

Benefícios do treinamento com exercícios resistidos progressivos no desempenho motor e na hipertrofia muscular de ratos com doença de Parkinson

Benefits of progressive resistance training on motor performance and muscular hypertrophy in rats with Parkinson's disease

Beneficios del entrenamiento con ejercicios de resistencia progresiva sobre el rendimiento motor y la hipertrofia muscular en ratas con enfermedad de Parkinson

Isabella Giordano Mesquita¹, Grazielle Mayra Santos Moreira², Silvana Venâncio da Silva³, Augusto Targino Silveira⁴, Luana Aparecida de Sousa Silva⁵, Laila Cristina Moreira Damázio⁶

RESUMO | A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva definida pela presença de sintomas motores debilitantes primários. O objetivo deste estudo é investigar os benefícios do treinamento com exercícios físicos progressivos de alta intensidade no tecido muscular e no desempenho motor antes e depois da indução da DP em ratos. Para tanto, foram utilizados 80 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus var. albinus*) com 40 dias de vida e peso corporal entre 250 e 450g. Quarenta animais foram submetidos à cirurgia de indução da DP por lesão eletrolítica e distribuídos aleatoriamente nos seguintes subgrupos: animais treinados antes da indução da DP (PA-Exa), animais treinados depois da indução da DP (PA-Exd), animais treinados antes e depois da indução da DP (PA-Exad) e animais sedentários com indução da DP (PA-Sed). Os outros 40 animais (controle) foram submetidos ao acesso cirúrgico, mas não à lesão eletrolítica (*sham*) da DP, e distribuídos nos mesmos subgrupos descritos anteriormente. Para cirurgia de indução da DP, foi utilizada estimulação eletrolítica nas coordenadas: anteroposterior (AP) igual a -4,9, médio-lateral (ML)

igual a 1,7 e dorsoventral (DV) igual a 8,1. O treinamento com exercícios físicos progressivos de alta intensidade foi realizado na escada vertical, cinco dias/semana, de 30 a 45 minutos, por quatro semanas. Para avaliação funcional, foi utilizado o teste das barras paralelas e do passo em falso no início, depois da cirurgia e no final do experimento. Após a eutanásia dos animais, foram retirados os músculos bíceps da pata dianteira e flexor longo do hálux da pata traseira. Foi realizado processamento, coloração e análise histomorfométrica do tecido muscular dos grupos de animais. Para análise dos dados, foi utilizado o programa GraphPad Prism 9.4, com a análise de variância (Anova) *one-way* e $p < 0,05$. Os dados sobre contagem e área das fibras musculares no bíceps da pata dianteira do animal não demonstraram diferenças significativas com valor de p igual a 0,853 e 0,4122, respectivamente. Os resultados da contagem de fibras musculares no flexor longo do hálux demonstraram diferença significativa ($p = 0,0356$), e os grupos que apresentaram maior média de fibras foram PA-Exa e PA-Exd. Sobre a área das fibras do músculo flexor longo do hálux da pata traseira,

¹Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: isabellagiordanom@gmail.com. ORCID-0000-0001-8800-5241

²Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: grazmayra@gmail.com. ORCID-0000-0002-8770-7062

³Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: sil.fono@hotmail.com. ORCID-0000-0002-6845-4004

⁴Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (Uniptan) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: augustosilveirafisio@gmail.com. ORCID-0000-0002-3398-2499

⁵Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: luana842845@gmail.com. ORCID-0000-0001-8268-2292

⁶Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ); Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (Uniptan) – São João del-Rei (MG), Brasil. E-mail: lailacmdamazio@gmail.com. ORCID-0000-0001-7370-8892

também foi evidenciada diferença significativa ($p=0,0306$), e os grupos que apresentaram maiores áreas foram PA-Exd, PA-Exad e o grupo de animais treinados antes e depois da falsa cirurgia (SHAM-Exad). A análise das patas traseiras no teste das barras paralelas demonstrou que os animais do grupo PA-Exad apresentaram melhora do desempenho funcional nesse teste. No teste do passo em falso, foi observado aumento do número de erros cometidos pelos animais em quase todos os grupos, evidenciando diferença significativa no número de erros antes e depois do teste apenas nos grupos PA-Exa, PA-Exd e PA-Sed. Conclui-se que os animais que realizaram o treinamento com exercícios físicos progressivos de alta intensidade apresentaram melhor desempenho nas patas traseiras em comparação com as dianteiras e que os animais que se exercitaram antes e depois da cirurgia foram mais beneficiados com o treinamento.

Descritores | Doença de Parkinson; Exercícios; Hipertrofia.

ABSTRACT | Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative condition defined by the presence of primary debilitating motor symptoms. This study aims to investigate the benefits of high-intensity progressive resistance training on muscle tissue and motor performance before and after the induction of PD in rats. A total of 80 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*, var. albinus) aged 40 days and weighing between 250 and 450g were used. A total of 40 animals were subjected to PD surgery to induce electrolytic injury and were randomly assigned to the following subgroups: animals trained before PD induction (PA-Exa); animals trained after PD induction (PA-Exd); animals trained before and after PD induction (PA-Exad); and sedentary animals with PD induction (PA-Sed). The other 40 animals (control) were subjected to surgical access but not to PD electrolytic injury (Sham) and distributed in the same subgroups described above. For the PD induction surgery, electrolytic stimulation was used at the following coordinates: anteroposterior (AP) 4.9, mid-lateral (ML) 1.7, and dorsoventral (DV) 8.1. High-intensity progressive resistance training was performed on a vertical ladder five days/week from 30 to 45 minutes for four weeks. For our functional evaluation, the parallel bars and the misstep tests were used at the beginning (after surgery) and at the end of the experiment. After euthanasia, the forelimb biceps and hindlimb flexor hallucis longus muscles were removed. Processing, coloration, and histomorphometry analysis of muscle tissue were performed for all groups. To analyze the data, GraphPad Prism 9.4 was used with one-way analysis of variance (ANOVA) and a $p<0.05$. Data on muscle fiber count and area in forelimb biceps showed no significant differences, with a 0.853 and 0.4122 p-value, respectively. Flexor hallucis longus muscle fiber count showed a significant difference ($p=0.0356$), and PA-Exa and PA-Exd averaged the highest means. Hindlimb flexor hallucis longus muscle fiber area also evinced a significant

difference ($p=0.0306$), in which PA-Exd, PA-Exad, and Sham-Exad showed the largest areas. Analysis of hindlegs in the parallel bars test showed that PA-Exad evinced the best functional performance. In the misstep test, we observed an increase in the number of errors animals made for almost all the groups, evincing a significant difference in the number of errors before and after the test only for PA-Exa, PA-Exd, and PA-Sed. We concluded that the animals that underwent high-intensity progressive training showed better performance in their hindlegs than in their fore ones and that animals that exercised before and after surgery benefited more from training.

Keywords | Parkinson's Disease; Exercises; Hypertrophy.

RESUMEN | La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, definida por la presencia de síntomas motores primarios debilitantes. El objetivo de este estudio es evaluar los beneficios del entrenamiento mediante la práctica de ejercicios físicos progresivos de alta intensidad en el tejido muscular y en el rendimiento motor antes y después de la inducción de la EP en ratas. Para ello, se utilizó 80 ratas macho Wistar (*Rattus norvegicus*, var. albinus) con 40 días de vida y peso corporal entre 250 y 450g. Cuarenta animales se sometieron a cirugía de inducción de EP por daño electrolítico y se distribuyeron aleatoriamente en los siguientes subgrupos: animales entrenados antes de la inducción de EP (PA-Exa), animales entrenados después de la inducción de EP (PA-Exd), animales entrenados antes y después de la inducción de EP (PA-Exad) y animales sedentarios con inducción de EP (PA-Sed). Los otros cuarenta animales (control) se sometieron a acceso quirúrgico, pero no a lesión electrolítica (*sham*) de EP, y se distribuyeron en los mismos subgrupos descritos anteriormente. Para la cirugía de inducción de EP, se utilizó estimulación electrolítica en las coordenadas: anteroposterior (AP) igual a -4,9, media lateral (ML) igual a 1,7 y dorsoventral (DV) igual a 8,1. El entrenamiento con la práctica de ejercicios físicos progresivos de alta intensidad se realizó en escalera vertical, cinco días/semana, de 30 a 45 minutos, durante cuatro semanas. Para la evaluación funcional se utilizó la prueba de barras paralelas y del paso en falso al inicio, después de la cirugía y al final del experimento. Después de la eutanasia, se extirparon de los animales el músculo bíceps en la pata delantera y el flexor largo del hallux en la pata trasera. El procesamiento, la coloración y el análisis histomorfométrico del tejido muscular se realizaron en los grupos de animales. Para el análisis de los datos se utilizó el programa GraphPad Prism 9.4, con análisis de varianza (Anova), one-way y $p<0,05$. Los datos sobre el conteo y el área de las fibras musculares en el bíceps de la pata delantera del animal no mostraron diferencias significativas con valor de p igual a 0,853 y 0,4122, respectivamente. Los resultados sobre el conteo de fibras musculares en el flexor a lo largo del hallux demostraron

diferencia significativa ($p=0,0356$), y los grupos que presentaron mayor promedio de fibras fueron los grupos PA-Exa y PA-Exd. En cuanto al área de las fibras musculares flexoras largas del hallux en la pata trasera también se evidenció diferencia significativa ($p=0,0306$), y los grupos que presentaron mayores áreas fueron los grupos PA-Exd, PA-Exad y el grupo de animales entrenados antes y después de la falsa cirugía (SHAM-Exad). El análisis de las patas traseras en la prueba de barras paralelas muestra que los animales del grupo PA-Exad presentaron un mejor rendimiento funcional en esta prueba. En la prueba de paso en falso se observó

un aumento en el número de errores cometidos por los animales en casi todos los grupos, los que evidencia una diferencia significativa en el número de errores antes y después de la prueba solamente en los grupos PA-Exa, PA-Exd y PA-Sed. Se concluye que los animales que practicaron entrenamiento con ejercicios físicos progresivos de alta intensidad tuvieron un mejor rendimiento en las patas traseras en comparación con las delanteras y que los animales que hicieron ejercicio antes y después de la cirugía se beneficiaron más del entrenamiento.

Palabras clave | Enfermedad de Parkinson; Ejercicios; Hipertrofia.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) vem demonstrando maior incidência em comparação com outros distúrbios neurológicos, perdendo apenas para o Alzheimer. Descoberta por James Parkinson, em 1817, é uma comorbidade neurodegenerativa progressiva definida pela presença de sintomas motores debilitantes primários, como bradicinesia-hipocinesia, tremor em repouso, rigidez muscular, perda de reflexos posturais, fenômeno de congelamento, hipertonía dos músculos faciais (face sem expressão – “máscara parkinsoniana”) e flexão do tronco e cotovelos (“postura do esquiador”), e motores secundários, por exemplo, hipomímia, disfagia e micrografia. Concomitantemente, há a manifestação de sintomas não motores, que incluem disfunção intestinal, fadiga, depressão, declínio cognitivo, distúrbios do sono e perda do sentido do olfato¹⁻⁴.

O parkinsonismo primário apresenta como bioquímica fundamental a diminuição da neurotransmissão nigroestriatal de dopamina nos núcleos da base devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos do tronco encefálico da parte compacta da substância negra, do núcleo caudado, do putâmen e dos neurônios com norepinefrina do *locus ceruleus*. Algumas das principais células do sistema nervoso que resistem à degeneração apresentam inclusões citoplasmáticas eosinofílicas (corpúsculos de Lewis), que são o achado patológico característico da DP. Essa diminuição de dopamina na via estriatal acarreta um desequilíbrio entre a atividade dopaminérgica (que é diminuída) e a atividade colinérgica intraestriatal (aumentada) e, portanto, uma desorganização funcional do sistema extrapiramidal (lesão extrapiramidal), cujo resultado é a contração muscular

constante decorrente do excesso de acetilcolina na fenda sináptica. Dessa maneira, ocorrem os principais sintomas da DP: interferências no tônus muscular e na redução de movimentos posturais e involuntários⁵⁻⁸.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DP afeta mais de 1% da população acima de 65 anos. No Brasil, há estimativas de que cerca de 200 mil pessoas sejam portadoras da doença e que esse número deva aumentar para mais de 600 mil indivíduos até 2030⁹⁻¹¹.

Considerando o envelhecimento populacional e o impacto da doença na economia e na sociedade, já que a DP pode afetar a população economicamente ativa e os sistemas previdenciários e de saúde pública e privada, é de extrema relevância o desenvolvimento de tratamentos mais acessíveis e eficazes, como a prática do exercício físico. Essa é uma alternativa conhecida como preventiva e terapêutica para diversas doenças e tem sido associada a efeitos neuroprotetores e ativadores do sistema dopaminérgico nigroestriatal¹²⁻¹⁵.

O treinamento por meio da prática de exercícios físicos progressivos resistidos é uma intervenção não farmacológica que vem sendo testada no tratamento da DP. Estudos com exercícios físicos de leve e média intensidade já comprovaram sua eficácia na melhora das condições musculoesqueléticas de pacientes com DP, assim como seu efeito neuroprotetor^{14,16,17}. No entanto, os exercícios progressivos resistidos de alta intensidade ainda não foram testados em animais com DP.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar os benefícios do treinamento físico com exercícios físicos progressivos de alta intensidade no tecido muscular e no desempenho motor antes e depois da indução da DP em ratos.

METODOLOGIA

Animais

Foram utilizados 80 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus var. albinus*) com 40 dias de vida e peso corporal entre 250 e 450g. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno, com acesso livre à água e ração, fotoperíodo claro/escuro de 12 horas, temperatura ambiente entre 21 e 22°C e umidade relativa do ar de 60% a 70%.

Os animais foram divididos em oito grupos, com 10 ratos em cada, e pesados no início do experimento, após a cirurgia de indução da DP ou falsa cirurgia, e no final do experimento, com 80 dias.

Os procedimentos seguiram as normas éticas brasileiras, as recomendações das normas internacionais de proteção aos animais e do Código de Experimentação Animal.

Quarenta (n=40) animais foram submetidos à cirurgia de indução da DP por lesão eletrolítica e foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes subgrupos: animais treinados antes da indução da DP (PA-Exa); animais treinados depois da indução da DP (PA-Exd); animais treinados antes e depois da indução da DP (PA-Exad); e animais sedentários com indução da DP (PA-Sed).

Quarenta (n=40) animais (controle) foram submetidos ao acesso cirúrgico, mas não à lesão eletrolítica (*sham*) da DP, e foram distribuídos nos seguintes subgrupos: animais treinados antes da falsa cirurgia (Sham-Exa); animais treinados depois da falsa cirurgia (Sham-Exd); animais treinados antes e depois da falsa cirurgia (Sham-Exad); e animais sedentários que passaram pela falsa cirurgia (Sham-Sed).

Treinamento físico

Os animais foram adaptados à escada pelos três dias que antecederam o início do treinamento, realizando três tentativas por dia, sem nenhuma sobrecarga. Os ratos foram posicionados na câmara de alojamento por 60 segundos para a familiarização com o ambiente. Na primeira tentativa, eles permaneceram a uma distância de 35cm da câmara; na segunda tentativa, a uma distância de 55cm; e na terceira tentativa, a uma distância de 110cm.

A escada vertical proposta no estudo de Peixinho-Pena et al.¹⁸ tem 110cm de comprimento, 18cm de largura e 80° de inclinação. A caixa de alojamento na extremidade superior da escada apresenta 20cm de altura, de largura e de setores.

Após o período de adaptação, os ratos pertencentes ao grupo treinado com base no protocolo de treinamento com exercícios físicos progressivos de alta intensidade foram submetidos ao exercício na escada durante quatro semanas, cinco dias por semana, com uma duração média de 30 a 45 minutos para cada sessão, com oito sessões de oito escaladas. A primeira e segunda escaladas foram realizadas com um peso correspondente a 50% do peso corporal do animal, a terceira e quarta escaladas com 75%, a quinta e sexta escaladas com 90% e a sétima e oitava escaladas com 100% do peso corporal do animal^{18,19}. Foram monitoradas a frequência cardíaca máxima ($FC_{máx.}$) e a saturação de oxigênio ($SatO_2$) para garantir que o exercício atingisse de 80% a 95% da $FC_{máx.}$ do animal. A medição da $SatO_2$ e $FC_{máx.}$ foi realizada diariamente com o auxílio de um monitor cardíaco da marca Contec. Os eletrodos do aparelho foram posicionados na cauda do animal para registro.

Os intervalos entre as séries foram de 60 segundos para que o animal tivesse um descanso na câmara de alojamento. O peso utilizado foi fixado na porção proximal da cauda do animal a 3cm da sua raiz caudal, contendo um formato cilíndrico, que totalizava 16cm de comprimento, preso com uma linha de lã envolvida por uma fita de borracha adesiva e ajustado de forma a proteger a pele do animal¹⁸⁻²⁰.

Cirurgia de indução da doença de Parkinson

Os ratos foram submetidos à anestesia intraperitoneal com cetamina (75mg/Kg) e xilazina (10mg/Kg). Em seguida, depois de se posicionar a cabeça do animal na mesa de estereotaxia, foi realizada tricotomia e limpeza com álcool iodado na região do procedimento cirúrgico, retirando o periósteo para acesso à região entre o lambda e o bregma. Os eletrodos de estimulação eletrolítica foram colocados nas coordenadas anteroposterior (AP) igual a -4,9, médio-lateral (ML) igual a 1,7 e dorsoventral (DV) igual a 8,1²¹, realizando lesão na substância negra a partir de uma carga de corrente de 1mA por 10 segundos, com eletrodos mantidos no local da lesão por cerca de três minutos. Por fim, foi feita a sutura com linha cirúrgica.

Histoquímica do tecido nervoso

Após o programa de exercícios físicos, os animais foram eutanasiados e o encéfalo e os músculos esqueléticos (bíceps braquial e flexor longo do hálux) das patas dianteiras e

traseiras do animal foram retirados. A coleta do material biológico após a eutanásia possibilitou analisar o efeito do treinamento no tecido musculoesquelético dos animais.

Para confirmação da lesão neurológica na substância negra do mesencéfalo, o tecido nervoso foi fixado em solução de formol tamponado a 10% por um período de 24 horas e, em seguida, em álcool a 70%. Por fim, foi incluído em blocos de parafina, com secções de 1mm no plano coronal.

Foi realizada análise histoquímica do tecido nervoso e foram estudadas as regiões da substância negra do mesencéfalo, estriado e córtex motor. Desse modo, utilizou-se a contagem das células neuronais pelos métodos de Nissl, que consiste no processo de imersão da lâmina em solução de cresil violeta (marcador específico de neurônio), para evidenciar o citoplasma dos neurônios e os corpúsculos de Nissl.

A análise das lâminas foi realizada por meio da captura das imagens realizadas por uma câmera acoplada ao microscópio de luz, e o estudo da morfometria do material corado foi feito com auxílio do programa ImageJ.

Análise do tecido musculoesquelético

Os fragmentos dos músculos bíceps braquial e flexor longo do hálux foram desidratados numa série alcoólica para processamento e coloração com hematoxilina e eosina (HE). A microtomia foi realizada obtendo-se secções transversais de 4µm de espessura, semisseriadas, com intervalo mínimo de 40µm entre os cortes. Após a montagem das lâminas, foram capturadas cinco imagens não coincidentes por músculo/animal. Foram analisadas e quantificadas as fibras musculares íntegras e a área da fibra muscular²².

Desempenho motor

Para avaliação do desempenho motor dos animais, foram aplicados os testes funcionais (teste das barras paralelas, teste de campo aberto e teste do passo em falso) no início do experimento, antes e depois da cirurgia e no final do experimento.

O teste do passo em falso foi realizado durante três minutos. Utilizou-se uma placa gradeada de 100×50cm e com intervalo de grade de 3×3cm (9cm²).

Foi considerado erro quando a pata do animal passava por entre as grades²³⁻²⁶.

Para execução do teste das barras paralelas, foram utilizadas duas plataformas de madeira unidas por barras paralelas de metal (115cm). A avaliação do teste durou cinco minutos, e foi considerado erro quando o animal colocava as duas patas na mesma barra, entre as duas barras ou por fora delas^{23,24}.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do programa estatístico GramPrism 5.0. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados: Anova *one-way*, para comparar as médias entre os grupos, e o *post-hoc* de Turkey, para avaliar mais de uma variável. Os resultados foram expressos em média±desvio-padrão e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os resultados da análise das áreas da substância negra do mesencéfalo demonstraram que todos os grupos de animais induzidos a desenvolver a DP apresentaram áreas das lesões eletrolíticas, conforme demonstrado na Figura 1.

Os dados sobre a contagem de fibras musculares no bíceps da pata dianteira do animal não demonstraram diferenças significativas ($p=0,853$), e os valores das médias e desvio-padrão estão representados na Figura 2B. Os resultados acerca da área das fibras musculares do músculo bíceps na pata dianteira também não demonstraram diferenças significativas ($p=0,4122$), como demonstrado na Figura 2C.

Os resultados da contagem de fibras musculares no flexor longo do hálux demonstraram diferença significativa ($p=0,0356$), sendo que os grupos que apresentaram maiores médias foram PA-Exa e PA-Exd, com valores médios de 37,625 e 37,666, respectivamente (Figura 3B). A análise das áreas das fibras musculares do músculo flexor longo do hálux da pata traseira demonstrou diferença significativa ($p=0,0306$), e os grupos que apresentaram maiores áreas foram PA-Exd, PA-Exad e Sham-Exad, apresentando valores médios de 3236,65733µm²; 3527,702559µm²e 3950,007703µm², respectivamente (Figura 3C).

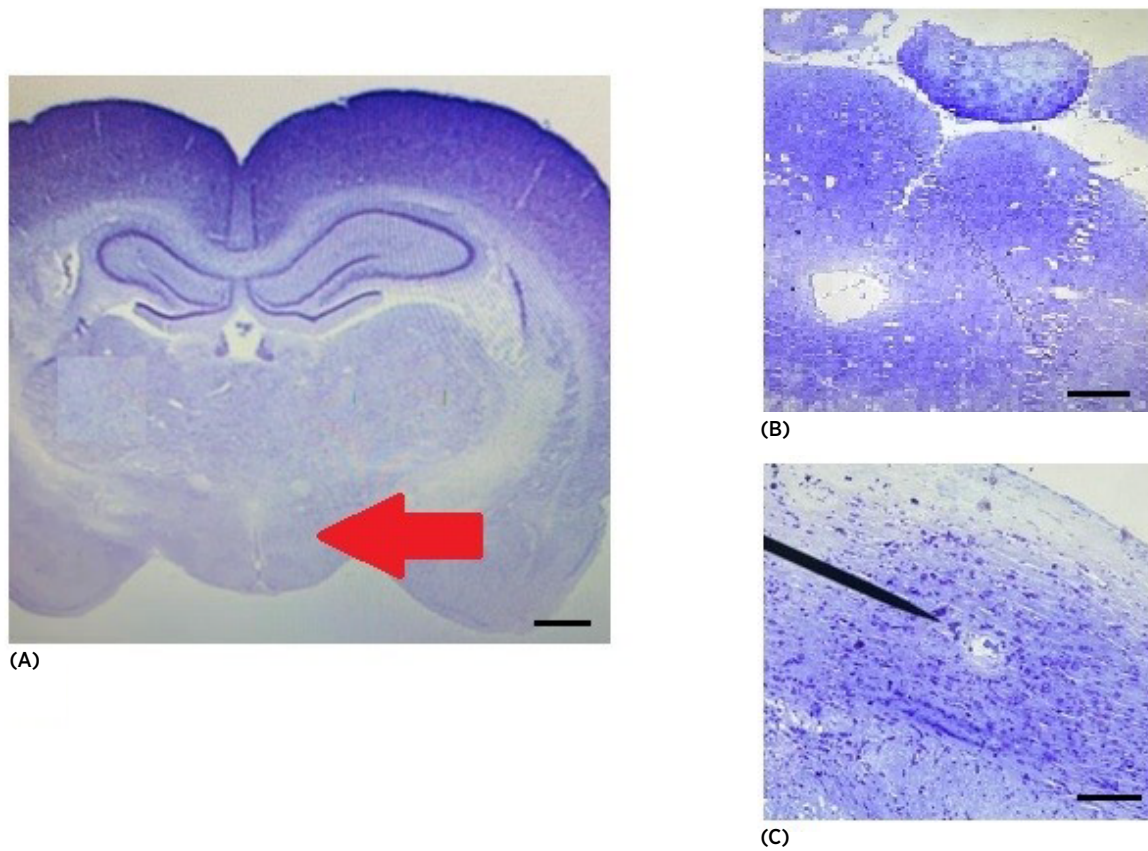


Figura 1. Fotomicrografia do corte coronal do encéfalo e da área da substância negra do mesencéfalo com área de lesão eletrolítica: A) Corte coronal corado com cresil violeta e seta vermelha apontando para mesencéfalo (objetiva 4×); B) Aumento da área da substância negra corada com cresil violeta (100×); C) Área de lesão eletrolítica apontada com seta preta na substância negra do mesencéfalo corado com cresil violeta (200×)

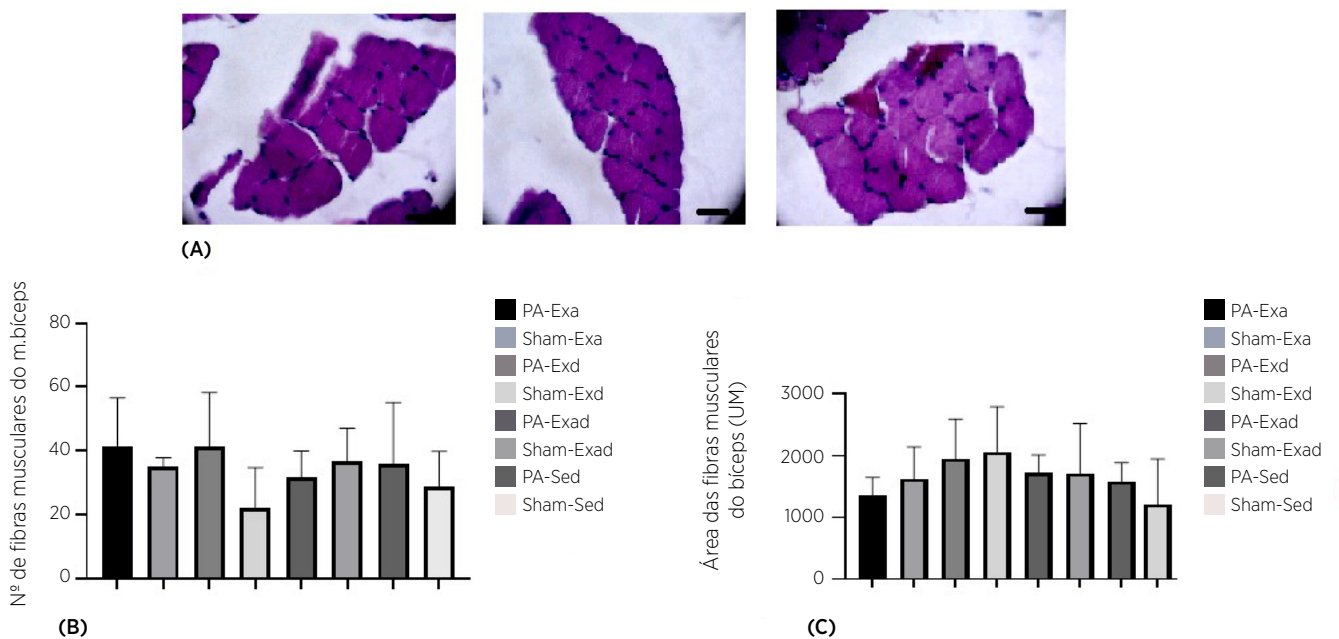


Figura 2. Média de fibras e a área do bíceps na pata dianteira dos animais: A) Fotomicrografias das fibras musculares do bíceps na pata dianteira dos grupos treinados antes (PA-Exa), depois (PA-Exd) e antes e depois da indução da doença de Parkinson (PA-Exad), respectivamente; B) Média de fibras musculares do bíceps; C) Média da área das fibras musculares do bíceps

*p<0,05 (Anova).

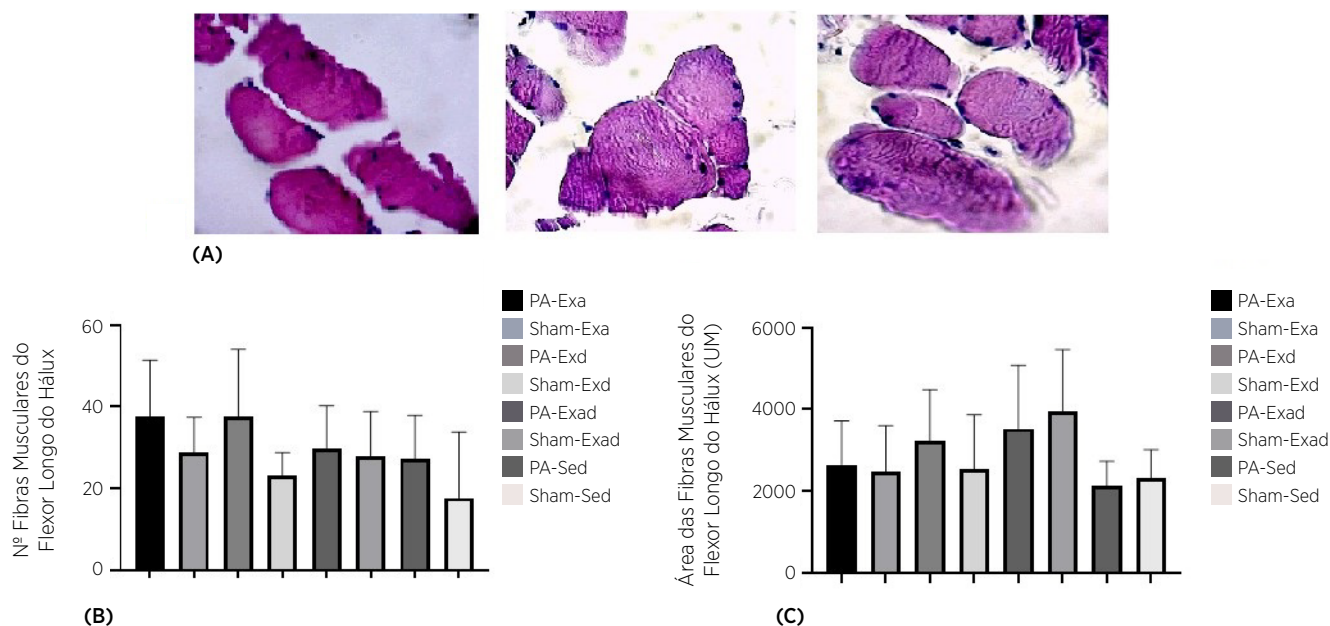


Figura 3. Média de fibras e a área do músculo flexor longo do hálux da pata traseira dos animais: A) Fotomicrografias das fibras musculares do flexor longo do hálux da pata traseira dos grupos treinado antes (PA-Exa), depois (PA-Exd) e antes e depois da indução da doença de Parkinson (PA-Exad), respectivamente; B) Média de fibras musculares do flexor longo do hálux; C) Média da área das fibras musculares do flexor longo do hálux

A avaliação dos efeitos do exercício progressivo resistido de alta intensidade no desempenho funcional dos animais foi realizada por meio dos testes do passo em falso e das barras paralelas, em que foi possível comparar o número médio de erros cometidos pelos animais em dois momentos, no início do experimento e após o protocolo de treinamento físico. A análise das patas traseiras no teste das barras paralelas (Tabela 1) mostrou que apenas os animais do grupo PA-Exad apresentaram melhora do desempenho funcional nesse teste, em contrapartida, todos os animais do grupo sham que fizeram exercício progressivo resistido de alta intensidade obtiveram o mesmo resultado. O grupo PA-Exa não apresentou diminuição significativa no número de erros após o treinamento.

Tabela 1. Número de erros cometidos pelos animais no teste das barras paralelas

	Teste das barras paralelas		
	Inicial	Final	p
PA-Exa	3,66 (2,2)	3,44 (1,5)	0,81
PA-Exd	1,88 (0,6)	2,66 (0,8)	0,041
PA-Exad	4,2 (2)	2,3 (1)	0,019
PA-Sed	1,88 (0,6)	2,2 (0,6)	0,44
Sham-Exa	4,5 (1,9)	2,4 (0,5)	0,017
Sham-Exd	3,37(1,4)	1,87 (0,83)	0,007
Sham-Exad	2,5 (0,7)	1,7 (0,6)	0,018
Sham-Sed	2,25 (1)	1,6 (0,74)	0,18

PA-Exa: grupo treinado antes da indução da DP; Sham-Exa: grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-Exd: grupo treinado depois da indução da DP; Sham-Exd: grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-Exad: grupo treinado antes e depois da indução da DP; Sham-Exad: grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-Sed: grupo sedentário com DP; Sham-Sed: grupo sedentário sham.

No teste do passo em falso (Tabela 2) foi observado aumento no número de erros cometidos pelos animais em quase todos os grupos, mas foi evidenciada diferença significativa no número de erros antes e depois apenas nos grupos PA-EXa, PA-EXd e PA-Sed, na análise da pata dianteira direita, e nos grupos PA-EXa e PA-EXd, na análise da pata dianteira esquerda. Esses dados revelaram uma piora da coordenação motora da pata dianteira direita nos grupos PA-EXa, PA-EXd e PA-Sed) e da pata dianteira esquerda nos grupos PA-EXa e PA-EXd. Entre os outros grupos, não foram evidenciadas diferenças significativas, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Número de erros cometidos pelos animais no teste do passo em falso na pata dianteira direita e esquerda

	Teste do passo em falso pata direita			Teste do passo em falso pata esquerda		
	Inicial	Final	p	Inicial	Final	p
PA-Exa	1,8 (1,1)	5,6 (2,5)	0,0009	2 (1)	5,7 (2,8)	0,0018
PA-Exd	2,6 (1)	5,2 (1,7)	0,014	2,2 (0,83)	5,2 (2,4)	0,0030
PA-Exad	1,7 (1)	2,7 (1,5)	0,12	1,8 (1)	2,9 (1,9)	0,13
PA-Sed	1,4 (1,1)	3 (1,8)	0,043	1,66 (1,2)	3,4 (1,2)	0,074
Sham-Exa	2,8 (1,6)	2,5 (0,7)	0,69	2,14 (1,3)	2,8 (0,89)	0,26
Sham-Exd	2 (1,3)	2,5 (0,9)	0,39	1,7 (1,3)	2,12 (0,99)	0,54
Sham-Exad	2,3 (1,1)	2,3 (1,7)	>0,99	2,5 (1,2)	2,1 (1,4)	0,51
Sham-Sed	2,12 (0,9)	1,5 (1)	0,24	1,3 (1)	1 (0,7)	0,42

PA-Exa: grupo treinado antes da indução da DP; Sham-Exa: grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-Exd: grupo treinado depois da indução da DP; Sham-Exd: grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-Exad: grupo treinado antes e depois da indução da DP; Sham-Exad: grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-Sed: grupo sedentário com DP; Sham-Sed: grupo sedentário sham.

DISCUSSÃO

Os dados da pesquisa demonstraram que os músculos e a coordenação motora das patas traseiras dos animais foram beneficiados com treinamento por meio da prática de exercícios físicos progressivos, mas as patas dianteiras não apresentaram modificações. Os animais que realizaram exercício físico antes e depois da cirurgia também tiveram melhores resultados tanto na histomorfometria quanto no desempenho motor em comparação com os outros grupos.

Ratos e humanos com DP sofrem alterações na coordenação motora, como deficiência no controle das extremidades, piora da destreza manual, dificuldade na transferência de peso de um lado para o outro e piora do alcance manual^{21,22}. Tais informações indicam que maior tempo de treinamento nos ratos com DP é necessário para a melhora da coordenação das patas dianteiras.

A avaliação da contagem de fibras musculares e área do músculo bíceps da pata dianteira não demonstrou diferenças significativas entre os grupos avaliados. Esses dados corroboram a avaliação do desempenho motor das patas dianteiras no teste das barras paralelas, uma vez que não foram observadas diferenças na coordenação motora nos grupos. Os indivíduos com DP apresentaram mudanças como limitação da amplitude articular, rigidez muscular, bradicinesia, alterações posturais, desequilíbrio, dor, espasticidade plástica e alteração dos movimentos^{27,28}, sendo alterações motoras nos membros superiores bastante debilitantes devido ao tremor de repouso que se instala de forma assimétrica²⁹.

Na análise da média de fibras musculares e área no músculo flexor longo do hálux da pata traseira, foi evidenciada diferença significativa entre aqueles com maior número de células (hiperplasia) e área da fibra (hipertrofia) nos grupos PA-Exa, PA-Exd e PA-Exad e Sham-Exad, demonstrando que o treinamento com exercícios físicos progressivos beneficiou a morfometria muscular. Esses achados corroboraram os dados de desempenho motor das patas traseiras no teste das barras paralelas, em que foi evidenciada melhora da coordenação motora nos grupos de animais que se exercitaram antes e depois da cirurgia. No estudo de Lezcano et al.²¹, foram evidenciadas alterações significativas nas patas traseiras de animais com DP, logo, estratégias de intervenções que beneficiam o desempenho motor e a hipertrofia muscular são importantes na recuperação de animais com DP. Alguns pesquisadores já comprovaram que os exercícios físicos de leve e média intensidade melhoram as condições musculoesqueléticas de indivíduos com DP¹⁶.

Um programa de treinamento com exercícios físicos progressivos realizado em indivíduos com DP, quando adaptado com treinamento postural e do equilíbrio, revelou melhora postural e dos congelamentos³⁰.

Em razão disso, fica evidente que a prática de exercícios físicos resistidos progressivos beneficia a hipertrofia e o desempenho motor das patas traseiras de ratos com DP que treinaram antes e depois da indução da lesão neurológica. Dessa forma, o estudo sugere que em doenças neurodegenerativas, como a DP, a prática de exercícios físicos progressivos resistidos é fundamental para hipertrofia e melhora do desempenho motor.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os animais que realizaram exercício físico resistido progressivo apresentaram melhor desempenho nas patas traseiras e hipertrofia do músculo flexor longo do hálux. Entretanto, não foi observada melhora da coordenação das patas dianteiras e hipertrofia do músculo bíceps.

Assim, são necessários mais estudos nessa área com aumento do tempo de treinamento físico e maior análise dos fatores que interferem na melhora dos resultados na pata traseira, mas não na dianteira, destes animais.

Este estudo sugere que a prática de exercícios físicos progressivos resistidos na escada é eficaz na melhora da hipertrofia muscular e do desempenho motor de animais com doença neurodegenerativa como a DP.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Departamento de Medicina e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dom Bosco.

REFERÊNCIAS

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Boelm BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-8. doi: 10.3233/JPD-181474.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009;373(9680):2055-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
3. Freire LN, Rieder CRM, Schuh AFS, Dornelles S, Olchik MR. Impacto na qualidade de vida de portadores de doença

- de Parkinson com risco para disfagia. *Rev Neurocienc.* 2015;23(4):516-21. doi: 10.4181/RNC.2015.23.04.1065.06p.
4. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
 5. Cookson MR. α -Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener.* 2009;4:9. doi: 10.1186/1750-1326-4-9.
 6. Byers B, Lee HL, Pera RR. Modeling Parkinson's disease using induced pluripotent stem cells. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(3):237-42. doi: 10.1007/s11910-012-0270-y.
 7. Leandro LA, Teive HAG. Fatores associados ao desempenho funcional de idosos portadores da doença de Parkinson. *Rev Kairos.* 2017;20(2):161-78. doi: 10.23925/2176-901X.2017v20i2p161-178.
 8. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;86(6):566-76. doi: 10.1212/WNL.0000000000002350.
 9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
 10. Santos VL. Perfil epidemiológico da doença de Parkinson no Brasil. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde Graduação em Biomedicina. Brasília (DF): Centro Universitário de Brasília; 2015 [cited 2015 Jan 13]. Available from: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/6857/1/21202979.pdf>
 11. Villela B. Em 2030, mais de 600 mil brasileiros poderão sofrer do Mal de Parkinson. São Paulo: Pró-Saúde; 2019 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://www.prosaude.org.br/noticias/em-2030-mais-de-600-mil-brasileiros-poderao-sofrer-do-mal-de-parkinson/>.
 12. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology.* 2011;77(3):288-94. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.
 13. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):716-26. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70123-6.
 14. Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Adami HO, Fang F, Pedersen NL, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015;138(Pt 2):269-75. doi: 10.1093/brain/awu323.
 15. Melo RTR, Damázio LCM, Lima MC, Pereira VG, Okano BS, Monteiro BS, et al. Effects of physical exercise on skeletal muscles of rats with cerebral ischemia. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(12):e8576. doi: 10.1590/1414-431X20198576.
 16. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):219-26. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3517.
 17. Rubert VA, Reis DC, Esteves AC. Doença de Parkinson e exercício físico. *Rev Neurocienc.* 2007;15(2):141-6. doi: 10.34024/rnc.2007.v15.10279.
 18. Peixinho-Pena LF, Fernandes J, Almeida AA, Novaes Gomes FG, Cassilhas R, Venancio DP, et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. *Epilepsy Behav.* 2012;25(3):323-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.08.011.
 19. Hornberger TA Jr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(1):16-31. doi: 10.1139/h04-002.
 20. Cassilhas RC, Reis IT, Venâncio D, Fernandes J, Tufik S, Mello MT. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. *Motriz Rev Educ Fis.* 2013;19(1):178-84. doi: 10.1590/S1980-65742013000100018.
 21. Lezcano LB, Pedre LCL, Verdecia CIF, Sánchez TS, Fuentes NP, Turner LF. Aplicación del teste de la barra transversal modificado para evaluar ratas hemiparkinsonizadas. *Acta Biol Colomb.* 2010;15(2):189-202.
 22. Melo RTR, Damázio LCM, Lima MC, Carvalho PH, Pereira VG, Okano BS, et al. Analysis of motor performance and histomorphometry of skeletal muscles of rats exercised after cerebral ischemia. *Int J Neurosci.* 2022;132(5):497-506. doi: 10.1080/00207454.2020.1825416.
 23. Ding Y, Zhou Y, Lai Q, Li J, Park H, Diaz FG. Impaired motor activity and motor learning function in rat with middle cerebral artery occlusion. *Behav Brain Res.* 2002;132(1):29-36. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00405-3.
 24. Ding Y, Li J, Lai Q, Rafols JA, Luan X, Diaz FG. Motor balance and coordination training enhances functional outcome in rat with transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience.* 2004;123(3):667-74. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.08.031.
 25. Lim SH, Lee JS, Lee JI, Im S, Ko YJ, Kim HW. The quantitative assessment of functional impairment and its correlation to infarct volume in rats with transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2008;1230:303-9. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.002.
 26. Whishaw IQ, Suchowersky O, Davis L, Sarna J, Metz GA, Pellis SM. Impairment of pronation, supination, and body co-ordination in reach-to-grasp tasks in human Parkinson's disease (PD) reveals homology to deficits in animal models. *Behav Brain Res.* 2002;133(2):165-76. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00479-x.
 27. Hayes MW, Fung VS, Kimber TE, O'Sullivan JD. Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. *Med J Aust.* 2019;211(6):277-83. doi: 10.5694/mja2.50224.
 28. Cheong SL, Federico S, Spalluto G, Klotz KN, Pastorin G. The current status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: transition from single-target to multitarget therapy. *Drug Discov Today.* 2019;24(9):1769-83. doi: 10.1016/j.drudis.2019.05.003.
 29. Moreno López CL, Bernal-Pacheco O, Barrios Vincos G, Cerquera Cleves SC. Enfermedad de Parkinson y covid-19: una pandemia en medio de otra. *Acta Neurol Colomb.* 2020;36(Suppl 1):39-46. doi: 10.22379/24224022292.
 30. Silva-Batista C, Lima-Pardini AC, Nucci MP, Coelho DB, Batista A, Piemonte MEP, et al. A randomized, controlled trial of exercise for Parkinsonian individuals with freezing of gait. *Mov Disord.* 2020;35(9):1607-17. doi: 10.1002/mds.28128.