escaneamento sonográfico. Não foram observadas placas de ateroma enquanto foi realizada a mensuração de IMT. O diâmetro diastólico interno das artérias carótidas foi obtido por rastreamento contínuo de 3 ciclos e a média foi obtida. O erro intra-avaliador e inter-avaliador para medida de IMT e diâmetro era menor do que cinco % e a medida de variabilidade do índice de resistividade intra e inter-avaliador foi <4%.

4.8 Análise Ecocardiográfica

A análise ecocardiográfica seguiu o protocolo descrito por de Rossi et al., (2013). O mesmo médico especializado em ultrassonografia realizou todas as medidas. Cada um dos participantes foi avaliado na posição sentada, em sua própria cadeira de rodas, através do aparelho *Vivid 3 Pro (General Electric,*

Milwaukee, WI, EUA). Um transdutor de 2,5-MHz equipou o aparelho ultrassom para as medidas ecocardiográficas. Foram mensuradas as variáveis Raiz de Aorta e dimensões de Átrio e Ventrículo Esquerdos através da técnica de rastreamento guiado 2 d, de acordo com as recomendações prévias da Sociedade Americana de Ecocardiografia. (LANG et al., 2006).

A Espessura Relativa da Parede foi computada como duas vezes a Espessura da Parede dividida pelo volume diastólico final do ventrículo esquerdo. A velocidade mitral de preenchimento foi analisada com o pulso Doppler de quatro camadas e os seguintes índices foram avaliados: Fluxo Mitral Diastólico Inicial (A) e relação entre Fluxo Mitral Diastólico Inicial e Fluxo Diastólico Mitral Final (E/A).

A espessura Septal foi avaliada através de Imagem de Doppler como descrito anteriormente (MATOS-SOUZA et al., 2011). Velocidade Sistólica Inicial (S_m), a Velocidade Diastólica Inicial (E_m), e Velocidade Diastólica Final (A_m) foram analisadas em três batimentos cardíacos consecutivos. O erro Intra-avaliador para S_m e E_m foi $<7\%$ e $<7\%$, respectivamente. Valores maiores do que 9cm/s para S_m , E_m e A_m são considerados normais (DUCAS et al. 2013; CHAHAL et al., 2010).

4.9 Análise dos dados

As variáveis contínuas, normais e não normais, foram apresentadas como Média e Desvio Padrão ($\pm dp$), e mediana e Intervalo de Confiança da Mediana ($\pm IC95\%$), respectivamente. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Quando possível foram utilizadas transformações para permitir o ajuste à distribuição normal. As

diferenças entre os grupos nas variáveis contínuas normais foram analisadas pela Análise de Variância de um fator com *post hoc* de *Tukey*. Enquanto que as variáveis que não apresentaram normalidade foram comparadas pelo teste de *Kruskal Wallis* com estimativa da mediana por Intervalo de Confiança de 95% (MCGILL; TUKEY; LARSEN 1978).

No grupo Outros foi realizada uma comparação entre sujeitos amputados e sujeitos com sequela de poliomielite. Esta comparação independente foi realizada através do teste *t* para os dados com ajuste à distribuição normal e do teste de *Mann Withney* para os dados que não se ajustaram à normalidade. A avaliação das correlações entre as variáveis do estudo foi realizada através do coeficiente de correlação de *Pearson* (*r*). O Modelo Linear Generalizado foi utilizado para analisar as possíveis interações entre os parâmetros da análise Ecocardiográfica e os Biomarcadores de Remodelação Cardiovascular. Os dados foram analisados através do pacote R 2.14 (R *Core Development Team*, 2010) for *MSWindows*® e a interface R Studio® (Versão 0.96) foi utilizada para tratamento dos dados. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0.05$.

5 RESULTADOS

As características clínicas e hemodinâmicas dos participantes do estudo foram apresentadas na tabela 2. Quanto às variáveis apresentadas nesta tabela, não foram observadas diferenças entre os grupos, apesar da diferença entre os tipos de deficiência e em comparação ao grupo controle.

Tabela 2. Aspectos clínicos dos participantes da amostra.

Variável	LME (n=13)	Outros (n=15)	Controles (n=12)	p
PAS, mmHg	124,46 (±18,47)	131,20 (±15,47)	130,62 (±20,36)	0,570
PAD, mmHg	75,69 (±15,34)	78,6 (±14,08)	79,29 (±9,20)	0,768
FC, Bpm	66,76 (±16,2)	71,47 (±15,27)	72,92 (±8,74)	0,318
Massa, Kg	74,00 (±12,20)	72,67 (±19,45)	79,80 (±11,03)	0,453
Estatura, m	1,77 (±0,08)	1,73 (±0,11)	1,76 (±0,09)	0,466
IMC, Kg/m ²	23,57 (±3,47)	24,26 (±5,46)	25,83 (±2,82)	0,396
Idade, anos	29,92 (±7,55)	29,73 (±7,92)	29,08 (±4,29)	0,951
SC, m ²	1,96 (±0,096)	1,75 (±0,197)	2,00 (±0,064)	0,528
Col total, mg/dL	174,45 (±43,69)	170,37 (±37,50)	182,43 (±27,84)	0,828
HDL, mg/dL	43,36 (±9,71)	46,5 (±14,10)	43,71 (±6,39)	0,801
LDL, mg/dL	101,9 (±22,27)	100,0 (±35,96)	114,42 (±23,84)	0,552
Triglicérides, mg/dL	93,40 (±24,25)	126,75 (±76,51)	122,42 (±79,88)	0,757
Glicose, mg/dL	82,5 (±5,62)	84,5 (±7,85)	84,17 (±0,733)	0,811
Log PCR, mg/dL	-1,386 (±1,208)	-1,899 (±0,865)	-1,982 (±1,088)	0,697

Legenda: PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – Pressão Arterial Diastólica; FC – Frequência Cardíaca em batimentos por minuto; IMC – Índice de Massa Corporal; SC – Superfície Corporal; Col total – Colesterol Total; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade; PCR – Proteína C Reativa. As variáveis SC e Log PCR não se ajustaram à normalidade e por tanto foi apresentada em Mediana (±IC95%). As demais variáveis foram apresentadas em Média (±dp). Grupo Outros composto por: amputados (n= 6), Pólio (n=8) e Mielomeningocele (n=1). A comparação foi realizada através da Análise de Variância de um Fator, com exceção para a variável SC que foi comparada através do teste de *Kruskal-Wallis*.

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos e de ultrassonografia de artéria carótida, os sujeitos com Lesão de Medula Espinhal apresentaram menor diâmetro de átrio esquerdo em comparação aos atletas com outras deficiências (Tabela 3, figura 3a). Foram observadas diferenças significativas nos valores de Velocidade Diastólica Inicial (E_m) e Velocidade Diastólica Final (A_m) na comparação entre os grupos (Tabela 3). Com relação à Velocidade Diastólica Inicial, ambos os grupos de sujeitos com deficiência física apresentaram valores menores do que o grupo controle. Já, para a Velocidade Diastólica Final, apenas o grupo LME apresentou valores significativamente inferiores ao grupo controle. Adicionalmente, os sujeitos deste grupo apresentaram função diastólica de ventrículo esquerdo (E/E_m) diminuída em comparação ao grupo outros e ao grupo controle (Tabela 3, figura 3b). Quanto às demais variáveis de ecocardiografia, apresentadas na tabela 3, os três grupos apresentaram valores similares.

Tabela 3. Parâmetros ecocardiográficos.

Variável	LME (n=13)	Outros (n=15)	Controles (n=12)	p
Ao (mm)	31,92 (±3,12)	33,53 (±2,92)	31,42 (±3,42)	0,195
Ae (mm)	29,38 (±4,68)	33,12 (±2,94)*	32,50 (±4,19)	0,042
DFVE (mm) ^a	51,0 (±2,19)	50,0 (±2,65)	52,0 (±2,05)	0,442
Sep (mm) ^a	8,0 (±0,00)	8,0 (±0,41)	8,0 (±0,91)	0,931
EPP (mm) ^a	8,0 (±0,00)	8,0 (±0,20)	8,0 (±0,91)	0,986
(mm)	0,32 (±0,05)	0,33 (±0,04)	0,32 (±0,04)	0,986
E/A	1,35 (±0,64)	1,28 (±0,75)	1,68 (±0,28)	0,342
Sm (cm s ⁻¹)	10,12 (±2,25)	11,72 (±4,09)	11,96 (±2,50)	0,281
Em (cm s ⁻¹)	10,93 (±3,24)	12,39 (±3,41)	16,39 (±4,35)**.#	0,002
Am (cm s ⁻¹)	7,81 (±3,53)	8,24 (±2,04)	10,52 (±2,06)*	0,030
E/Em, razão	6,55 (±1,51)	5,12 (±1,06)*	4,85 (±1,67)*	0,009
Em/Am, razão	1,68 (±0,81)	1,57 (±0,51)	1,57 (±0,42)	0,874
EIM (mm)	0,58 (±0,13)	0,57 (±0,11)	0,52 (±0,12)	0,381
DIAM (mm) ^a	5,86 (±1,66)	6,16 (±0,69)	6,11 (±0,25)	0,479
EIM/DIAM	0,100 (±0,019)	0,099 (±0,020)	0,087 (±0,019)	0,211

Legenda: Ao – Diâmetro da raiz de aorta. Ae – Diâmetro de Átrio esquerdo. DFVE - Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. Sep – Espessura da Parede Septal. EPP - Espessura da Parede Posterior. ERP - Espessura relativa da Parede. A - Fluxo Mitral Diastólico Final; Am – Velocidade Diastólica Final; E – Fluxo Mitral Diastólico Inicial; Em – velocidade diastólica inicial; Sm – Velocidade Sistólica inicial. EIM – Espessura da Camada Intima Média de Carótida; DIAM – Diâmetro de Carótida. As variáveis foram apresentadas em Média (±dp), exceto as variáveis assinaladas com “^a”, apresentadas em Mediana (±IC95%). Grupo Outros: Amputados (n= 6), Pólio (n=8) e Mielomeningocele (n=1). Para a comparação entre os grupos foi utilizada ANOVA com post hoc de Tukey e, teste de *Kruskal Wallis* (“^a”) com estimação das diferenças múltiplas pelo IC95%. *diferença significativa para o grupo LME, p<0,05; **diferença significativa para o grupo LME, p<0,001; # diferença significativa para o grupo Outros, p< 0,05;

Para aos biomarcadores de remodelação cardiovascular, os grupos apresentaram características semelhantes para a maioria das variáveis (tabela 4), com exceção das variáveis ZMMP-2, TIMP-1 e TIMP-2. O grupo LME apresentou maior concentração plasmática de ZMMP-2 em relação ao grupo Outros e ambos os grupos

apresentaram valores menores do que o grupo controle (Tabela 4, figura 3c). Tendência semelhante foi apresentada pelos valores de TIMP-2, para o qual o grupo LME apresentou valores mais altos do que o grupo Outros (tabela 4, figura 2d).

Tabela 4. Biomarcadores de remodelação cardiovascular.

Variável	LME (n=13)	Outros (n=15)	Controles (n=12)	p
MMP-2 ng/mL	185,457(±29,601)	155,757(±33,086)	185,915(±40,713)	0,056
MMP-8 ng/mL	10,23(±5,934)	4,67(±2,441)	6,616(±5,412)	0,680
MMP-9 ng/mL	151,413(±121,595)	99,943(±69,448)	109,457(±62,204)	0,719
TIMP-1 ng/mL	102,35(±9,099)	84,35(±6,503)*	70,00(±15,667)*	0,028
TIMP-2 ng/mL	102,92(±15,975)	77,80(±4,096)*	90,40(±17,971)	0,005
ZMMP-2, U/L	0,615(±0,119)	0,454(±0,109)*	0,783(±0,221)*.##	0,000
ZMMP-9 U/L	0,849(±0,331)	0,836(±0,183)	0,931(±0,279)	0,641
ZMM2/TIMP-2	0,622(±0,267)	0,589(±0,167)	0,802(±0,323)	0,104
ZMM9/TIMP-1	0,810(±0,353)	0,966(±0,150)	1,297(±0,522)*	0,012
MMP-2/TIMP-2	1,829(±0,487)	1,963(±0,326)	1,850(±0,433)	0,690
MMP-8/TIMP-1	0,080(±0,055)	0,061(±0,021)	0,090(±0,057)	0,661
MMP-9/TIMP-1	1,488(±1,191)	1,194(±0,591)	1,442(±0,844)	0,680
LDLox, U/L	37,697(±10,058)	28,603(±13,262)	28,999(±17,543)	0,200

Legenda:As variáveis foram apresentadas em Média (±dp), com exceção das variáveis: MMP-8, TIMP-1, TIMP-2, MMP-8/TIMP-1 que não se ajustaram à distribuição normal e portanto foram descritas através de Mediana (±IC95%). Grupo Outros composto por: amputados (n= 6), Pólio (n=8) e Mielomeningocele (n=1). Para a comparação entre os grupos foi utilizada ANOVA com post hoc de Tukey e para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de *Kruskal Wallis* com estimação das diferenças múltiplas através do ±IC95%. *denota diferença significativa para o grupo 1 com $p < 0,05$. ** denota diferença significativa para o grupo LME com $p < 0,001$. #denota diferença significativa para o grupo Outros, com $p < 0,05$. ##denota diferença significativa para o grupo Outros com $p < 0,001$.

A análise através do Modelo Linear Generalizado não mostrou interações significativas entre os biomarcadores de remodelação cardiovascular e os valores de Diâmetro de Átrio Esquerdo e Função Diastólica (E/EM). Isto sugere que outros

mecanismos estejam envolvidos na diferenciação anatômica e de função diastólica observada entre os grupos.

A visão geral da figura 3 permite verificar a falta de interação entre os biomarcadores de remodelação cardiovascular e as mudanças cardiovasculares. Ao mesmo tempo em que a ZMMP-2 é aumentada no grupo LME, percebe-se o aumento dos valores do seu inibidor TIMP-2 de modo que a ação desta MMP é controlada.

A análise de correlação realizada com apenas os sujeitos com deficiência física (independentemente dos grupos), não mostrou correlações significativas entre LDLox e MMP-2 ($r=0,39$ $p=0,054$), LDLox e MMP-8 ($r=0,38$ $p=0,054$). Com isto não é possível associar o LDLox como indutor destas MMPs de modo que outros mecanismos podem estar associados ao comportamento destas substâncias.

Uma análise adicional dentro do grupo Outros foi realizada para determinar se haviam diferenças significativas quanto às variáveis dependentes e as principais variáveis independentes entre amputados e sujeitos com sequela de poliomielite. Após a comparação, não se observou nenhuma diferença significativa que se justifica a apresentação dos resultados nesta seção. Com isto acreditamos que apesar das diferenças de tipo deficiência, a heterogeneidade do grupo Outros, quanto às variáveis deste estudo, foi atenuada.

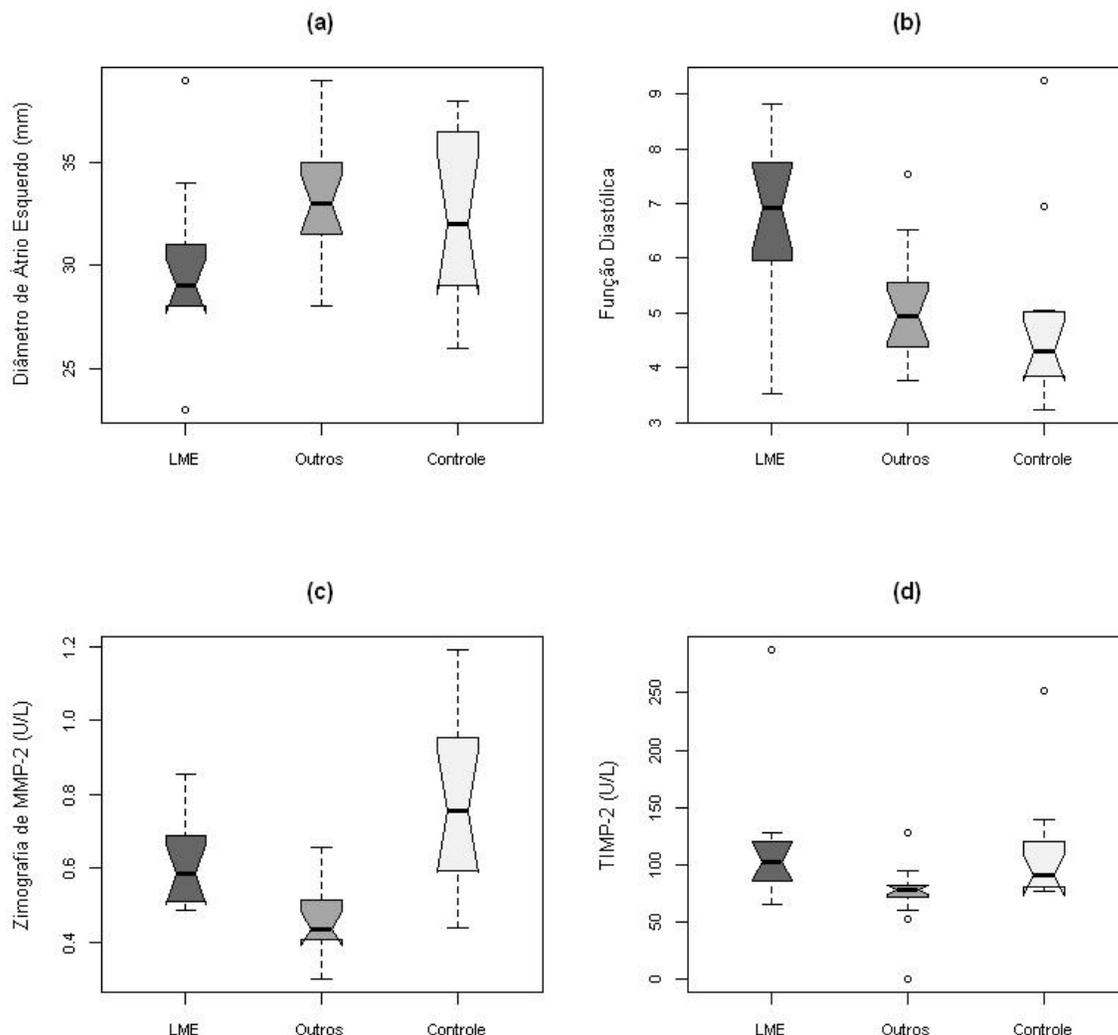


Figura 3. Comparação das variáveis entre os grupos.

Os quatro gráficos de caixas representam os conjuntos de dados dos três grupos. O recorte nas caixas que parte das medianas (linha central mais forte) corresponde ao Intervalo de Confiança de 95% da Mediana. Quando as caixas não estão no mesmo nível, de modo que seus intervalos não se sobreponham, é um forte indicativo de que existe diferença significativa entre aquele conjunto de dados (McGILL; TUKEY; LARSEN 1978). (a) Atletas com LME apresentam menor diâmetro atrial menor que seus pares com outras deficiências, os quais não diferem significativamente do grupo de pessoas sem deficiência; (b) Sujeitos com LME apresentam função diastólica reduzida em comparação aos demais grupos. (c) A ZMMP-2 mostrou-se aumentada no grupo LME em relação ao grupo OUTROS e ambos os grupos apresentaram valores menores do que o grupo controle. (d) Tendência semelhante foi apresentada pelos valores de TIMP-2, para o qual o grupo LME apresentou valores mais altos do que o grupo sem deficiência.

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi identificar as características clínicas, cardiológicas e de biomarcadores de remodelação cardiovascular em praticantes de esportes em cadeira de rodas, os quais foram divididos em dois grupos: com LME e com outras deficiências físicas (principalmente formado por sujeitos com AMP e POLIO). A análise dos resultados permitiu destacar dois pontos principais nos quais os indivíduos com LME diferenciam-se daqueles com outros tipos de deficiência, apesar da igualdade observada no perfil clínico: 1) indivíduos com LME têm o diâmetro de átrio esquerdo menor do que sujeitos com outras deficiências e; 2) indivíduos com LME apresentam função diastólica reduzida em comparação ao grupo Outros e ao grupo controle.

Estudos têm mostrado que indivíduos com LME têm menor diâmetro atrial quando comparados às pessoas sem deficiência física. De Groot al., (2006) realizaram uma investigação com sete homens tetraplégicos, com tempo médio de lesão de medula espinal de 17,7 ($\pm 9,6$ anos), os quais foram comparados com sete sujeitos sem deficiências físicas, porém com características clínicas semelhantes. Os sujeitos com LME apresentaram o diâmetro atrial de 32,8 ($\pm 5,7$ mm) em comparação com 41,5 ($\pm 7,7$ mm) do grupo controle ($p=0,03$). Este resultado relata valores ligeiramente maiores de diâmetro atrial do que os observados no presente estudo. Tal resultado é intrigante por que existem evidências de que em tetraplégicos o diâmetro atrial é reduzido, tanto para sedentários quanto para atletas (de ROSSI et al., 2013: sedentários, $n=15 - 28,8 (\pm 0,9$ mm); atletas, $n=15 - 27,6 (\pm 1,0$ mm), $p=não\ significativo$). Os autores De Groot et al. (2006) não apresentam informações detalhadas sobre o processo de seleção da amostra, como se por exemplo, os participantes de ambos os

grupos eram atletas, quais eram as características do grupo controle etc.

Outro estudo evidenciou que pessoas com LME apresentam diâmetro atrial menor em comparação a sujeitos sem deficiência: paraplégicos: 27,0 ($\pm 3,0$ mm), tetraplégicos: 24,0 ($\pm 5,0$ mm) e controles: 31,0 ($\pm 3,0$ mm), ($p=0,02$) (KESSLER; PINA; GREEN et al., 1986). Neste caso os indivíduos foram avaliados no início de um programa de eletro-estimulação e todos eram sedentários na linha de base. Os valores observados em nosso estudo para diâmetro atrial de pessoas com LME são similares aos valores observados por De Rossi et al., (2013) para indivíduos com LME atletas 30,0 ($\pm 1,2$ mm, $n=14$).

A diminuição do diâmetro atrial observada no grupo LME não foi associada aos biomarcadores de remodelação cardiovascular (MMPs e LDLox). Uma das possíveis explicações para o menor diâmetro de átrio observado nos atletas com LME é a diminuição da volemia em função da lesão. A LME causa atrofia por desuso nas partes abaixo do nível neurológico da lesão que associada à menor demanda de oxigênio – causada pela menor requisição energética em função do sedentarismo, contribui para atrofia vascular e diminuição do volume sanguíneo (De GROOT et al., 2006). Estas modificações aliadas a fatores como falta de bombeamento muscular resultam em menor retorno venoso, fazendo com que menor quantidade de sangue retorne ao coração, diminuindo a pressão de preenchimento cardíaco, o que pode ser um fator contribuinte para a alteração das dimensões cardíacas (De GROOT et al., 2006).

Nós observamos que os atletas com outras deficiências apresentaram valores maiores de diâmetro atrial que são comparáveis aos sujeitos sem deficiências e similares aos valores descritos por outros autores para sujeitos sem deficiência (KESSLER; PINA; GREEN et al., 1986; De ROSSI et al., 2013). Isto sugere que

este grupo pode ter uma tendência de adaptação da estrutura cardíaca semelhante ao comportamento observado em sujeitos sem deficiência.(SCHMID et al. 1998) Por outro lado permite-se especular que os atletas com LME podem ser menos sensíveis a mudanças nesta variável em função do treinamento, em comparação a sujeitos com outras deficiências.

Contudo em atletas com outras deficiências físicas, os valores das dimensões cardíacas observados assemelham-se aos valores encontrados em sujeitos sem deficiências sedentários. Isto é um resultado interessante que possui implicações práticas transferíveis às pessoas sedentárias com deficiências semelhantes, os quais podem ter sua mobilidade afetada, o que pode contribuir para um estilo de vida sedentário. Ressalta-se assim a importância do exercício (através da prática regular de esportes) para a manutenção da saúde cardiovascular em sujeitos com deficiência física.

Com relação às diferenças observadas nos parâmetros Velocidade Diastólica Inicial (Em) e Velocidade Diastólica Final (Am) existe evidência de que para estas variáveis valores acima de 9 cm/s^{-1} estão dentro da faixa considerada normal (DUCAS et al. 2013; CHAHAL et al., 2010). Apesar da variável Em apresentar-se diferente entre os grupos, os resultados estão acima dos valores de referência e, portanto não representam risco cardiovascular. No entanto, para a variável Am o grupo LME apresentou valores mais baixos do que o padrão de referência e também do que os valores apresentados por Matos-Souza et al., (2011), os quais encontraram valores de Am de $9,0 (\pm 0,5 \text{ cm/s}^{-1})$ ao avaliarem 31 sujeitos sedentários com LME. No entanto, a relação Em/Am (Velocidade de Fluxo Diastólico Inicial dividida pela Velocidade de Fluxo Diastólico Final) manteve-se

equilibrada, o que leva a crer que o aumento observado em *Am* para os sujeitos do grupo LME não se configura como fator de risco.

Quanto à diminuição da função diastólica de ventrículo esquerdo observada no grupo LME – expresso pelo valor aumentado da variável E/Em, este resultado é condizente com a literatura que afirma que pessoas com esta deficiência apresentam função diastólica reduzida quando comparadas a pessoas sem deficiência física (de ROSSI et al. 2013, MATOS-SOUZA et. al., 2011)

O fato de observarmos o maior valor para o marcador de função diastólica do grupo LME não foi explicado pela ação dos biomarcadores de remodelação cardiovascular. Caso houvesse relação, poderia ser devido à existência de evidências de que modificações de função diastólica de ventrículo esquerdo induzidas pelas alterações na quantidade e qualidade da matriz extracelular são associadas à ocorrência de falência cardíaca. (LOPEZ et al., 2010). Existe evidência da associação entre elevados níveis de MMP-9 ativada e disfunção diastólica em humanos (CHU et al., 2011; CHU et al., 2013).

Outro fator que poderia induzir modificações cardiológicas é o componente inflamatório. No entanto não foram observadas modificações neste componente (tabela 2) através das concentrações de PCR. No entanto, há que se ressaltar que não foi feito um controle de dieta e ocorrência de infecções que pudesse explicar os resultados de PCR. Possivelmente a função diastólica observada no grupo LME pode ser em função da lesão. Assim como nas considerações relativas às dimensões atriais, pode-se inferir que a diminuição do retorno venoso assim como o menor preenchimento cardíaco, possa ser um fator que tenha interferência na função diastólica deste grupo.

O grupo de sujeitos com outras deficiências físicas, apresentou valores semelhantes de função diastólica quando comparado ao grupo controle. Isto é um indicativo de que provavelmente os efeitos do exercício neste grupo colaboram para a manutenção da saúde cardiovascular.

Outro ponto importante a ser ressaltado nesta investigação é que as diferenças significativas observadas – variáveis diâmetro de átrio esquerdo (*Ae*) e função diastólica (*E/Em*), ocorreram apesar da igualdade no perfil clínico e das diferenças encontradas nos biomarcadores. Isto sugere que pode existir um tipo de diferenciação na adaptação ao treinamento por estes grupos (LME e outras deficiências).

Com isto pode-se perguntar se o treinamento deveria diferenciado para os grupos. Apesar da heterogeneidade entre os praticantes de esporte adaptado, é tímida a produção de conhecimento, que detalha métodos de treino para esta população (TURBANSKI; SCHMITBLEICHER 2010). Ao descrevermos características cardiológicas diferentes entre os grupos torna-se evidente a necessidade de investigações longitudinais sobre os efeitos do treino nestes grupos. Investigações deverão ser conduzidas no sentido de analisar o comportamento de dieta, controle de infecções urinárias, monitoramento de carga de treino, para que seja possível melhor análise dos parâmetros observados nestes grupos.

O presente estudo tem algumas limitações. A amostra é consideravelmente heterogênea o que levou à comparação de grupos muito distintos entre si. No entanto isto é uma característica desta área de estudo. Investigações ao longo das últimas décadas sobre características fisiológicas em atletas de esporte adaptado têm relatado amostras heterogêneas (PAULSON et al., 2013; MOLIK et

al.; 2010). Outro aspecto recorrente na área é quanto ao tamanho amostral. Investigadores têm trabalhado com amostras reduzidas, devido à dificuldade de reunir sujeitos com características semelhantes (De GROOT, DIJK, DIJK et al., 2006; KESSLER; PINA; GREEN et al., 1986). Uma outra limitação é devido à disfunção simpática que pode ocorrer em indivíduos com lesão de medula espinhal acima do nível T7. Neste estudo não trabalhamos com o n necessário para permitir a análise comparativa de acordo com este nível de lesão.

Por outro lado alguns pontos podem ser considerados relevantes neste estudo. Trata-se da primeira investigação sobre os parâmetros cardiológicos em atletas de esporte em cadeira de rodas - com deficiências diferentes da LME⁶, que tenta relacionar biomarcadores de remodelação cardiovascular aos resultados de ecocardiografia. Outro aspecto interessante é que a amostra do estudo, apesar de reduzida, conta com sujeitos que seguem um ritmo regular de treinamento e fazem parte de equipes de alto nível em suas modalidades. Novamente, apesar do n reduzido, esta pesquisa trabalhou com o número de sujeitos semelhante a outros estudos da área (PAULSON et al., 2013; MATOS-SOUZA et al., 2013).

A relevância prática do estudo da problemática aqui proposta reside no fato de permitir o início de uma discussão sobre a necessidade de diferenciação do processo de treinamento/preparação física, levando em conta o tipo de deficiência (separação de LMEs de /Outros – POLIO, AMP etc). A evidência de diferenciação quanto aos

⁶ Este não é o primeiro estudo à avaliar estas características em praticantes de esportes em cadeira de rodas. Karagoz e Ergun (2003) avaliaram 22 adolescentes com deficiência física, sendo 11 atletas de basquete em cadeira de rodas. Foram mensuradas as características ecocardiográficas dos participantes que foram comparados a um grupo controle. Os autores encontraram maior fração de ejeção no grupo fisicamente ativo e concluíram que o esporte é um meio para manutenção da saúde cardiovascular naquela população.

parâmetros cardiovasculares de acordo com o tipo de deficiência, suscita a necessidade de investigações longitudinais para melhor compreender o processo de adaptação ao treinamento em ambos os grupos. Devido à importância da prática esportiva pela população com LME para melhoria dos parâmetros cardiovasculares, faz-se necessário conhecer as especificidades de atletas com outras características para que os benefícios do esporte sejam também mensuráveis nos demais atletas.

7 CONCLUSÃO

Em praticantes de esporte em cadeira de rodas observa-se que indivíduos com Lesão da Medula Espinhal têm um perfil cardiológico diferente em relação aos atletas com outras deficiências. Estes por sua vez apresentam um perfil cardiológico semelhante ao observado em sujeitos sem deficiência sedentários.

Esta conclusão confirma a primeira hipótese do estudo que afirmava que sujeitos com LME teriam um perfil diferente de seus pares com outras deficiências. Basicamente, as diferenças encontradas referem-se à menor diâmetro atrial nos sujeitos com LME e função diastólica reduzida em comparação aos seus pares com outras deficiências e ao grupo controle.

Contudo, com relação à segunda hipótese, as diferenças observadas neste estudo não foram explicadas pela ação dos biomarcadores de remodelação cardiovascular e é possível que sejam explicadas pelas complicações inerentes à Lesão de Medula Espinhal.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, P.F.. **Desporto adaptado no Brasil**. São Paulo: Phorte, 2001. 216 p.
- BEKES, E.M.; SCHWEIGHOFER, B.; KUPRIYANOVA et al.. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. **American Journal of Pathology**. 2011,179;1455–1470.
- BIRKEDAL-HANSEN, H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. **Current opinion in Cellular Biology**. 1995, 7;(5):728-735.
- BLANKENBERG, I.; RUPPRECHT, H.J.; POIRIER, O. et al.. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. **Circulation**. 2003, 107:1579-1585.
- BOEKHOLDT, S.M.; PETERS, R.J.; DAY, N.E. et al.. Macrophage migration inhibitory factor and the risk of myocardial infarction or death due to coronary artery disease in adults without prior myocardial infarction or stroke: the EPIC-Norfolk Prospective Population study. **American Journal of Medicine**. 2004,117;(6):390–397.
- BURBRIDGE, M. F.; COGÉ, F.; GALIZZI, J.P. et al.. The role of the matrix metalloproteinases during invitro vessel formation. **Angiogenesis**. 2002, 5;(3):215–226.
- CAMPAGNOLO, D. I.; BARTLETT, J. A.; KELLER, S. E. Influence of Neurological Level on Immune Function Following Spinal Cord Injury: A review. **The journal of spinal cord medicine**. 2000,23;(2)121-128.
- CASTRO, E. M.. **Atividade Física Adaptada**. Ribeirão Preto, SP: Tecmedd, 2005.
- CASTRO, M. M.; RIZZI, E.; RODRIGUES, G.J., et al.. Antioxidant treatment reduces matrix metalloproteinase-2-induced vascular changes in renovascular hypertension. **Free Radical Biology and Medicine**. 2009, 46;(9):1298–1307.
- CHAHAL, N. S.; LIM, T. K.; JAIM, P. et al.. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular

function: a population-based study. **European Journal of Echocardiography**. 2010,(11):51–56.

CHARO, I.F.; RANSOHOFF, R.M.. Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. **The New England Journal of Medicine**. 2006, 354;(6): 610–621.

CHEN, Q.; JIN, M.; YANG, F. et al.. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. **Mediators of Inflammation**. 2013. [on line].

CHO, A.; REIDY, M. A.. Matrix metalloproteinase-9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury. **Circulation Research**. 2002, 91;(9):845–851.

CHU, J.W.; JONES, G.T.; TARR, G. P. et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 associated to diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. **International Journal of Cardiology**. 2011, 336-338.

CHU, J.W.; JONES, G.T.; TARR, G. P. et al.. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. **International Journal of Cardiology**. 2013,167;1242–1246.

COSTA, C.; INACIO, J.; SOARES, R.. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? **Angiogenesis**. 2007,10;(3):149–166.

COSTA e SILVA, A. A.. **Validação de uma bateria de testes de habilidades motoras para atletas de handebol em cadeira de rodas**. 2011. Dissertação de Mestrado em Educação Física. Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

COSTA e SILVA, A. A.; GORLA, J. I.; COSTA, L. T. Avaliação Motora em Esporte Adaptado. In. Machado, A. F. (Org.). **Manual de avaliação Física**. São Paulo: Ícone, 2010.

DE GROOT, P. C.; DIJK, A.; DIJK, E. et al.. Preserved Cardiac Function After Chronic Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. 2006, 87;1195-200.

DE ROSSI, G.; MATOS-SOUZA, J. R.; COSTA e SILVA, A. A. et al.. Physical Activity and Improved Diastolic Function in Spinal Cord–

Injured Subjects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. [online].

DE VIVO, M. J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. **Spinal cord**. 2012, 50; (5):365-72.

DOLLERY, C.M.; MCEWAN, J.R; HENNEY, A.M.. Matrix Metalloproteinases and cardiovascular disease. **Circulation Research**. 1995, 77;(5):863-868.

DUARTE, E.; GORLA, J. I.. Pessoas com deficiência. In: Gorla, J. I.; Campana, M. B.; Oliveira, L. Z.(Org.). **Teste e avaliação em Esporte Adaptado**. São Paulo: Phorte, 2009.

DUCAS, R.; TSANG, W,.; CHONG, A. et al.. Echocardiography and Vascular Ultrasound: New Developments and Future Directions. **Canadian Journal of Cardiology**. 2013, 29;304-316.

EYSMANN, S. B.; DOUGLAS, P. S.; KATZ, S. E. et al.. Left ventricular mass and diastolic filling patterns in quadriplegia and implications for effects of normal aging on the heart. **Am J Cardiol**. 1995;75:201-3.

FERRONI, P.; BASILI, S.; MARTINI, F. et al.. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. **Journal of Investigation Medicine**. 2003, 51; 295-300.

FRALEY, A. E.; TSIMIKAS, S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. **Current Opinions in Lipidology**. 2006, (17):502-9.

FROST, F.; ROACH, M. J.; KUSHNER, I. et al.. Inflammatory C-reactive protein and cytokine levels in asymptomatic people with chronic spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**. 2005, 86;(2): 312–317.

GALIS, Z.S.; KHATRI, J.J.. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly,” **Circulation Research**, 2002. 90;(3):251–262.

GARSHICK, E.; KELLEY, A.; COHEN, S. A. et al. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. **Spinal Cord**. 2005, 43; (6):408–416.

GOLDBERG, G.I.; STRONGIN, A.; COLIER, I.E. et al.. Interaction of 92k-Da type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. **Journal of Biology and Chemistry**. 1992, 267; 4583-4591.

GORLA, J.I.; COSTA e SILVA, A.A.; TANHOFFER, R.A.; BORGES, M.; GODOY, P.S.; SANTOS, A.O.; RAMOS, C.D.; NADRUZ-JR, W.; CLIQUET-JR, A.. Impact of wheelchair rugby on body composition of tetraplegic subjects. (**No prelo**), 2013.

HOOPER, N. M. Families of zinc Metaloproteases. **FEBS**. 1994, 354;(1);1-6.

HOU, Z. H.; LU, B.; GAO, Y. et al.. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with noobstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography. **Academic Radiology**. 2013, 20;25-31.

HUONKER, M.; SCHMID, A.; SORICHTER, S. et al.. Cardiovascular differences between sedentary and wheelchair-trained subjects with paraplegia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 1998, 30:609-13.

ITOH, T.; TANIOKA, M.; YOSHIDA, H. et al.. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice. **Cancer Research**. 1998, 58;(5):1048–1051.

JACOBS, P. L.; NASH, M. S.. Exercise Recommendations for Individuals with Spinal Cord Injury. **Sports Medicine**. 2004, 34;(11):727-751.

JAREMO, P.; NISSON, O. Interleukin-6 and neutrophils are associated with long-term survival agter acute myocardial infartaction. **European Journal Interne Medicine**. 2008;19(5): 330-333.

JOVINGE, S.; HAMSTEN, A.; TORNVALL, P. et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor α in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. **Metabolism**. 1998;47(1):119-8.

KADOGLOU, N. P.; VRABAS, I. S.; SAILER, N. et al.. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Metabolism** 2010; 36:144-51.

KANEKO, H.; ANZAI, T.; MORISAWA, M., et al.,. Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization.

Atherosclerosis. 2011, 217;(2):350–357.

KESSLER, K. M.; PINA, I.; GREEN, B. et al.,. Cardiovascular findings in quadriplegic and paraplegic patients and in normal subjects.

American Journal of Cardiology. 1986;58:525-30.

KINUGAWA, T.; KATO, M.; YAMAMOTO, K.; HISATOME, I.; NOHARA, R.. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble fas level in patients with chronic heart failure.

International Heart Journal. 2012, 53;(3):182-6.

KRAMER, F.; MILTING, H. Novel biomarkers in human terminal heart failure and under mechanical circulatory support. **Biormarkers**. 2011, 16;(12):31-41.

KRAUSE, J. S.; SAUNDERS, L. L.; DEVIVO, M. J. Income and risk of mortality after spinal cord injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**. 2011, 92;(3):339-345.

KUPAI, K.; SZUCS, G.; CSEH, S.. Matrix metallo proteinase activity assays: Importance of zymography. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. 2010, 61;205–209.

KUZUYA, M.; KANDA, S.; SASAKI, T.. et al.,. Deficiency of gelatinase A suppresses smooth muscle cell invasion and development of experimental intimal hyperplasia. **Circulation**. 2003, 108;(11):1375–1381.

Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. **Clinical Chemical Acta**. 2010; 411(23-24): 1940-1944.

LANG, R.M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R. B. et al. Recommendations for chamber quantification. **European Journal of Echocardiography** 2006; 7(1): 79–108.

LEE, B. B.; CRIPPS, R. A; FITZHARRIS, M.; WING, P. C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. **Spinal cord**. 2012, (2):1-7.

LIANG, H.; CHEN, D.; WANG, Y. et al.. Different risk factor patterns for metabolic syndrome in men with spinal cord injury compared with

able-bodied men despite similar prevalence rates. **Archives of physical medicine and rehabilitation**. 2007, 88;(9):1198–204.

LIANG, H.A.; CHEN, D; WANG, Y. et al.. Different Risk Factor Patterns for Metabolic Syndrome in Men With Spinal Cord Injury Compared With Able-Bodied Men. **Nutrition**. 2007, 88;(7):1198-1204.

LIN, S.; YOKOYAMA, H.; RAC, V. E. et al.. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: A systematic review. **Resuscitation**. 2012, 83; 684-691.

LOPES, B.; GONZALEZ, A.; DIEZ, J.. Circulation biomarkers of collagen metabolism in cardiovascular diseases. **Circulation**. 2010, 121;1645-1651.

LUCOTTI, P.; MONTI, L.D.; SETOLA, E. et al.. Aerobic and resistance training effects compared to aerobic training alone in obese type 2 diabetic patients on diet treatment. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 2011; 94:395-403.

MAKINO, A.; NAKAMURA, T.; HIRANO, M. et al.. High plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with adverse long-term outcome in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. **Atherosclerosis**. 2010, 213;(2):573–8.

MANNS, P. J.; MCCUBBIN, J. A.; WILLIAMS, D. P. et al. Fitness , Inflammation , and the Metabolic Syndrome in Men With Paraplegia. **Inflammation**. 2005,86;(6):1176-1181.

MARUYAMA, Y.; MIZUGUCHI, M.; YAGINUMA, T. et al. Serum leptin, abdominal obesity and the metabolic syndrome in individuals with chronic spinal cord injury. **Spinal Cord**. 2008, 46;(7):494–499.

MATOS-SOUZA, J.R.; PITHON, K.R.; OZAHATA, T.M. et al. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**. 2009; 202(1): 29-31.

MATOS-SOUZA, J. R.; PITHON, K. R.; OZAHATA, T. M. et al. Subclinical atherosclerosis is related to injury level but not to inflammatory parameters in spinal cord injury subjects. **Spinal Cord**. 2010, 48;740-744

MATOS-SOUZA, J. R.; PITHON, K. R.; OLIVEIRA, R. T. et al.. Altered left ventricular diastolic function in spinal cord injury subjects. **Spinal Cord**. 2011, 49;(1): 65-69.

MATOS-SOUZA, J. R.; COSTA e SILVA, A. A.; CAMPOS, L. F. et al. Physical activity is associated with improved subclinical atherosclerosis in spinal cord injury subjects independent of variation in traditional risk factors. **International Journal of Cardiology**. 2013, 167;(2):592-593..

MCGILL, R.; TUKEY, J. W.; LARSEN, W. A. Variations of box plots. **The American Statistician**. 1978, 32; 12–16.

MITRA, S.; GOYAL, T.; MEHTA, J.L.. Oxidized LDL, LOX-1 and Atherosclerosis. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. 2011, 25(5):419–429.

MOLIK, B.; KOSMOL, A.; LASKIN, J. J. et al. Wheelchair basketball skill tests: differences between athletes'functional classification level and disability type. **Fizyoterapi Rehabilitasyon**. 2010, 21;(1)11–19.

MYERS, J.; LEE, M.; KIRATLI, J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. **American journal of physical medicine & rehabilitation**. 2007,86;(2):142–52.

NASH, M. S.; BILSKER, S.; MARCILLO, A. E. et al,.. Reversal of adaptive left ventricular atrophy following electrically-stimulated exercise training in human tetraplegics. **Paraplegia**. 1991, 29:590-599.

NASH, M. S.; COWAN, R. E.; KRESSLER, J. Evidence-based and heuristic approaches for customization of care in cardiometabolic syndrome after spinal cord injury. **The journal of spinal cord medicine**. 2012, 35;(5)278-292.

NEWBY, A. C. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. **Cardiovascular Research**. 2006,69;(3): 614–624.

NEWBY, A.. Metalloproteinases and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. **TCM**. 2007; (17)8: 253-258.

PAIM, L. R.; SCHREIBER, R.; MATOS-SOUZA, J. R. et al.. Oxidized low-density lipoprotein, matrix-metalloproteinase-8 and carotid

atherosclerosis in spinal cord injured subjects. **Atherosclerosis**. 2013, 231; 341-345

PAULSON, T. A.; GOOSEY-TOLFREY, V. L.; LENTON, J. P. et al.. Spinal Cord Injury Level and the Circulating Cytokine Response to Strenuous Exercise. **Medicine and science in sports and exercise**. 2013, [on line]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475168>. Acesso: 12/6/2013.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nature reviews. **Endocrinology**. 2012, 8;(8):457-465.

PRODZINSKY, R.; UNVERZAGT, S.; LEMM, H. et al.. Acute myocardial infarction and cardiogenic shock: prognostic impact of cytokines: IFN- γ , TNF- α , MIP-1 β , G-csf, and MCP-1 β . **Med Klin Intensiv med Notfmed**. 2012;107(6): 476-84.

RAFFETTO, J. D.; KHALIL, R. A. Matrix Metaloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. **Biochemical Pharmacology**. 2008,75;346-359.

R DEVELOPMENT CORE TEAM (2011). **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

RODERFELD, M.; GRAF, J.; GIESE, B. et al.. Latent MMP-9 is bound to TIMP-1 before secretion. **Biology and Chemistry**. 2007, 388;1227-1234.

ROMERO, J. R.;VASAN, R.S.; BEISER, A. S. et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease**. 2008; 17:412-7.

RUEF, J.; MOSER, M.; KUBLER, W. et al.. Induction of endothelin-1 expression by oxidative stress in vascular smooth muscle cells. **Cardiovascular Pathology**. 2001, 10(6): 311-5.

SBARDELLA, D.; FASCIGLIONE, G. F.; GIOIA, M. et al. Molecular Aspects of Medicine Human matrix Metaloproteinases: An ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. **Molecular Aspects of Medicine**. 2012,33;(2):119-208.

SCHMID, A.; HUONKER, M.; STOBBER, P. et al. Physical performance and cardiovascular and metabolic adaptation of elite female wheelchair basketball players in wheelchair ergometry and in competition. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**. 1998, 77;(6): 527-533.

SCHIMIEDER, R.E.; LANGENFELD, M.R.; FRIEDRICH, A. et al.. Angiotensin II related to sodium excretion modulates nucleus in chronic left ventricular structure in human essential hypertension. **Circulation**. 1996, 94;(6):1304-1309.

SCHJERVE, I. E.; TYLDUM, G. A.; TJØNNA, A. E. et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. **Clinical Science**. 2008; 115:283-93.

SIASOS, G.; TOUSOULIS, D.; KIOUFIS, S. et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix Metaloproteinases. **Current topics in medicinal chemistry**. 2012, 12;(10):1132-48.

SIASOS, G.; TOUSOULIS, D.; KIOUFIS, S. et al.. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. **Current Topics in Medicine and Chemistry**. 2012; 12:1132-48.

STEIN, A.; PANJWANI, A.; SISON, C. et al. Pilot Study: Elevated Circulating Levels of the Proinflammatory Cytokine Macrophage Migration Inhibitory Factor in Patients With Chronic Spinal Cord Injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 2013. [on line]

STEINBERG, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. **Journal of Biology and Chemistry**, 1997;272(34):20963–6.

STONER, L.; LUCERO, A. A; PALMER, B. R. et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Clinical biochemistry**. 2013a. [on line]

THIJSSSEN, D.H.J.; DE-GROOT, P. C.; BOGERD, A. et al.. Time course of arterial remodelling in diameter and wall thickness above and below the lesion after a spinal cord injury. **European Journal of Applied Physiology**, 2012, 112: 4103–4109.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de Pesquisa em Atividade Física**. 5° ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

TURBANSKI, S.; SCHMIDTBLEICHER, D.. Effects of heavy resistance training on strength and power in upper extremities in wheelchair athletes. **The Journal of Strength and Conditioning Research**. 2010, 24(1): 8-16.

VASILADIS, A. V.; ZAFEIRIDIS, A.; DIPLA, K. et al.. Circulating angiogenic biomolecules at rest and in response to upper-limb exercise in individuals with spinal cord injury. **The Journal of Spinal Cord Medicine**. [On line]

VAIDYA, D.; SZKLO, M.; CUSHMAN, M. et al.. Association of endothelial and oxidative stress with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis: multi-ethnic study of atherosclerosis. **European Journal of Clinical Nutrition**. 2011, 65:818-25.

VAN den STEEN, P.E.; DUBOIS, B.; NELISSEN, I.; RUDD, P.M.; DWEK, R.A.; OPDENAKKER, G.. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Critical Review Biochemistry and Molecular Biology**. 2002, 37:375–536.

VISSE, R.; NAGASE, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circulation Research**. 2003. 92; (8): 827–839.

WINNICK, J.P. **Educação Física e Esportes Adaptados**. Trad. Fernando Augusto Lopes. Barueri, SP: Manole, 2004.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? **Trends in Cardiovascular Medicine**, 2001;11(34):93–102.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? **Trends Cardiovasc Med**, 2001;11(3–4):93–102.

XU, X.-P.; MEISEL, S. R.; ONG, J. M. et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Regulates Matrix Metalloproteinase-9 and Its Tissue Inhibitor in Human Monocyte-Derived Macrophages. **Circulation**. 1999, 99;(8):993-998.

YANG, H.; MOHAMED, A. S. S.; ZHOU, S.-H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. **Lipids in health and disease**. 2012,(11);(1):85.

YABLUCHANSKIY, A.; MA, Y.; IYER, R. P. et al.. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. **Physiology**. 2013, 28; 391–403.

ZHA, H.C.; DIVYA, A.; PRASAD, J.; MITTAL, A. Plasma circulatory markers in male and female patients with coronary artery disease. **Heart Lung**. 2010;39(4):296-303.

ZHANG, N.; YIN, Y.; XU, S.J.; WU, Y.P.; CHE, W.S. Inflammation and apoptosis in Spinal Cord Injury. **Indian Journal of Medicine and Research**. 2012, 135(3) 287-296.

ZHENG, H.; SHARMA, N.M.; LIU, X.; PATEL, K.P.. Exercise training normalizes enhanced sympathetic activation from the paraventricular nucleus in chronic heart failure: role of angiotensin II. **American Journal Physiology Regular Integrative and Comparative Physiology**. 2012, 303;(4):387-394.

