



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

GRAZIELE MAYRA SANTOS MOREIRA

**ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA DO TECIDO CARDIORRESPIRATÓRIO DE
RATOS COM DOENÇA DE PARKINSON TREINADOS COM EXERCÍCIO FÍSICO
DE ALTA INTENSIDADE**

SÃO JOÃO DEL REI
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

**ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA DO TECIDO CARDIORRESPIRATÓRIO DE
RATOS COM DOENÇA DE PARKINSON TREINADOS COM EXERCÍCIO FÍSICO
DE ALTA INTENSIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências Morfofuncionais (PPGCM) da Universidade Federal de São João Del Rei para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Morfofuncionais.

Orientadora: Dra. Liliam Midori Ide

Coorientadora: Laila Cristina Moreira Damázio

SÃO JOÃO DEL REI

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB)
e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M838a Moreira, Grazielle Mayra Santos .
 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA DO TECIDO
CARDIORRESPIRATÓRIO DE RATOS COM DOENÇA DE PARKINSON
TREINADOS COM EXERCÍCIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDADE /
Grazielle Mayra Santos Moreira ; orientadora Liliam
Midori Ide; coorientadora Laila Cristina Moreira
Damázio. -- São João del-Rei, 2022.
 55 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em
Ciências Morfofuncionais) -- Universidade Federal de
São João del-Rei, 2022.

1. Doença de Parkinson. 2. Desempenho Funcional.
3. Treino de Alta Intensidade. 4. Coração . 5.
Músculos Respiratórios. I. Ide, Liliam Midori,
orient. II. Damázio, Laila Cristina Moreira , co
orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter iluminado e guiado meu caminho, concedendo-me constância, saúde e disposição no decorrer do mestrado.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Liliam Midori Ide e à coorientadora Dra. Laila Cristina Moreira Damázio por terem aceitado me orientar nesta pesquisa. Liliam, obrigada pelos ensinamentos e suporte nas correções, sua sabedoria fez a diferença. Laila, você é luz e exemplo para seus alunos, obrigada por ter me acolhido, por ser presente e estar sempre me incentivando e apoiando, acima de tudo, obrigada por ser paciente, acreditar em mim e me dar forças para continuar lutando pelo meu sonho.

Sou grata a todos os professores do PPGCM, por todo o conhecimento compartilhado, em especial ao professor Paulo Henrique A. C. Junior, por colaborar com a pesquisa, estar presente e ceder gentilmente o laboratório para as análises das lâminas.

À minha amiga e companheira de pesquisa Silvana, sem você eu não teria conseguido! Obrigada por compartilhar cada etapa! Nos momentos difíceis, uma segurava a mão da outra, dividimos os problemas e comemoramos o fim de cada procedimento juntas.

Aos alunos da iniciação científica Luana, Isabela e Augusto, nós aprendemos, aplicamos os procedimentos e superamos as dificuldades juntos, sem vocês eu não teria conseguido. Aos alunos da biologia Luan, Ismael, Eduarda, Luna, Ana e Zenaide, por contribuírem no experimento e por todo o tempo que tiraram para me ajudar.

Não poderia deixar de agradecer à minha base, à minha família. Ao meu noivo Richard por me escutar, apoiar e oferecer todo amor e cuidado. Aos meus pais Katia e Tarciso pelo amor e suporte, por me incentivarem a sempre correr atrás do meu sonho. Aos meus irmãos (Alan e Michelle), sobrinhos e afilhados por todo amor e paciência.

Sem dúvida, o processo não foi fácil, o apoio de todos vocês foi fundamental para realização dessa pesquisa.

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) afeta o sistema cardiorrespiratório causando aumento na massa ventricular esquerda do coração e fraqueza muscular respiratória comparado aos indivíduos saudáveis. **Objetivos:** Analisar os efeitos do treinamento de alta intensidade (TIAI) sobre o desempenho funcional e a estrutura dos músculos cardiorrespiratórios de ratos com DP. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 70 ratos *Wistar*, machos, com 40 dias de vida, distribuídos nos grupos com Parkinson (PA) e sham (SH); subdivididos em grupos que realizaram o TIAI antes da cirurgia (TIAIa), TIAI depois da cirurgia (TIAId) e TIAI antes e depois da cirurgia (TIAIad). O exercício físico foi realizado antes e/ou após a indução da DP. Os ratos realizaram o exercício 5 vezes na semana, por 25 minutos/dia, durante 4 ou 8 semanas. O desempenho funcional dos animais foi avaliado por meio dos testes passo em falso e barras paralelas. Para análise morfométrica do coração foi realizado o cálculo do peso relativo do coração, o diâmetro e a espessura do ventrículo esquerdo. Os músculos do miocárdio, diafragma, intercostais e reto abdominal foram corados com hematoxilina e eosina (HE). O estudo da histomorfometria foi realizado com o programa Image J-Pro Plus para análise da área de seção transversal dos músculos e número de fibras musculares. A análise dos dados foi realizada com o programa estatístico GraphPad Prism 9.3, teste ANOVA one-way, seguido do *post-hoc* de Tukey ($p < 0,05$). **Resultados:** A análise das patas traseiras com o teste de barras paralelas demonstrou que os animais treinados apresentaram melhora do desempenho funcional em comparação aos animais do grupo sedentário. A relação entre o peso corporal, o peso cardíaco e o número de cardiomiócitos não foi significativamente diferente nos animais PA e SH treinados. Houve aumento nas áreas dos músculos diafragma, intercostais e reto abdominal, nos grupos PA e SH treinados em relação aos sedentários. **Conclusão:** O TIAI proporcionou hipertrofia dos músculos respiratórios e do ventrículo esquerdo do coração, além de melhorar o desempenho funcional das patas traseiras dos animais com DP.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson. Desempenho Funcional. Treinamento de Alta Intensidade. Coração. Músculos Respiratórios.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) affects the cardiorespiratory system causing an increase in the left ventricular mass of the heart and respiratory muscle weakness compared to healthy individuals. **Objectives:** Analyzing the effects of high-intensity training (TIAI) on the functional performance and structure of cardiorespiratory muscles in rats with PD. **Materials and Methods:** We used 70 male Wistar rats, 40 days old, divided into groups with Parkinson's (PA) and sham (SH); subdivided into groups that performed the TIAI before surgery (TIAIa); TIAI after surgery (TIAId) and TIAI before and after surgery (TIAIad). Physical exercise was performed before and/or after PD induction. The rats performed the exercise 5 times a week, for 25 minutes/day, for 4 or 8 weeks. The functional performance of the animals was evaluated by means of false step and parallel bars tests. For morphometric analysis of the heart, the calculation of the relative weight of the heart, the diameter and the thickness of the left ventricle was performed. Myocardial, diaphragm, intercostal and rectus abdominis muscles were stained with hematoxylin and eosin (HE). The histomorphometric study was performed with the Image J-Pro Plus program to analyze the cross-sectional area of the muscles and the number of muscle fibers. Data analysis was performed using the GraphPad Prism 9.3 statistical program, one-way ANOVA test, followed by Tukey's post-hoc test ($p < 0.05$). **Results:** The analysis of the hind legs with the parallel bars test showed that the trained animals showed an improvement in functional performance compared to the animals in the sedentary group. The relationship between body weight, heart weight and the number of cardiomyocytes was not significantly different in PA and SH trained animals. There was an increase in the areas of the diaphragm, intercostal and rectus abdominis muscles in the PA and SH trained groups compared to the sedentary ones. **Conclusion:** TIAI provided hypertrophy of the respiratory muscles and the left ventricle of the heart, in addition to improving the functional performance of the hind legs of animals with PD.

KEYWORDS: Parkinson's Disease. Functional Performance. High Intensity Training. Heart. Respiratory Muscles.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Fisiopatologia.....	15
2.2 Indução da Doença de Parkinson em Modelos Experimentais.....	17
2.3 Comprometimento Respiratório na Doença de Parkinson	18
2.4 Comprometimento Cardiovascular na Doença de Parkinson	20
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1 Modelo Experimental	23
4.2 Procedimento Cirúrgico	24
4.3 Treinamento de Alta Intensidade	24
4.4 Desempenho Funcional.....	26
4.5 Eutanásia	27
4.6 Análise Morfométrica do Coração	27
4.7 Processamento do Material Biológico	28
4.8 Histoquímica e Histomorfometria da Substância Negra do Mesencéfalo	29
4.9 Coloração e Microscopia de Luz do Tecido Muscular Cardíaco e Esquelético	29
4.10 Análise Estatística	30
5. RESULTADOS	31
5.1 Caracterização dos Grupos Estudados e Confirmação do Modelo de Lesão na Substância Negra do Mesencéfalo.	31
5.2 Análise do Desempenho Funcional.....	33
5.3 Avaliação Histomorfométrica do Coração	34
5.4 Histomorfometria dos Músculos Respiratórios.....	37
6. DISCUSSÃO	44
7. CONCLUSÃO.....	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Representação da via nigroestriatal em humanos	15
Figura 02: Representação esquemática das possíveis causas do Parkinson	16
Figura 03: Distribuição dos animais nos grupos experimentais.....	23
Figura 04: Procedimento cirúrgico	24
Figura 05. Imagens do aparato experimental	25
Figura 06. Protocolo Experimental.	26
Figura 07: Testes de avaliação funcional.....	27
Figura 08: Análise morfométrica do coração.....	28
Figura 09. Fotomicrografias do músculo diafragma	30
Figura 10. Fotomicrografia da substância negra do mesencéfalo	31
Figura 11. Análise do peso corporal.....	33
Figura 12. Valores médios da FC repouso e FC após o treinamento físicos.	33
Figura 13. Avaliação histomorfométrica do coração.....	35
Figura 14. Fotomicrografias representativas	35
Figura 15. Análise morfométrica do ventrículo esquerdo	36
Figura 16. Fotomicrografias demonstrativas do ventrículo esquerdo	37
Figura 17. Análise do número de fibras musculares no ventrículo esquerdo cardíaco ...	37
Figura 18. Fotomicrografias da área de secção transversal do músculo diafragma	38
Figura 19. Análise da área de secção transversal do músculo diafragma	39
Figura 20. Fotomicrografias da área de secção transversal do músculo intercostal.....	40
Figura 21. Análise da área de secção transversal do músculo intercostal	41
Figura 22. Fotomicrografias da área de secção transversal do músculo reto abdominal	42
Figura 23. Análise da área de secção transversal do músculo reto abdominal.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise estatística do peso corporal.....	32
Tabela 2. Erros cometidos pelos animais no teste de barras paralelas	33
Tabela 3. Erros cometidos pelos animais no teste de passo em falso	34

LISTA DE SIGLAS

ATP	Adenosina 5-Trifosfato
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado de Encéfalo
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CVF	Capacidade Vital Forçada
DP	Doença de Parkinson
3 DPO	Terceiro dia Após a Cirurgia/Operação
FC	Frequência Cardíaca
FCmáx	Frequência Cardíaca Máxima
GDNF	Fator Neurotrófico Derivado de Gliócitos
HE	Hematoxilina e Eosina
MPP ⁺	1-Metil-4-fenilpiridínio
MPTP	1. Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
mRNA	Ácido Ribonucléico mensageiro
MuRF1	Enzima Ubiquitina ligase E3
NADPH-d	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Diaforase
NOS	Óxido Nítrico Sintase
6- OHDA	6-hidroxiopamina
PA	Parkinson
PE máx	Pressão Expiratória máxima
PI máx	Pressão Inspiratória máxima
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
S	Sedentário
SH	Sham
TIAI	Treinamento de Alta Intensidade
TIAIa	Treinamento de Alta Intensidade Antes da cirurgia
TIAIad	Treinamento de Alta Intensidade Antes e Depois da cirurgia
TIAId	Treinamento de Alta Intensidade Depois da cirurgia

UFSJ	Universidade Federal de São João Del Rei
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VO ₂	Consumo de Oxigênio
VO ₂ Máx	Consumo Máximo de Oxigênio

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) incapacita os indivíduos por comprometer frequentemente os sistemas respiratório e cardíaco, resultando em fadiga e limitações na execução de atividades rotineiras (PONDÉ *et al.*, 2019). Neuroquimicamente, a DP reduz a liberação de neurotransmissor dopamina por neurônios da porção compacta da substância negra do mesencéfalo para o corpo estriado telencefálico, afetando a via nigroestriatal e contribuindo para o aparecimento dos sinais cardinais característicos da doença, como a rigidez motora, a instabilidade postural, o tremor de repouso e a bradicinesia (ARTEN *et al.*, 2020; LÓPEZ *et al.*, 2020).

As complicações da DP podem atingir vários sistemas do corpo. Geralmente, indivíduos com a doença se tornam incapacitados, apresentando alterações respiratórias e cardíacas, e fadigas frequentes que limitam a execução das funções básicas do dia-dia (PONDÉ *et al.*, 2019).

Pensando nas complicações e na estimativa de aumento do número de casos nos próximos anos, de 6 milhões atualmente para 12 milhões em 2030, a DP é uma preocupação mundial, o que incentiva estudos na área de saúde voltados para criação de estratégias terapêuticas (SCORZA *et al.*, 2020).

O comprometimento do tecido muscular estriado esquelético é observado em indivíduos com DP, em que há redução das fibras musculares, principalmente de contração rápida em músculos funcionais da marcha, atrofia muscular por meio do aumento de mRNA da enzima ubiquitina ligase E3 (MuRF1), relacionado a degradação de proteínas estruturais, como por exemplo a troponina I, cadeias pesadas de miosina e actina. Exercícios de alta intensidade favorecem modificações fenotípicas musculoesqueléticas, aumentando o tamanho das fibras musculares, a quantidade das fibras do tipo IIB, e melhorando a contratilidade muscular, a resistência à fadiga e o desempenho funcional. Além disso, há evidência de que o exercício físico promove atenuação da atrofia muscular mediada por MuRF1, observada por autorregulação da síntese proteica através do treinamento resistido (MACHADO *et al.*, 2009; BODINE e BAEHR, 2014).

O acometimento respiratório também é identificado, sendo a principal causa de morte. Indivíduos com DP apresentam rigidez torácica, expansibilidade torácica reduzida, queixas de dispneia, dificuldade na coordenação dos músculos das vias aéreas superiores, redução da função e força muscular respiratória, o que contribui para disfunção respiratória e suscetibilidade para doenças pulmonares restritivas. Dessa forma, é válido pensar que a

mecânica respiratória pode estar prejudicada por consequência das alterações das fibras musculares e atrofia de músculos respiratórios (SANTOS *et al.*, 2019).

Além do mais, é apontado que a DP afeta o sistema cardiovascular e causa disfunção simpática com perda de inervação cardíaca noradrenérgica. Alguns estudos revelam disautonomia, hipotensão ortostática, hipertensão em supino, maior risco a doenças cardíacas isquêmicas e insuficiência cardíaca (TITOVA *et al.*, 2017). Segundo Flores *et al.* (2018) indivíduos com DP apresentam maior índice de massa ventricular esquerda comparados aos saudáveis ($114,2 \pm 38,4$ vs. $94,1 \pm 26,4$ g/m²), maior remodelação concêntrica, disfunção diastólica e menor contratilidade cardíaca, evidenciando aumento da disautonomia quanto maior a hipertrofia ventricular.

Os ensaios clínicos randomizados revelam que o exercício é tão eficaz quanto às intervenções medicamentosas em várias doenças e reduz a mortalidade (SANTOS e MATSUDO, 2018). É uma opção terapêutica não farmacológica para o tratamento da DP, da qual a prática reduz a progressão e as complicações da doença. Algumas pesquisas têm utilizado ratos *Wistar* como modelos animais com DP, para analisar o efeito neuroprotetor e adaptações musculoesqueléticas com a realização de exercício físico (LUCAS *et al.*, 2015; DAMIANI *et al.*, 2020).

A prática de exercício físico pode estimular a plasticidade neuronal e biogênese mitocondrial. Segundo Conceição *et al.* (2019), o exercício de intensidade moderada na DP confere efeito neuroprotetor, devido ao aumento dos fatores neurotróficos derivados do encéfalo (BDNF) e de gliócitos (GDNF). Os pesquisadores relatam que o treinamento estimula a plasticidade cerebral devido ao aumento das conexões neurais e do número de mitocôndrias, o que promove melhora da capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos. Entretanto, no que diz respeito aos exercícios de alta intensidade aplicados na DP, ainda não há compreensão suficiente.

O treinamento de alta intensidade (TIAI) consiste na realização de exercícios vigorosos intermitentes, com intensidade entre 85 e 95% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx.}), curto período de descanso ou exercício de baixa intensidade, é bem documentado para indivíduos saudáveis e com doenças cardiometabólicas (LUCAS *et al.*, 2015).

Os protocolos de TIAI utilizados em ratos citam exercícios de corrida em esteira inclinada ou não, por 20-30 minutos ao dia, frequência de três a cinco vezes na semana, durante quatro semanas, e demonstram modificação da morfologia muscular (CROZIER *et al.*, 2018). Há também evidência que o treinamento produz mudanças bioquímicas e morfológicas nos músculos quadríceps e gastrocnêmio, demonstrando que camundongos C57BL/6 do grupo TIAI

(corrida de 1000 metros a 90% da velocidade máxima) apresentam maior positividade para proteína miosina dos músculos e diminuição de lactato sanguíneo quando comparado a camundongos com treino moderado (60% da velocidade máxima) (TOTI *et al.*, 2013).

Outro protocolo utilizado para TIAI em animais é o treinamento com escada vertical com peso fixado à cauda do animal, executando cinco vezes na semana, durante quatro semanas consecutivas (CÂNDIDO *et al.*, 2017). Essa modalidade pode ser aplicada na forma de resistência, força ou ambas. A modalidade de resistência consiste na realização de oito séries, com oito a 12 repetições, utilizando cargas de 15, 25 e 50% do peso corporal na primeira, segunda e terceira semanas, respectivamente, e uso de 75, 90 e 100% na última semana de treino. Quanto ao treinamento de força são realizadas oito séries com acréscimo de peso, utilizado 50% do peso corporal na primeira e segunda escaladas, 75% na terceira e quarta, 90% na quinta e sexta e 100% do peso corporal nas duas últimas (CASSILHAS *et al.*, 2013).

De modo geral, o exercício físico pode garantir maior força e potência muscular, o que contribui para melhora da mecânica respiratória. No coração é notada hipertrofia concêntrica como consequência de exercícios resistidos, benéfico na contratilidade e débito cardíaco; e hipertrofia excêntrica com exercícios aeróbicos, resultando em aumento do retorno venoso e dilatação dos ventrículos. No entanto, apesar dessas alterações serem fisiológicas, ainda é desconhecido se a hipertrofia é benéfica aos indivíduos com DP (LAVENEZIANA *et al.*, 2018; SEO *et al.*, 2020).

Nos últimos anos a aplicabilidade do TIAI vem sendo testada em diversas doenças e há controvérsias sobre a eficácia e segurança em doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (LUCAS *et al.*, 2015; QUINDRY *et al.*, 2019). Constata-se maior tendência a utilizar exercícios de moderada intensidade em doenças cerebrais, sendo recomendado na última diretriz para pessoas com DP exercícios de intensidade moderada realizados de 20 a 30 minutos por sessão (KIM *et al.*, 2019). Aliás, nenhum estudo demonstrou os efeitos do TIAI em músculos respiratórios e cardíacos, bem como nas funções cardiorrespiratórias em modelos animais e humanos com DP.

Considerando as evidências acima que retratam escassez de estudos relacionando TIAI e DP, bem como ausência de trabalhos que analisam a musculatura respiratória e as alterações cardíacas nessa população, surge a seguinte questão: O TIAI promove hipertrofia cardíaca e de músculos respiratórios em ratos submetidos a indução da DP? Em caso de hipertrofia existe diferença quando realizado o TIAI antes e/ou após a DP? O desempenho funcional de ratos com DP melhora com a realização do TIAI? Dessa forma, o presente estudo traz como objetivo

analisar os efeitos do TIAI sobre o desempenho funcional e a estrutura dos músculos cardiorrespiratórios de ratos com DP.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A DP foi descrita pela primeira vez como “paralisia agitante” pelo médico inglês James Parkinson, em 1817, que a definiu como movimento involuntário trêmulo. No entanto, Charcot, considerado o pai da neurologia, nomeou a DP, apresentou o quadro clínico conhecido hoje, caracterizado por tremor, bradicinesia, rigidez e dificuldade de equilíbrio. Ademais, em 1877, foi o primeiro estudioso a sugerir tratamento para a doença (BERRIOS, 2016).

Desde a definição original da DP, houve alguns incrementos na descrição do quadro clínico como instabilidade postural, disfunção cognitiva e demência, às suas características motoras mantidas. E, ao longo dos anos, avanços na área da patologia e genética contribuíram para melhor entendimento da fisiopatologia da doença (MORENO *et al.*, 2019).

2.1 Fisiopatologia

A DP é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos na porção compacta da substância negra mesencefálica e presença dos corpúsculos de Lewy, compostos por α -sinucleína nos neurônios (Figura 01). Como consequência, ocorre redução da dopamina liberada no neostriado, favorecendo o aparecimento das alterações motoras (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019).

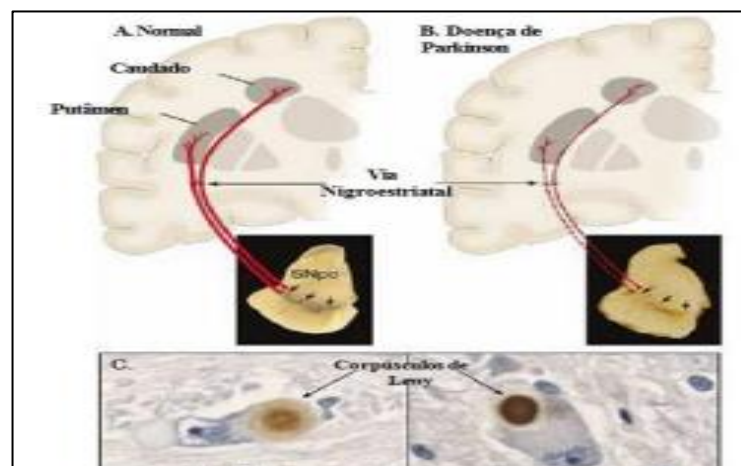


Figura 01: Representação da via nigroestriatal em humanos. A. Projeções eferentes da porção compacta da substância negra, do mesencéfalo, para o corpo estriado, em indivíduo normal. B. Redução na liberação de dopamina, representada esquematicamente na doença de Parkinson. C. Destaque aos corpúsculos de Lewy, agregados de filamentos, no corpo celular de neurônios da substância negra. **Fonte:** Hilário *et al.* (2021).

Os núcleos da base são formados pelo *striatum* (neostriado, representado pelo núcleo caudado e putâmen), núcleos do globo pálido interno e externo, núcleo subtalâmico de Luys e

substância negra do mesencéfalo. Dentre suas funções está a regulação das informações do córtex cerebral para os neurônios da medula espinhal e controle do movimento (HILÁRIO *et al.*, 2021).

O controle do movimento do corpo mediado pelos núcleos da base ocorre através das vias direta e indireta. Na via direta ocorre estímulo excitatório do córtex para o *striatum*, inibição do globo pálido interno e não inibição do tálamo. Em vista disso, o córtex encaminha o estímulo excitatório à medula para realização do movimento. Já na via indireta o *striatum* promove a inibição do globo pálido externo, estimula o globo pálido interno que inibe o tálamo fazendo com que o estímulo não chegue ao córtex e não ocorra o movimento, o que então é observado na DP com aumento do efluxo inibitório e redução da excitação do córtex motor (MARÍM *et al.*, 2018).

Na literatura existem várias explicações que objetivam elucidar a fisiopatologia da doença (Figura 02). As explicações encontradas foram: presença dos corpúsculos de Lewy, disfunções mitocondriais, alterações genéticas e neuroinflamação (RABIEI *et al.*, 2019).

A α -sinucleína é uma proteína neuronal importante para o desenvolvimento e crescimento de neurônios no cérebro. Possui função na regulação das vesículas e liberação de neurotransmissores, por conseguinte está vinculada a regulação da neurotransmissão da dopamina. Entretanto, na DP, ocorre uma mudança da α -sinucleína para a forma fibrilar, perpetuando a degradação lisossomal e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), com desequilíbrio de cálcio e neurotoxicidade (KAUR *et al.*, 2018).

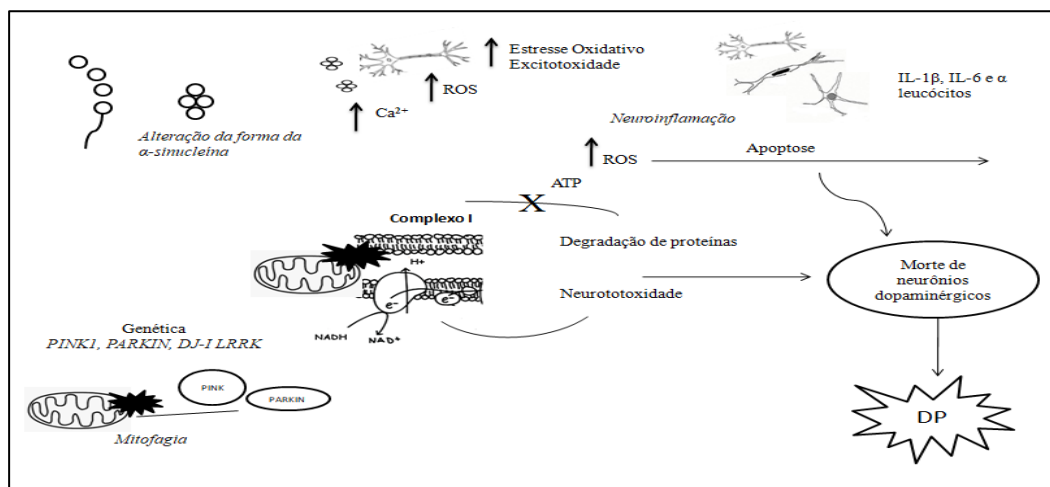


Figura 02: Representação esquemática das possíveis causas da fisiopatologia da doença de Parkinson. ATP: adenosina 5-trifosfato. DP: doença de Parkinson. ROS: espécies reativas de oxigênio. **Fonte:** Rabiei *et al.* (2019).

Danos neuronais também podem ser atribuídos a disfunções mitocondriais. A mitocôndria é, com seu próprio genoma, importante na produção de energia e adenosina 5-trifosfato (ATP). Participa da fosforilação oxidativa de proteínas e de outros componentes. Entretanto, na DP ocorre, devido a uma mutação gênica, inibição do complexo I da cadeia de transporte de elétrons causando depleção de ATP e conseqüentemente estresse oxidativo, dano do DNA e de proteínas mitocondriais, ativação de caspases e morte celular (COMPAGNONI *et al.*, 2020).

As alterações genéticas contribuem para a patogênese da doença, como: mutações no gene DJ-1 (PARK7) e na repetição de quinase 2 ricas em leucina (LRRK2), subexpressão do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma coativador 1-alfa (PGC-1 α), com aumento das proteínas PARIS e do fator respiratório nuclear 1 (NRF-1) no corpo estriado e substância negra. Camundongos PARK2 knockout possuem funções da cadeia respiratória de transporte de elétrons reduzida, e a ausência de PTEN-induzida quinase 1 (PINK1) provoca a morte de neurônios dopaminérgico (PRESTON *et al.*, 2020).

Outros fatores que contribuem para a morte de neurônios dopaminérgicos são a neuroinflamação e a desregulação de cálcio. A literatura aponta que a micróglia ativada induz a liberação de óxido nítrico-sintase induzida (INOS), fator de necrose tumoral (TNF- α) e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e α). Lipopolissacarídeos, por meio de receptores similares a toll (TLR), acionam vias de transdução de proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK), estimulação da via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) / proteína quinase B (AKT) e proteína *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) que ativam o fator nuclear kappa-Beta (NF- κ B) e aumentam a liberação de citocinas e fagocitose. Os astrócitos participam aumentando a resposta inflamatória, de modo que controlam a secreção de quimiocinas e estimulam a infiltração de leucócitos. A desregulação do cálcio acontece devido a disparidade entre os neurônios glutamatérgico e gabaérgico, em que a liberação excessiva de glutamato aumenta os níveis de cálcio, provocando excitotoxicidade, mutação da α -sinucleína e perda neuronal (PRESTON *et al.*, 2020).

2.2 Indução da Doença de Parkinson em Modelos Experimentais

Na literatura, existe uma variedade de neurotoxinas capaz de induzir a DP em animais, cada uma possui uma forma de destruir áreas cerebrais específicas. O modelo animal mais utilizado são roedores, com demonstração de morte de neurônios dopaminérgicos na região nigroestriatal após indução da doença e correlação com déficits motores em testes de avaliação

comportamental, de força e coordenação (MEREDITH e KANG, 2006).

Entre as neurotoxinas mais utilizadas está a 6-hidroxidopamina (6-OHDA), capaz de destruição catecolaminérgica com perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e *striatum*, resultando na interrupção da cadeia respiratória, estresse oxidativo e aumento de proteínas NOX. As toxinas 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), 1-Metil-4-fenilpiridínio (MPP⁺), rotenona e permetrina também são usadas. As MPTP e MPP⁺ promovem morte neuronal dopaminérgica através da inibição da oxidação relacionada ao NAD (H) do complexo mitocondrial I. A rotenona também prejudica a cadeia de transporte de elétrons do complexo I mitocondrial e causa acúmulo de ROS. A permetrina afeta o sistema nervoso central, levando a dano progressivo dos neurônios dopaminérgicos estriatais (PRASAD e HUNG, 2020).

A indução da DP pode ser realizada por lesão eletrolítica da substância negra, com destruição não específica de células neuronais e gliais próximas à ponta do eletrodo em ratos *Wistar*. Gomes e Bel (2003) demonstraram comprometimento de via nigroestriatal com 6-OHDA e lesão eletrolítica, evidenciando aumento de NO no caudado e putâmen.

Apesar dos vários métodos utilizados nos estudos da DP em roedores, até o momento, nenhum modelo animal foi capaz de reproduzir inteiramente a progressão da doença em humanos. Mesmo que a reprodução não seja total, o estudo morfofisiológico em animais é válido, e auxilia na compreensão dos fatores envolvidos na doença e em possíveis tratamentos (CHIA *et al.*, 2020).

2.3 Comprometimento Respiratório na Doença de Parkinson

Estudos mostram que a DP afeta o sistema respiratório, com o comprometimento inicial decorrente de alterações no sistema nervoso central e/ou do sistema musculoesquelético, e consequente piora no desempenho clínico funcional do doente (TUPPY *et al.*, 2015; FLORÊNCIO *et al.*, 2019).

No modelo animal, há alterações neuroanatômicas em regiões do tronco encefálico envolvidas no controle da respiração, com redução de neurônios no núcleo retrotrapezóide, núcleo do trato solitário e grupo respiratório ventral (JUNIOR *et al.*, 2018).

Em relação ao sistema musculoesquelético, as alterações são bem conhecidas, onde as articulações tornam-se rígidas, o movimento limitado, os músculos perdem a força e suas fibras podem sofrer modificações morfológicas prejudicando o desempenho de suas funções. Entretanto, é comum pensar nas modificações apenas nos músculos periféricos, mas as mudanças também acontecem nos músculos responsáveis pela respiração (FLORÊNCIO *et al.*,

2019).

Os músculos respiratórios têm papel importante na ventilação pulmonar, e para que ocorra o conjunto de processos fisiológicos a musculatura respiratória deverá atuar de forma síncrona e eficiente. A contração do músculo diafragma, dos intercostais e da musculatura abdominal resultam em alterações nas pressões das vias aéreas e nos volumes da parede torácica. Na inspiração, a contração dos músculos inspiratórios, como o diafragma e intercostais externos reduzem a pressão pleural, promovendo queda da pressão alveolar e o ar entra nos pulmões. Já na expiração as estruturas elásticas dos pulmões e caixa torácica reduzem o volume pulmonar, e a contração dos músculos abdominais auxiliam na exalação do ar (MANÇO, 1998; AXELERAD *et al.*, 2021).

A DP pode comprometer significativamente a respiração, há risco de desenvolvimento de padrão respiratório restritivo de fluxo e volume, devido a ação descoordenada dos músculos respiratórios. Os indivíduos com DP obtiveram valores de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) menores que em indivíduos saudáveis. A força muscular respiratória utilizando medições da pressão inspiratória máxima (PI máx) e pressão expiratória máxima (PE máx) também se mostram reduzidas na DP. Nos estágios avançados da doença a expansibilidade torácica torna-se reduzida e a tosse menos eficaz, o que pode favorecer ao aparecimento de complicações pulmonares como atelectasia, disfagia e maior ocorrência de pneumonia aspirativa, que é um fator de risco para mortalidade (PANDIS *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2019).

Embora demonstrado pior desempenho dos músculos respiratórios na DP, não foram encontrados estudos que evidenciam atrofia muscular respiratória. Uma vez identificado fraqueza respiratória, as estratégias para o aumento da massa muscular devem ser incentivadas a fim de reduzir as complicações pulmonares. O músculo esquelético é o maior tecido do corpo, e quanto maior a contração promovida pelo exercício, maior hipertrofia muscular é gerada (DIBBLE *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2019).

Alguns estudos demonstram que exercícios de alta intensidade proporcionam hipertrofia e aumento das fibras musculares em músculos periféricos. No diafragma, a aplicação de exercícios de moderada a alta intensidade, com 60 e 90% do consumo de oxigênio (VO₂), respectivamente, não causam mudanças na área de secção transversa diafragmática em ratos obesos com insuficiência cardíaca. De fato, até o momento poucos estudos retratam hipertrofia em músculos responsáveis pela respiração com realização de exercício físico, e não foi encontrado evidência na DP (DIBBLE *et al.*, 2006; BOWEN *et al.*, 2017).

2.4 Comprometimento Cardiovascular na Doença de Parkinson

Alterações cardiovasculares comumente são encontradas na DP, muitas vezes sinais de envolvimento cardíaco aparecem antes do comprometimento motor e com a progressão da doença aumenta o risco de morte. No estudo de Scorza *et al.* (2020) foi demonstrado que a morte neuronal não ocorre somente no sistema *nigrostriatal*, mas também em regiões que controlam as funções cardiovasculares como no *locus ceruleus*, núcleo do trato solitário e medula ventrolateral, resultando em morte de neurônios dopaminérgicos, desnervação simpática e disfunção parassimpática.

O sistema nervoso autônomo controla o sistema cardiovascular e a liberação de noradrenalina no coração aumenta o débito cardíaco, a força de contração e frequência cardíaca. Nos vasos sanguíneos ocorre aumento da resistência vascular periférica aumentando a pressão arterial. Essas alterações ativam o barorreflexo para controle da pressão arterial (PA), os barorreceptores encaminham sinais ao trato solitário para inibir a atividade simpática e aumentar a atividade parassimpática provocando vasodilatação, diminuição da FC e redução da PA (ANGELIS *et al.*, 2004).

A disfunção autonômica é o principal acometimento cardíaco na DP e a hipotensão ortostática é uma consequência dessa alteração. Em condições fisiológicas durante a mudança de posição supina para ortostática ocorre a redução do retorno venoso e do débito cardíaco ativando o barorreflexo e aumentando o fluxo simpático com a inibição vagal, o que eleva a PA. Na DP a perda da inervação noradrenérgica e redução de noradrenalina resulta em incapacidade de compensar uma queda súbita da PA sistêmica (BERMEJO *et al.*, 2021).

Existem outras alterações cardíacas envolvidas na DP, que incluem, aumento na variação da PA e diminuição da variabilidade da FC, incompetência cronotrópica, hipotensão pós-prandial, hipertensão supina e alterações eletrocardiográficas como o aumento dos segmentos QT e PR (PALMA e KAUFMANN, 2014).

Modificações estruturais e funcionais do coração também são evidenciadas em indivíduos com DP, ocorrendo a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, a disfunção diastólica e uma maior chance de insuficiência cardíaca. Também é observada uma maior massa ventricular esquerda comparado ao grupo controle e maior prevalência de cardiopatia isquêmica (FLORES *et al.*, 2018).

Os benefícios do TIAI no sistema autônomo são demonstrados por Alansare *et al.* (2018) em que o TIAI exerce funções positivas no sistema autônomo comparado ao treino de intensidade moderada em indivíduos inativos, com aumento da atividade simpática e parassimpática, diminuição da PA e da FC de repouso e melhora na função cardíaca (aumento

do débito cardíaco). Jarrah *et al.* (2007) descrevem que o TIAI promove redução da FC de repouso em camundongos com PA inalterada em animais controle e sedentários. No entanto, em humanos, Fernandes *et al.* (2020) demonstraram que não há diferenças significativas entre o treinamento com exercício moderado ou intenso nas FC e PA de repouso.

No que diz respeito às alterações cardíacas, pelo exercício de alta intensidade na DP, é necessário maior esclarecimento dos benefícios e malefícios. Sabe-se que um dos efeitos do exercício físico de alta intensidade no coração é a hipertrofia ventricular, resultando em aumento do débito cardíaco e da função contrátil (JARRAH *et al.*, 2007). Mas ainda não está claro se a hipertrofia ventricular adicional é benéfica na DP.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos do TIAI sobre o desempenho funcional e a estrutura dos músculos cardiorrespiratórios de ratos com DP.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se o TIAI melhora o desempenho funcional, (i) mediante comparação de desempenho em animais sedentários, DP e sham; (ii) dependendo se o TIAI é executado antes (TIAIa), depois (TIAId) ou antes e depois (TIAIad) da DP.
- Avaliar se o TIAI promove hipertrofia cardíaca, (i) mediante análise do peso relativo do coração, espessura e diâmetro do ventrículo esquerdo entre os grupos experimentais DP e sham; (ii) dependendo se o TIAI é executado antes (TIAIa), depois (TIAId) ou antes e depois (TIAIad) da DP.
- Avaliar se o TIAI promove hipertrofia dos músculos respiratórios, (i) mediante análise das alterações histomorfométricas dos músculos miocárdio, intercostais, diafragma e reto abdominal entre os grupos experimentais DP e sham; (ii) dependendo se o TIAI é executado antes (TIAIa), depois (TIAId) ou antes e depois (TIAIad) da DP.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa segue as normas internacionais e nacionais de experimentação com animais de laboratório. Foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), conforme o protocolo número 9049140321 (BRASIL, Lei 11794/08).

4.1 Modelo Experimental

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Reabilitação, do Departamento de Medicina, da UFSJ. Os animais tiveram acesso livre à ração e água. As condições ambientais oferecidas foram: ciclo claro/escuro de 12 h, temperatura entre 21 a 22°C, e umidade relativa do ar de 60 a 70%.

A princípio 80 ratos *Rattus norvegicus*, var. *albinus* - *Wistar*, machos, com 40 dias de vida, peso corporal entre 200 e 450 g, provenientes do Núcleo de Criação de Animais de Laboratório (NUCAL) iniciaram o protocolo experimental. Como ocorreu a morte de dez animais durante a cirurgia, o que é previsto em pesquisas de neurocirurgia, foi planejada uma maior quantidade de ratos do que o estipulado no cálculo amostral, de sete a oito animais por grupo, como desenvolvido por Damy *et al.* (2010).

Setenta animais foram distribuídos em dois grupos: grupo Parkinson (PA) submetido à indução da DP através do modelo de lesão eletrolítica da substância negra do mesencéfalo, e grupo sham (SH), sem lesão eletrolítica. E subdivididos conforme protocolo experimental em sedentários, treinamento de alta intensidade antes da cirurgia (TIAIa), treinamento de alta intensidade depois da cirurgia (TIAId) e treinamento de alta intensidade antes e depois da cirurgia (TIAIad), como demonstrado na figura 03.

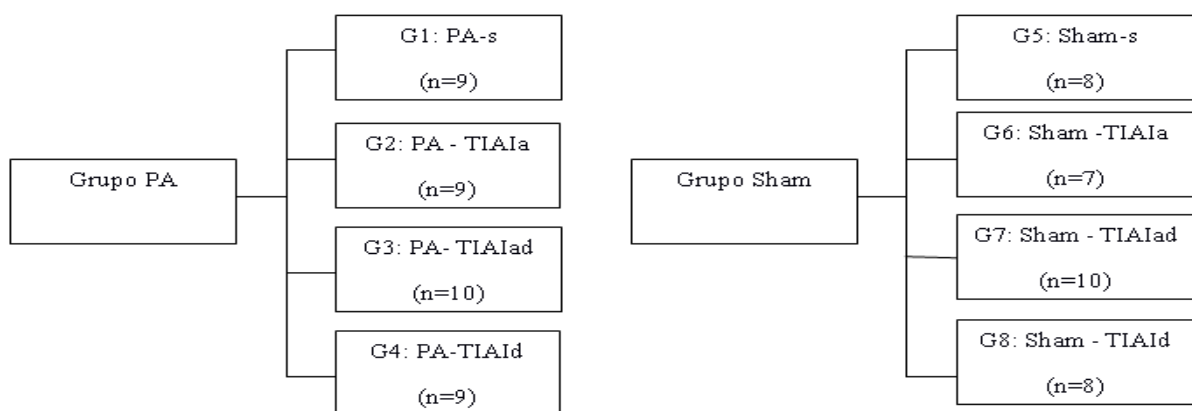


Figura 03: Distribuição dos animais nos grupos experimentais. PA. doença de Parkinson Pa-s. Parkinson e sedentarismo. Sham-s. sham e sedentarismo. TIAIa. treinamento de alta intensidade antes da cirurgia. TIAId. treinamento de alta intensidade depois da cirurgia. TIAIad. treinamento de alta intensidade antes e depois da cirurgia. As informações entre parênteses representam o número de animais por grupo experimental.

4.2 Procedimento Cirúrgico

Os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico de indução da DP ou falsa cirurgia (Figura 04), inicialmente anestesiados por via intraperitoneal com cetamina (Cetamin®, 75 mg/kg) e xilazina (Xilazin®, 10 mg/kg) e realizado assepsia e tricotomia da região a ser operada, em seguida, a cabeça do animal foi posicionada e fixada em aparelho estereotáxico.

A intervenção prosseguiu da seguinte forma: assepsia da região cefálica com álcool iodado, incisão cirúrgica com bisturi, retirada do tecido subcutâneo e periósteo para fornecer melhor visualização das áreas de Lambda e o Bregma. Logo depois, inserção dos eletrodos de estimulação eletrolítica na região da substância negra seguindo o sentido a partir de Bregma anteroposterior igual a - 4,9 mm; médio lateral igual a 1,7 mm e dorsoventral igual à 8,1 mm. No grupo PA, provocou-se uma lesão eletrolítica na substância negra utilizando corrente contínua de 1 mA por 10 segundos, após o dano, o eletrodo permaneceu por 3 minutos na região para assim ser retirado. O grupo SH também foi submetido ao mesmo procedimento, entretanto nenhuma corrente foi gerada. Após finalização do procedimento, os eletrodos foram retirados e a região suturada com linha cirúrgica. Cuidados pós-operatórios foram realizados com administração de anti-inflamatório spray (Dermotrat ®) e oral (1,0 ml de Cetoprofeno®), após três a sete dias de cirurgia os animais seguiram com o protocolo experimental (GOMES e BEL, 2003; LEZCANO *et al.*, 2010).



Figura 04: Procedimento cirúrgico de indução da doença de Parkinson ou falsa cirurgia. Destaque para um rato *Wistar* posicionado na mesa estereotáxica e adaptação dos eletrodos de estimulação eletrolítica em região referente a substância negra do mesencéfalo.

4.3 Treinamento de Alta Intensidade

O tipo de exercício realizado foi o TIAI em escada vertical, com 110 cm de

comprimento, 18 cm de largura e 80° de inclinação; uma caixa para alojamento, com 20 cm de altura, 20 cm de largura e 20 cm de setores de habitação, na extremidade superior da escada vertical.

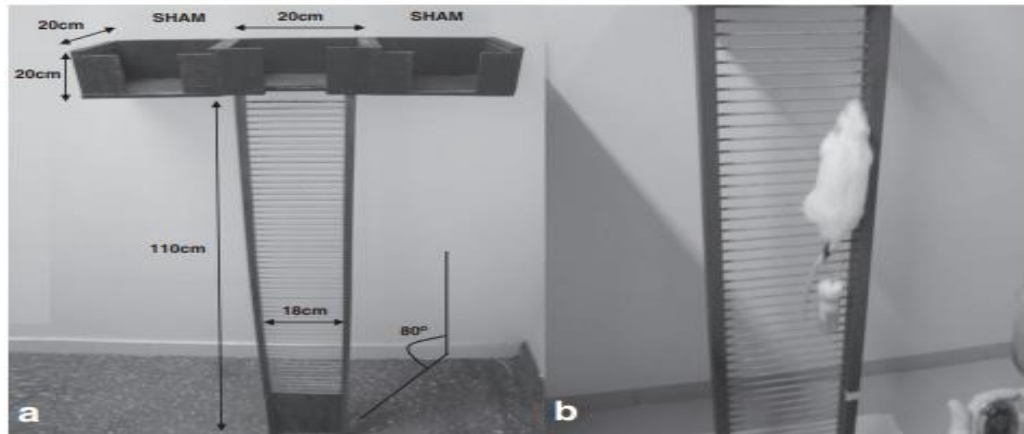


Figura 05. Imagens do aparato experimental utilizado para o treinamento de alta intensidade. (a) Aparelho de Treinamento nomeado de escada vertical (dimensões: 110 x 18 cm; 80° de inclinação), com uma caixa para alojamento, na extremidade superior (dimensões: 20 x 20 x 20 cm). (b) Animal realizando treinamento com peso fixado na cauda (proposto por PEIXINHO-PENA *et al.*, 2012).

Antes do treinamento, os animais foram aclimatados ao ambiente durante três dias. Os ratos permaneceram na câmara de alojamento por 60 segundos para familiarização com o ambiente, posteriormente foram colocados nas escadas a uma distância da câmara de 35 cm; 55 cm e 110 cm, e assim realizaram três subidas por dia, sem uso de carga (Figura 05b).

Os animais seguiram o protocolo experimental descrito na figura 06, de modo que foram submetidos a testes motores, cirurgia, adaptação na escada, treinamento e eutanásia. A duração total do protocolo foi de 38 dias para os grupos TIAIa e TIAId, e 73 dias para os grupos TIAIad e s. Os ratos alocados para o TIAI realizaram o exercício cinco vezes na semana, com tempo de treino para cada animal de aproximadamente 25 minutos por dia. O período de treinamento foi de quatro semanas para os grupos TIAIa e TIAId, quatro semanas antes da cirurgia e quatro semanas após a cirurgia para o grupo TIAIad. No grupo sedentário nenhum exercício foi realizado, os animais permaneceram em confinamento dentro da caixa por quatro semanas antes da cirurgia e quatro semanas após a cirurgia. Os animais do grupo sedentário só eram retirados da caixa para controle de peso, limpeza e higienização,

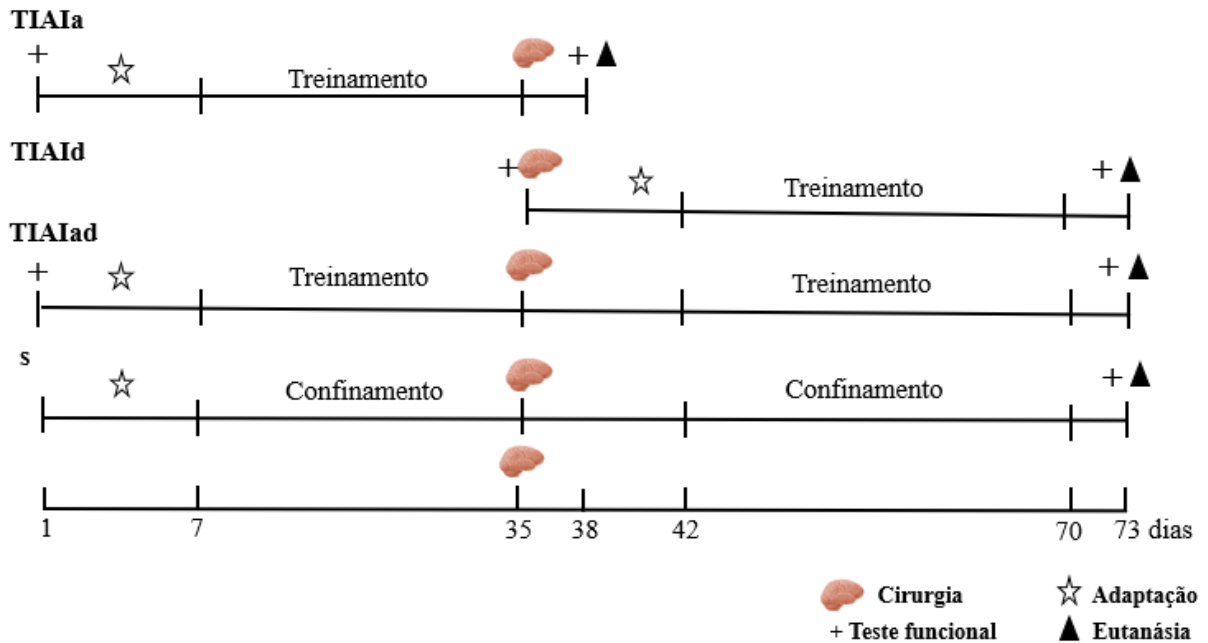


Figura 06. Protocolo Experimental. Escala numérica em dias. TIAIa. treinamento de alta intensidade antes da cirurgia, 38 dias. TIAId. treinamento de alta intensidade depois da cirurgia, 38 dias. TIAIad. treinamento de alta intensidade antes e depois da cirurgia. s. sedentário, 73 dias. Os animais realizaram testes motores, cirurgia, adaptação na escada, treinamento e eutanásia.

Os animais foram pesados diariamente para o cálculo da carga a ser utilizada no exercício físico (porcentagem do peso corporal). As cargas de 50, 75, 90 e 100% do peso corporal do TIAI foram fixadas na porção proximal da cauda do animal, com fio de lã envolto por fita adesiva. Em cada dia de treinamento os ratos efetuaram oito subidas (séries), com intervalo de descanso de um minuto entre as séries. Nas duas primeiras subidas foram utilizadas carga de 50% do peso corporal total do animal, na terceira e quarta 75% do peso corporal, quinta e sexta 90% e nas duas últimas escaladas 100% do peso total do animal. A FC foi verificada com o oxímetro de pulso (Contec®) no animal em repouso e pós-treino para analisar se atingiram a FC máxima após o exercício (HORNBERGER *et al.*, 2004; PEIXINHO-PENA *et al.*, 2012; CASSILHAS *et al.*, 2013).

4.4 Desempenho Funcional

O desempenho funcional dos animais foi avaliado por meio dos seguintes métodos: teste passo em falso e teste das barras paralelas (Figura 07), executados no início e no final dos experimentos.

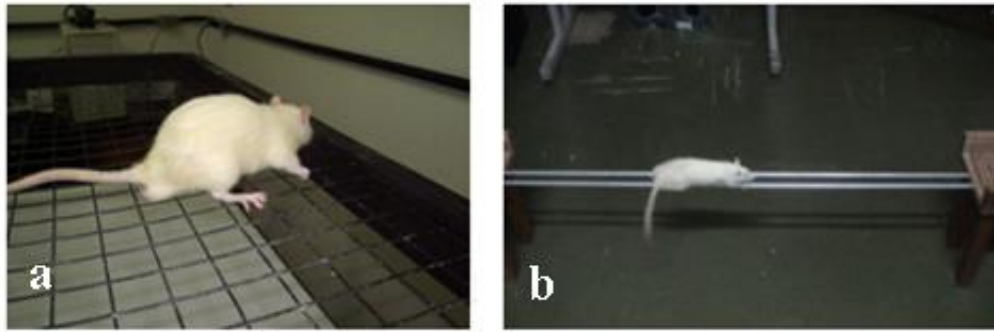


Figura 07: Testes de avaliação funcional. (a) Teste passo em falso: placa gradeada de 100 x 50 cm com intervalo de grade de 3 x 3 cm adaptado a uma altura de 50 cm. (b) Teste das barras paralelas: duas plataformas de madeira unidas por barras paralelas de metal, com distância entre elas de 2,5 cm e 115 cm de comprimento.

A coordenação motora das patas posteriores foi avaliada através do teste das barras paralelas onde o animal realizava uma caminhada de 5 minutos sobre duas plataformas de madeira, unidas por barras paralelas de metal, com distância entre elas de 2,5 cm e 115 cm de comprimento, foi computado erro quando ambas as patas do animal tocaram a mesma barra ou uma deslocou para fora (DING *et al.*, 2002; CÂNDIDO *et al.*, 2017).

Para avaliação da coordenação motora das patas dianteiras foi realizado o teste passo em falso, executado em placa gradeada de 100 x 50 cm com intervalo de grade de 3 x 3 cm adaptado a uma altura de 50 cm. Os ratos caminharam sobre a placa durante três minutos e foi quantificado o número de erros cometidos pelos animais, ou seja, quando a pata deixou de tocar a grade, passando-a pela lacuna, em dois momentos, no início do experimento e após o protocolo de treinamento físico (DING *et al.*, 2002; CÂNDIDO *et al.*, 2017).

4.5 Eutanásia

Após finalização do protocolo experimental os animais foram eutanasiados utilizando anestésico inalatório isoflurano (isoforine®), aplicados com algodão embebido (100%) em ambiente fechado, não estando próximo ao animal. Foi constatada a morte quando identificada ausência de movimentos respiratórios e batimento cardíaco, perda de reflexos e queda da temperatura corporal. Então prosseguiu a decapitação em guilhotina específica para roedores para retirada do encéfalo, incisão abdominal e esternotomia para retirada do coração, m. diafragma, m. intercostal e m. reto abdominal. Em seguida, o coração foi pesado utilizando a balança (Brasidas Eireli), o cérebro fixado em formol 4% e as demais estruturas em formol 10% por 24 h.

4.6 Análise Morfométrica do Coração

Para análise morfométrica do coração foi realizado o cálculo do peso relativo do coração (peso do coração multiplicado por 100 e dividido pelo peso corporal do animal). O

coração foi medido com fita métrica (Telanipo ®) (Figura 08A), submetido a secção transversal do ventrículo esquerdo (VE) no ponto médio entre o ápice e o sulco coronário para mensuração do diâmetro e a espessura do ventrículo esquerdo (Figura 08B).

A estrutura foi fotografada com celular (Iphone 11 Apple) e as imagens analisadas com auxílio do programa e software Image J-Pro Plus (Media Cybernetics Inc., MD, EUA). Foi verificada a área do diâmetro do VE (Figura 08C) e a espessura do VE (Figura 08D) (MONTEIRO *et al.*, 2004; VASCONCELOS *et al.*, 2021).

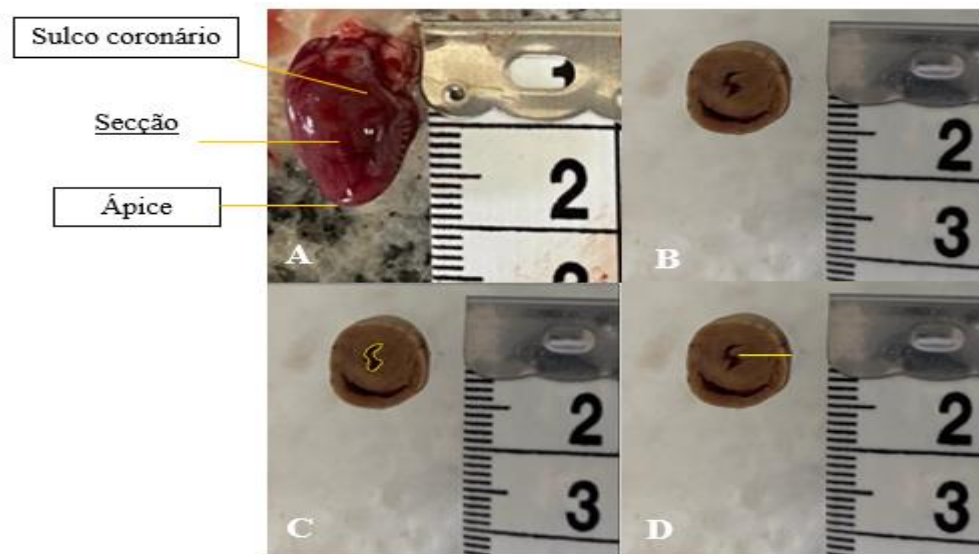


Figura 08: Análise morfométrica do coração. (A) Anatomia do coração, com destaque a região de secção. (B) Secção do ventrículo esquerdo (VE). (C) Destaque ao diâmetro interno (D) Destaque a espessura do VE. Imagem fotografada com Iphone 11 Apple adaptado em tripé com 15 cm de distância da estrutura.

4.7 Processamento do Material Biológico

O processamento do material biológico, montagem das lâminas e coloração foi realizado no Centro Especializado em Histotecnologia Ltda., seguindo os protocolos específicos da empresa que são baseados nas recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia.

Os encéfalos foram fatiados em secções de 1,0 mm no plano coronal, retirando as fatias da substância negra do mesencéfalo para comprovação da área de lesão eletrolítica; os músculos foram cortados entre 0,5 e 1,0 cm. Posteriormente, as estruturas foram colocadas em cassetes e adaptadas no processador Lupetec®, seguiram os processos de desidratação com álcool (60, 70%, 80, 90% e 100%), diafanização em Xilol (1, 2 e 3) e banhados 2 vezes em parafina. Ao total foram 10 horas de processamento, as estruturas passaram por 10 etapas, permanecendo em cada solução por 60 minutos.

O material biológico foi retirado do cassete, incluído em blocos de parafina, e colocados em formas de gelo para resfriamento por 10 minutos. Os blocos ao serem retirados

do freezer foram cortados no micrótomo com espessura de 4,0 μm . Depois, os cortes foram imersos em água a temperatura ambiente para então proceder a pescagem das fitas de parafina com o tecido biológico por lâmina de vidro, que em seguida foi levada para a estufa a 70°-80°C durante 15 minutos. Logo em seguida, foi realizado o procedimento de coloração e montagem das lâminas.

4.8 Histoquímica e Histomorfometria da Substância Negra do Mesencéfalo

O método histoquímico de *Nissl* foi utilizado para corar e evidenciar o citoplasma dos neurônios e os corpúsculos de *Nissl* da substância negra do mesencéfalo, mediante procedimento de reidratação e coloração, consistindo das seguintes etapas: imersão das lâminas por cinco minutos nos recipientes contendo xilol 1 - 100% e xilol 2 - 100%; álcool 100%, álcool 100%, álcool 95% e álcool 70%. Posteriormente, em solução de cresil violeta a 0,5% (marcador específico de neurônios), por 30 minutos. Seguida de desidratação por cinco minutos nos frascos com álcool 70%, álcool 95%, álcool 100%, álcool 100%, diafanização no xilol 1 e xilol 2 e secagem em ar ambiente por 24 horas.

A histomorfometria foi realizada pela observação das células neuronais e confirmação da morte de neurônios na substância negra do mesencéfalo. As lâminas foram observadas em microscópio de luz (Motic) no aumento de 40x, seguida de captura das imagens e análise qualitativa dos neurônios e área de lesão na substância negra (DAMÁZIO *et al.*, 2014; SCORZA *et al.*, 2020).

4.9 Coloração e Microscopia de Luz do Tecido Muscular Cardíaco e Esquelético

Os músculos cardíaco, diafragma, intercostais e reto abdominal foram corados com hematoxilina e eosina (HE), começando com a etapa de desparafinização em Xilol 1 (15 minutos) e Xilol 2 e 3 (mergulhados 20 vezes), hidratação em álcool (60,70, 80, 90 e 100%, sequencialmente), 20 vezes em cada recipiente, lavagem em água corrente por 3 minutos, coloração em hematoxilina (3 min), lavagem em água corrente, coloração em eosina (30 s), lavagem em água corrente. Ao final, as lâminas foram desidratadas em álcool (50, 60,70, 80, 90 e 100%, sequencialmente) e em xilol (1, 2, 3, 4, 5, 6), mergulhadas 20 vezes em cada recipiente, seguido da aplicação do verniz acrílico para fixação das lamínulas as lâminas, contendo material biológico, e colocadas para secar em ar ambiente por 24 horas.

As imagens foram obtidas utilizando o software Motic Images Plus (Motic Spain S.L., Barcelona, Espanha) e câmera Moticom® 2.000 (Resolução 2.0 MP) acoplada ao microscópio de luz Motic e salvas em formato Jpeg. A análise das estruturas foi realizada com auxílio do software Image J-Pro Plus, quantificando-se: (i) as áreas de secção transversal dos músculos

diafragma, intercostais e reto abdominal, realizadas com aumento de 400x em 5 campos diferentes, correspondendo a uma área total de 205.595,40 μm^2 (Figura 9 B); (ii) o número de fibras musculares respiratórias, a aumento de 100x, mediante interseções do gradil sobreposto sobre a imagem (Figura 09 C), em uma área de 675.360,59 μm^2 ; (iii) o número de fibras musculares no ventrículo esquerdo cardíaco, utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item “ii”, a aumento de 400x (MELO *et al.*, 2020).

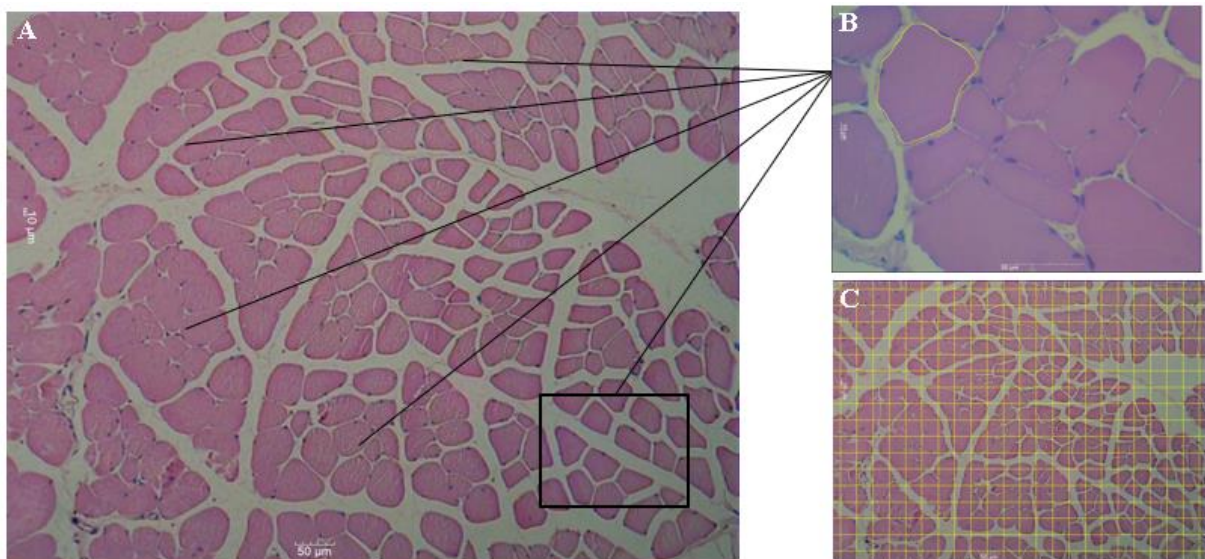


Figura 09. Fotomicrografias do músculo diafragma para representação do procedimento de análise da área de secção transversal e contagem das fibras musculares. (A) Destaque às cinco áreas não sobrepostas, utilizadas para quantificação das áreas de secção transversal. (B) Corte transversal ampliado de uma área demarcada para análise da área de secção transversa do músculo. (C) Corte transversal da área demarcada, a análise do número de fibras musculares respiratórias, mediante interseções do gradil sobreposto sobre a imagem.

4.10 Análise Estatística

Os dados foram analisados com auxílio do programa estatístico GraphPad Prism 9.3. Todos os dados foram aprovados nos testes de normalidade de Shapiro-Wilk e submetidos a ANOVA one-way, para comparar as médias dos grupos, e *post-hoc* de Tukey para múltiplas comparações, para identificação das diferenças significativas. Um nível de significância de 5% foi adotado em todos os testes efetuados. Os dados estão representados como média \pm desvio padrão.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização dos Grupos Estudados e Confirmação do Modelo de Lesão na Substância Negra do Mesencéfalo.

O modelo de indução da DP promoveu a lesão eletrolítica na substância negra do mesencéfalo em todos os animais do grupo PA. Na figura 10 está apresentada a área de lesão de um animal com DP (Figura 10A) e um do grupo sham, submetido a cirurgia de lesão fictícia (Figura 10B).

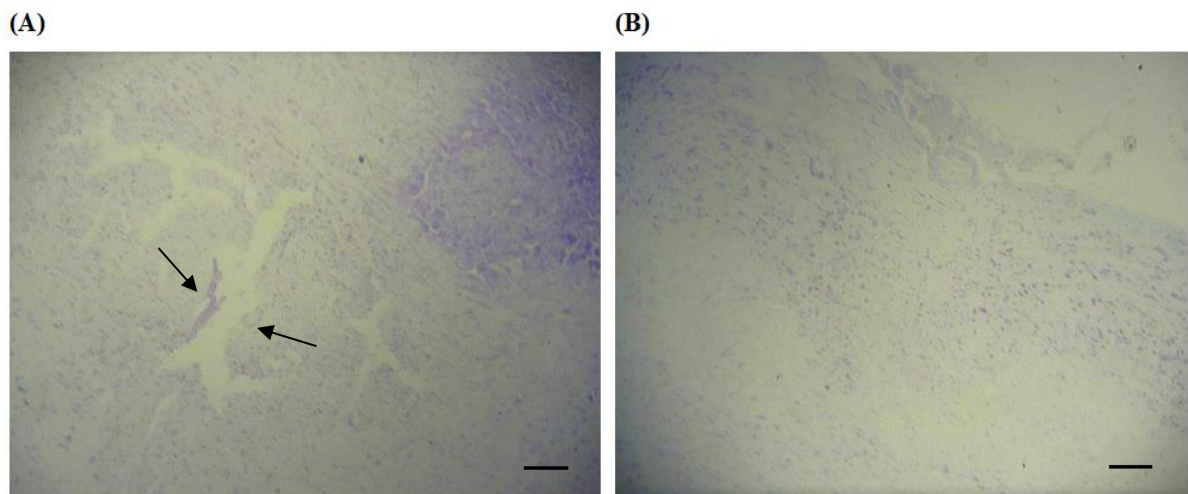


Figura 10. Fotomicrografia da substância negra do mesencéfalo. (A) Animal do grupo PA, com DP. Setas apontam a área de lesão na substância negra do mesencéfalo. (B) Animal do grupo sham, com integridade neuronal da substância negra. Aumento de 40x.

A avaliação do peso corporal foi realizada em quatro momentos específicos, no início e no final do experimento, antes do procedimento cirúrgico e no terceiro dia após a cirurgia/operação (3DPO), como demonstrado na tabela 1.

No início dos experimentos, os animais dos grupos PA e SH do TIAId apresentaram maiores pesos corporais, pois precisaram esperar o período ideal para realização da cirurgia. Ao comparar o peso corporal antes e após a cirurgia/operação (3DPO) foi observado que os animais não perderam peso com o procedimento e apresentaram pesos corporais semelhantes antes da cirurgia e após a cirurgia (tabela 1).

Ao analisar o ganho de peso inicial e final nos experimentos foi observado que os ratos ganharam peso durante a pesquisa (início vs. final), sendo evidenciado maiores pesos entre os grupos PA e SH do grupo TIAId (tabela 1).

Tabela 1. Análise estatística do peso corporal dos animais, nos diferentes grupos experimentais, no início e no final do experimento, antes da cirurgia e no terceiro dia após a cirurgia/operação (3DPO).

	Início	Final	p1	Antes da Cirurgia	3DPO	p1
PA - TIAIa	201,1 ± 07	345,6 ± 24	< 0,0001	336 ± 24	339,8 ± 21	0,0508
PA - TIAId	295,3 ± 19	336,3 ± 23	< 0,0001	302,9 ± 17	320,4 ± 23	0,0508
PA - TIAIad	218,8 ± 12	385,0 ± 23	< 0,0001	336,0 ± 22	338 ± 20	0,0508
PA - s	197,6 ± 28	393,5 ± 41	< 0,0001	329,3 ± 34	344,7 ± 21	0,0508
SH - TIAIa	202,3 ± 09	398,0 ± 19	< 0,0001	331,4 ± 19	336,3 ± 23	0,0508
SH - TIAId	290,0 ± 24	384,0 ± 37	< 0,0001	319,5 ± 28	313,0 ± 30	0,0508
SH - TIAIad	214,2 ± 10	401,3 ± 45	< 0,0001	328,2 ± 20	328,4 ± 31	0,0508
SH - s	221,3 ± 18	403,8 ± 29	< 0,0001	331,3 ± 20	349,0 ± 25	0,0508
p2	< 0,0001	< 0,0001		0,0889	0,183	

p1: nível de significância intragrupo; p2: nível de significância intergrupo; PA. Parkinson; SH. sham; Pa-s. Parkinson e sedentarismo; Sham-s. sham e sedentarismo; TIAIa. treinamento de alta intensidade antes da cirurgia; TIAId. treinamento de alta intensidade depois da cirurgia; TIAIad. treinamento de alta intensidade antes e depois da cirurgia.

Todos os animais ganharam peso durante o treinamento ($p < 0,0001$; Figura 11). Os grupos PA e SH submetidos ao mesmo tipo de treinamento ou sedentários apresentaram ganho de peso semelhantes, TIAIa ($p > 0,99$), TIAId ($p > 0,99$), TIAIad ($p = 0,99$) e sedentários ($p = 0,99$).

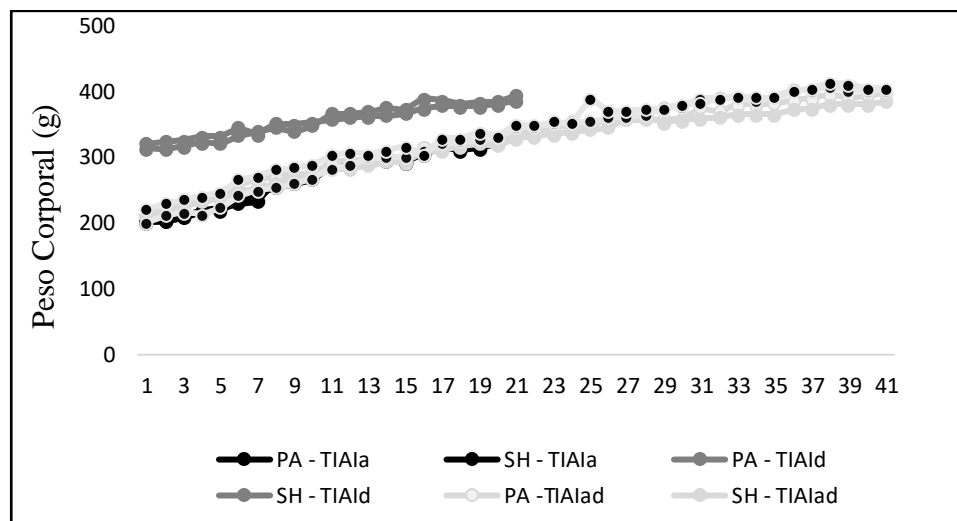


Figura 11. Análise do peso corporal (g) durante o treinamento de alta intensidade. PA-TIAIa. grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. grupo sedentário com DP; SH-s. grupo sham sedentário.

Na figura 12 estão representadas as FCs analisadas nos mesmos momentos, em repouso e após o treinamento, e não foram estatisticamente diferentes nos grupos PA e SH ($p = 0,056$), independentemente do tipo de treinamento realizado ($p = 0,57$). Os ratos PA-s

apresentaram FC repouso maior quando comparado ao grupo SH-s ($p=0,002$). Houve incremento da FC com a realização do TIAI ($p<0,0001$).

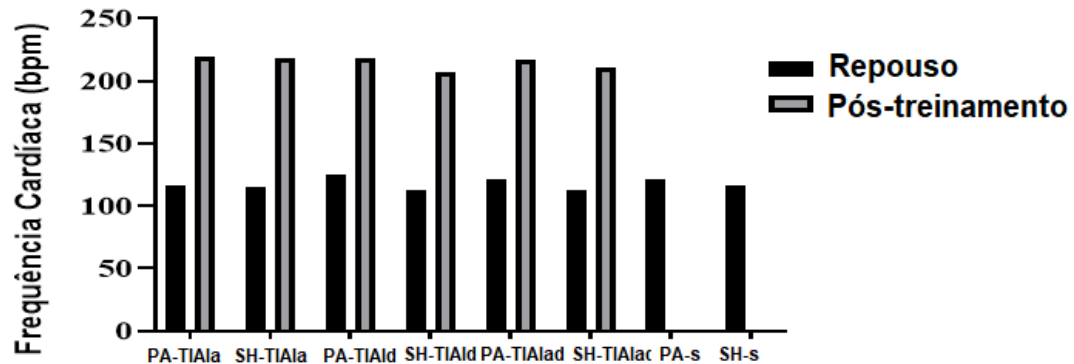


Figura 12. Valores médios da FC repouso e FC após o treinamento físico entre os grupos de animais. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham.

5.2 Análise do Desempenho Funcional

Para avaliação dos efeitos do TIAI no desempenho funcional dos animais foram utilizados os testes passo em falso e barras paralelas. A análise das patas traseiras no teste de barras paralelas (tabela 2) mostrou que apenas os animais PA do grupo TIAIad apresentaram melhora no desempenho funcional. Em contrapartida, todos os animais do grupo sham submetidos ao TIAI obtiveram melhora nesse teste.

Tabela 2. Média \pm desvio padrão de erros cometidos pelos animais no teste de barras paralelas, no início (Inicial) e final (Final) dos experimentos, de todos os grupos, e o nível de significância obtido (P).

	Teste de Barras Paralelas		
	Inicial	Final	P
PA – TIAIa	3,6 \pm 2,2	3,4 \pm 1,5	0,810
PA – TIAId	1,8 \pm 0,6	2,6 \pm 0,8	0,041
PA – TIAIad	4,2 \pm 2,0	2,3 \pm 1,0	0,019
PA – s	1,8 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6	0,440
SH – TIAIa	4,5 \pm 1,9	2,4 \pm 0,5	0,017
SH – TIAId	3,3 \pm 1,4	1,8 \pm 0,8	0,007
SH – TIAIad	2,5 \pm 0,7	1,7 \pm 0,6	0,018
SH – s	2,2 \pm 1,0	1,6 \pm 0,7	0,180

PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham.

No teste passo em falso (tabela 3) foi observado aumento no número de erros cometidos pelos animais em quase todos os grupos, sendo evidenciada diferença significativa no número de erros antes e depois do teste, apenas nos grupos PA-TIAIa, PA-TIAId e PA-s, na análise da pata dianteira direita, e nos grupos PA-TIAIa e PA-TIAId, na análise da pata dianteira esquerda, revelando uma piora da coordenação motora das patas dianteiras (direita e esquerda) nesses grupos nomeados. Nos outros grupos não foram evidenciadas diferenças significativas, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3. Média \pm desvio padrão de erros cometidos pelos animais no teste de passo em falso, pata dianteira direita e esquerda, no início (Inicial) e final (Final) dos experimentos, de todos os grupos, e o nível de significância obtido (*p*).

	Teste de Passo em Falso <i>pata direita</i>			Teste de Passo em Falso <i>pata esquerda</i>		
	Inicial	Final	<i>p</i>	Inicial	Final	<i>p</i>
PA - TIAIa	1,8 \pm 1,1	5,6 \pm 2,5	0,0009	2,0 \pm 1,0	5,7 \pm 2,8	0,001
PA - TIAId	2,6 \pm 1,0	5,2 \pm 1,7	0,014	2,2 \pm 0,83	5,2 \pm 2,4	0,003
PA - TIAIad	1,7 \pm 1,0	2,7 \pm 1,5	0,12	1,8 \pm 1,0	2,9 \pm 1,9	0,133
PA - s	1,4 \pm 1,1	3,0 \pm 1,8	0,043	1,6 \pm 1,2	3,4 \pm 1,2	0,074
SH - TIAIa	2,8 \pm 1,6	2,5 \pm 0,7	0,692	2,1 \pm 1,3	2,8 \pm 0,8	0,262
SH - TIAId	2,0 \pm 1,3	2,5 \pm 0,9	0,393	1,7 \pm 1,3	2,1 \pm 0,9	0,544
SH - TIAIad	2,3 \pm 1,1	2,3 \pm 1,7	>0,999	2,5 \pm 1,2	2,1 \pm 1,4	0,511
SH - s	2,1 \pm 0,9	1,5 \pm 1,0	0,242	1,3 \pm 1,0	1,0 \pm 0,7	0,420

PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham.

5.3 Avaliação Histomorfométrica do Coração

A relação entre o peso corporal e o peso cardíaco não mostrou diferença significativa nos animais PA e SH treinados ($p=0,51$) ou sedentários ($p=0,86$). A análise isolada do peso corporal ($p=0,97$) e peso cardíaco ($p=0,99$) também não demonstraram diferenças significativas (Figura 13).

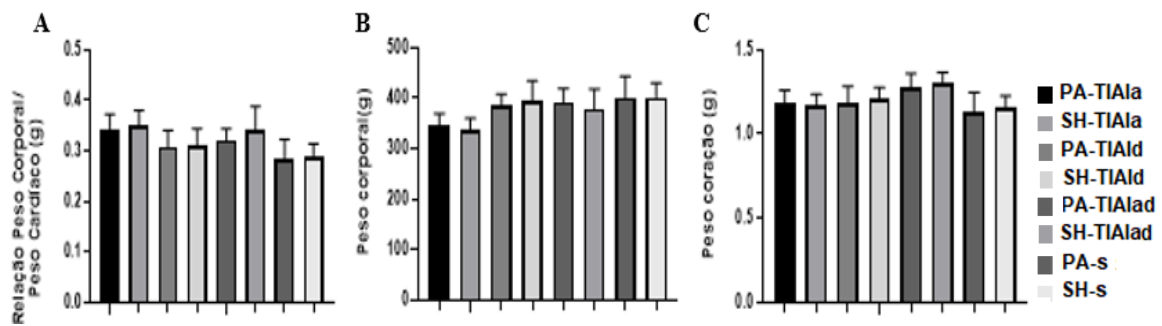


Figura 13. Avaliação histomorfométrica do coração. (A) Relação peso corporal e peso cardíaco. (B) Peso corporal dos animais. (C) peso do coração. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad – Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s – Grupo sedentário com DP; SH-s – Grupo sedentário sham.

Imagens do coração foram usadas para análise morfométrica, mensurando diâmetro e espessura do VE, como demonstrado na (figura 14).

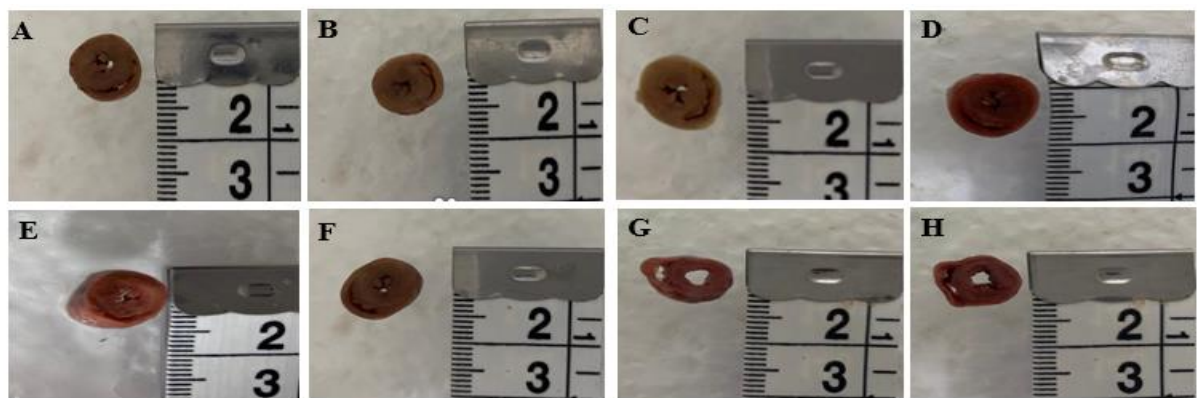


Figura 14. Fotomicrografias representativas do coração seccionado dos diferentes grupos experimentais. Imagens fotografadas com Iphone 11 Apple adaptado em tripé com 15 cm de distância da estrutura. Análise com auxílio do software Image J Pro Plus. (A) PA - TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; (B) SH - TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; (C) PA - TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; (D) SH - TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; (E) PA - TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; (F) SH - TIAIad Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia, (G) PA - s. Grupo sedentário com DP, (H) SH - s. Grupo sedentário sham.

A análise do diâmetro do VE (Figura 15 A) demonstrou que existe diferença significativa nos grupos PA-TIAIa ($1,9 \pm 0,3$), TIAId ($1,8 \pm 0,3$) e TIAIad ($1,7 \pm 0,5$) em comparação com PA ($3,8 \pm 1,3$) e SH ($3,6 \pm 1,9$), sedentários.

Ao analisar a espessura do VE (Figura 15 B) foi observado que os grupos sedentários, PA ($5,2 \pm 0,6$) e SH ($4,8 \pm 0,5$) apresentaram menores médias na espessura do VE quando comparado aos grupos PA-TIAIad ($6 \pm 0,5$) e SH-TIAIad ($6,4 \pm 0,5$). O grupo SH-TIAIa também apresentou menores médias ($4,7 \pm 0,4$) de espessura no VE comparado PA-TIAId ($6 \pm 0,4$), PA - TIAIad, e SH - TIAIad. O grupo PA-TIAId apresentou maior espessura que o grupo SH-s.

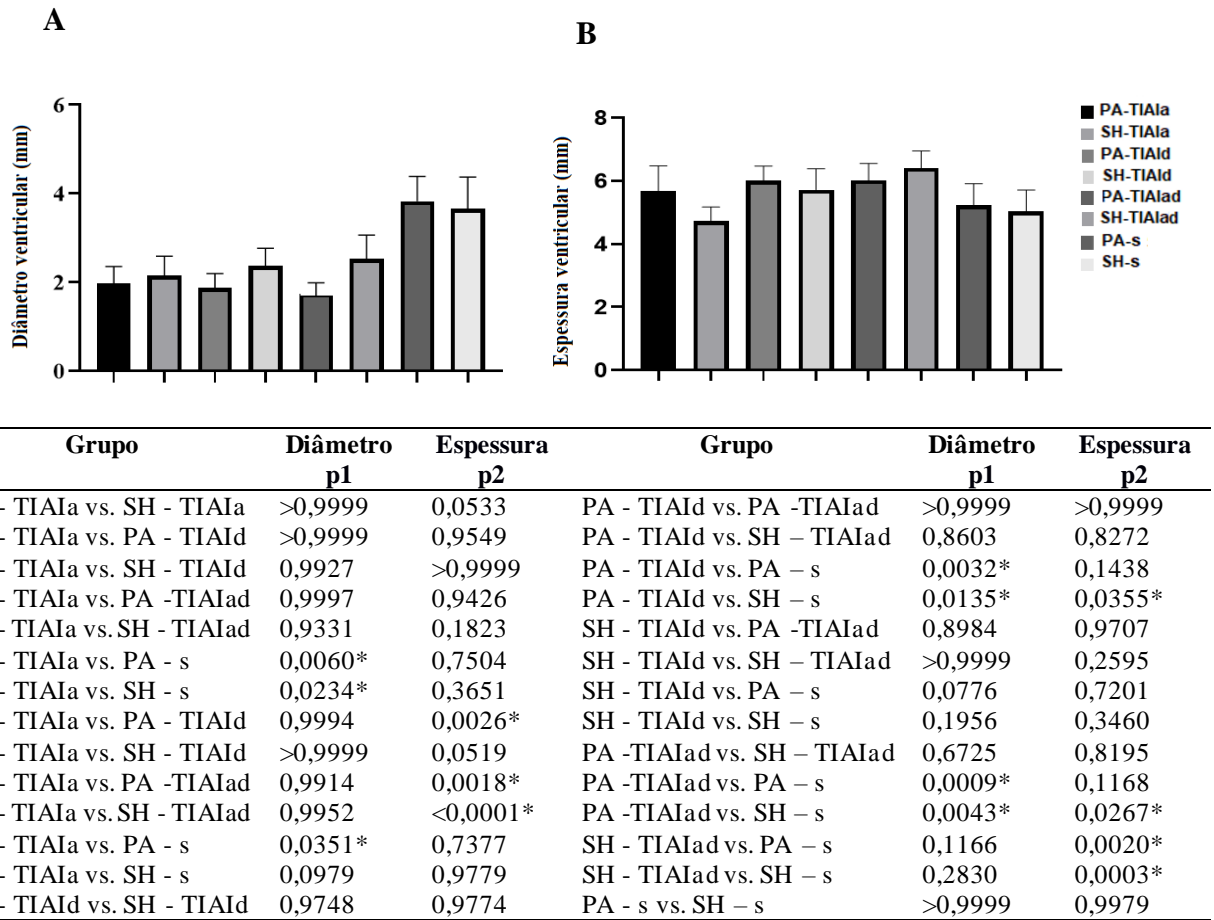


Figura 15. Análise morfométrica do ventrículo esquerdo, (A) do diâmetro, em mm, e (B) espessura, em mm, dos diferentes grupos. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham.. p1: nível de significância obtido na análise do diâmetro; p2: nível de significância obtido na análise da espessura; * Diferença significativa entre os grupos.

Na figura 16 são apresentadas as fotomicrografias representativas do ventrículo esquerdo de todos os grupos experimentais e na figura 17, o resultado dos testes estatísticos da quantificação do número de cardiomiócitos, demonstrando diferenças significativas apenas do grupo SH-TIAId, com maior número de células cardíacas, quando comparado ao grupo PA-TIAIa.

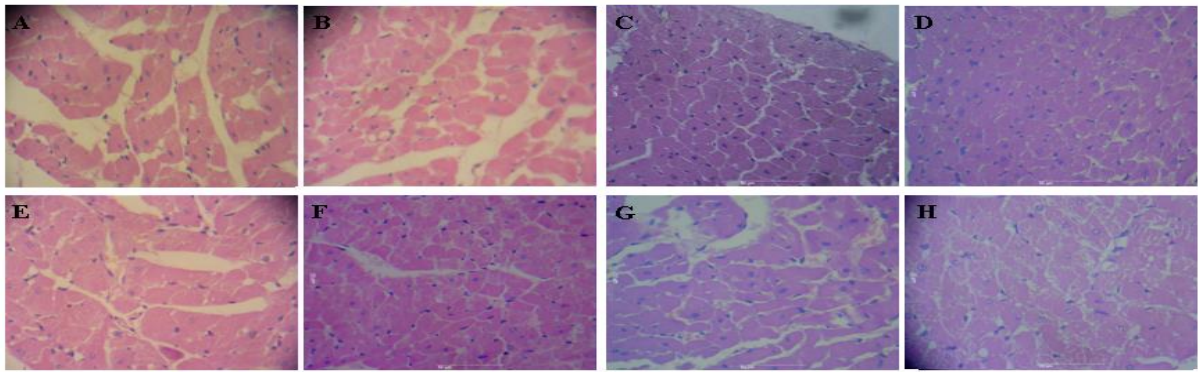
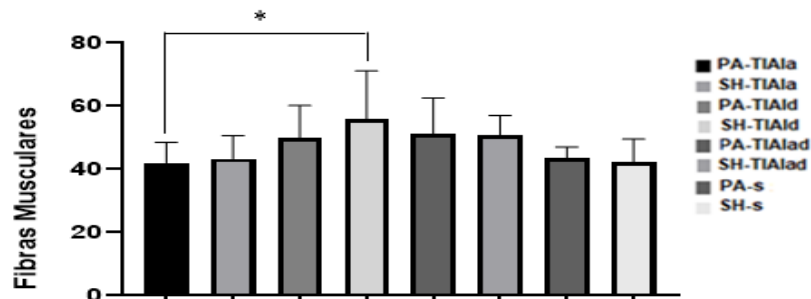


Figura 16. Fotomicrografias demonstrativas do ventrículo esquerdo processado histologicamente e corado com HE, dos diferentes grupos experimentais. (A) PA - TIAIa. grupo treinado antes da indução da DP; (B) SH -TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; (C) PA - TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; (D) SH - TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; (E) PA -TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; (F) SH - TIAIad Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia, (G) PA - s. Grupo sedentário com DP, (H) SH - s. Grupo sedentário sham.



Grupo	P	Grupo	P
PA - TIAIa vs. SH - TIAIa	>0,9999	PA - TIAId vs. PA -TIAIad	>0,9999
PA - TIAIa vs. PA - TIAId	0,5787	PA - TIAId vs. SH - TIAIad	>0,9999
PA - TIAIa vs. SH - TIAId	0,0461*	PA - TIAId vs. PA - s	0,7744
PA - TIAIa vs. PA -TIAIad	0,379	PA - TIAId vs. SH - s	0,6342
PA - TIAIa vs. SH - TIAIad	0,4376	SH - TIAId vs. PA -TIAIad	0,9462
PA - TIAIa vs. PA - s	>0,9999	SH - TIAId vs. SH - TIAIad	0,9202
PA - TIAIa vs. SH - s	>0,9999	SH - TIAId vs. PA - s	0,0975
SH - TIAIa vs. PA - TIAId	0,8226	SH - TIAId vs. SH - s	0,0622
SH - TIAIa vs. SH - TIAId	0,1417	PA -TIAIad vs. SH - TIAIad	>0,9999
SH - TIAIa vs. PA -TIAIad	0,6592	PA -TIAIad vs. PA - s	0,5835
SH - TIAIa vs. SH - TIAIad	0,7157	PA -TIAIad vs. SH - s	0,4385
SH - TIAIa vs. PA - s	>0,9999	SH - TIAIad vs. PA - s	0,6466
SH - TIAIa vs. SH - s	>0,9999	SH - TIAIad vs. SH - s	0,4982
PA - TIAId vs. SH - TIAId	0,8724	PA - s vs. SH - s	>0,9999

Figura 17. Análise do número de fibras musculares no ventrículo esquerdo cardíaco, dos diferentes grupos experimentais. Contagem utilizando área de intersecção do Grade do software Image J Pro Plus. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham. P: nível de significância obtido; * Diferença significativa entre os grupos.

5.4 Histomorfometria dos Músculos Respiratórios

O efeito do TIAI na promoção da hipertrofia e hiperplasia muscular respiratória foi estudado nos seguintes músculos: diafragma (figura 18), intercostais (figura 20) e reto abdominal (figura 22).

Observa-se no músculo diafragma que PA e SH apresentaram área de secção transversal semelhantes quando executado o mesmo treinamento TIAIa (PA 2380 ± 611 ; SH 2319 ± 444), TIAId (PA 1741 ± 251 ; SH 1584 ± 329), TIAIad (PA 2223 ± 383 ; SH 2432 ± 651) ou sedentário (PA 1002 ± 259 ; SH $811,2 \pm 189$), mas diferentes entre as formas de treinamento ($p < 0,0001$). Como mostrado na figura (19 A), a área de PA e SH do TIAIad e TIAIa foram semelhantes, mas, maiores do que o grupo TIAId e sedentário. Houve hipertrofia muscular nas três formas de treinamento, quando comparado aos animais sedentários.

A contagem de fibras musculares (Figura 19 B) revelou semelhança na maioria dos animais PA e SH, treinados ou sedentário, apresentando valores médios nos grupos TIAIa (PA $99,11 \pm 18$, SH $116,4 \pm 15$), TIAId (PA 135 ± 24 , SH $102,9 \pm 19$), TIAIad (PA $105,7 \pm 30$, SH $113,8 \pm 15$) e sedentário (PA $102,1 \pm 18$, SH $110,3 \pm 18$). Foram observadas diferenças significativas entre os grupos PA-TIAIa vs. PA-TIAId; PA-TIAId vs. SH-TIAId; PA-TIAId vs. PA-TIAIad e PA-TIAId vs. PA-s.

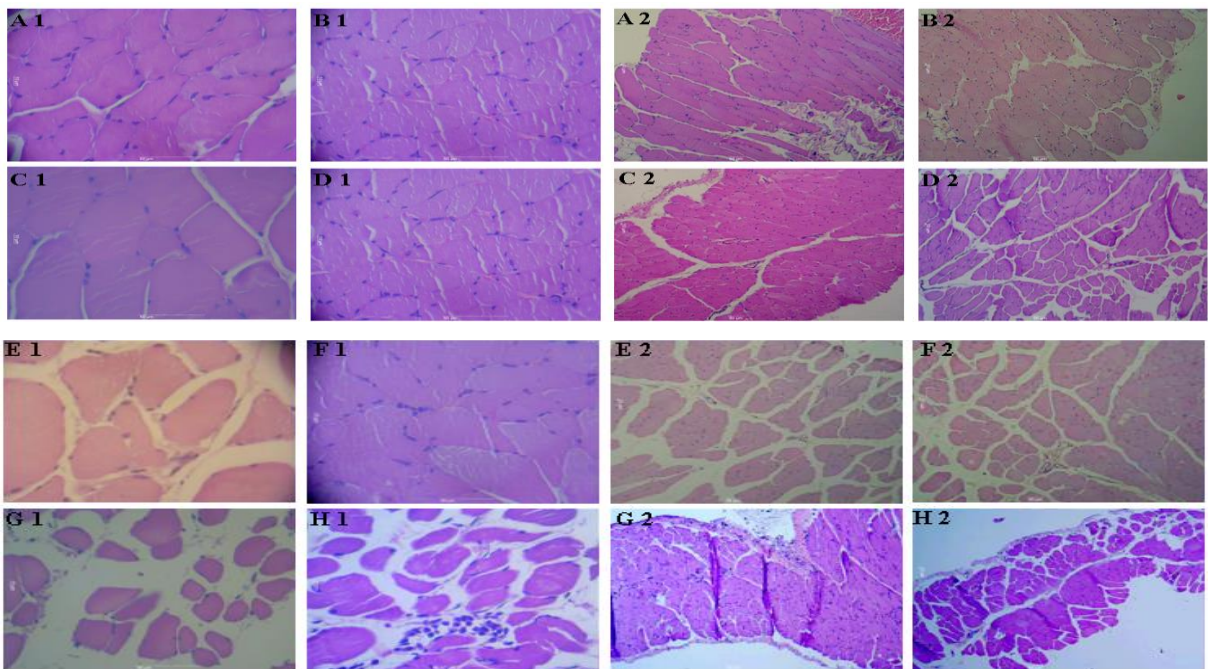


Figura 18. Fotomicrografias demonstrativas da área de secção transversal do músculo diafragma, com aumento de 400x (A1 - H1), e fibras musculares do diafragma, com aumento de 100x (A2 - H2), dos diferentes grupos experimentais. Material processado histologicamente, corado com HE, observados no microscópio de luz. (A) PA - TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; (B) SH -TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; (C) PA - TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; (D) SH - TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; (E) PA -TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; (F) SH - TIAIad Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia , (G) PA - s. Grupo sedentário com DP, (H) SH - s. Grupo sedentário sham.

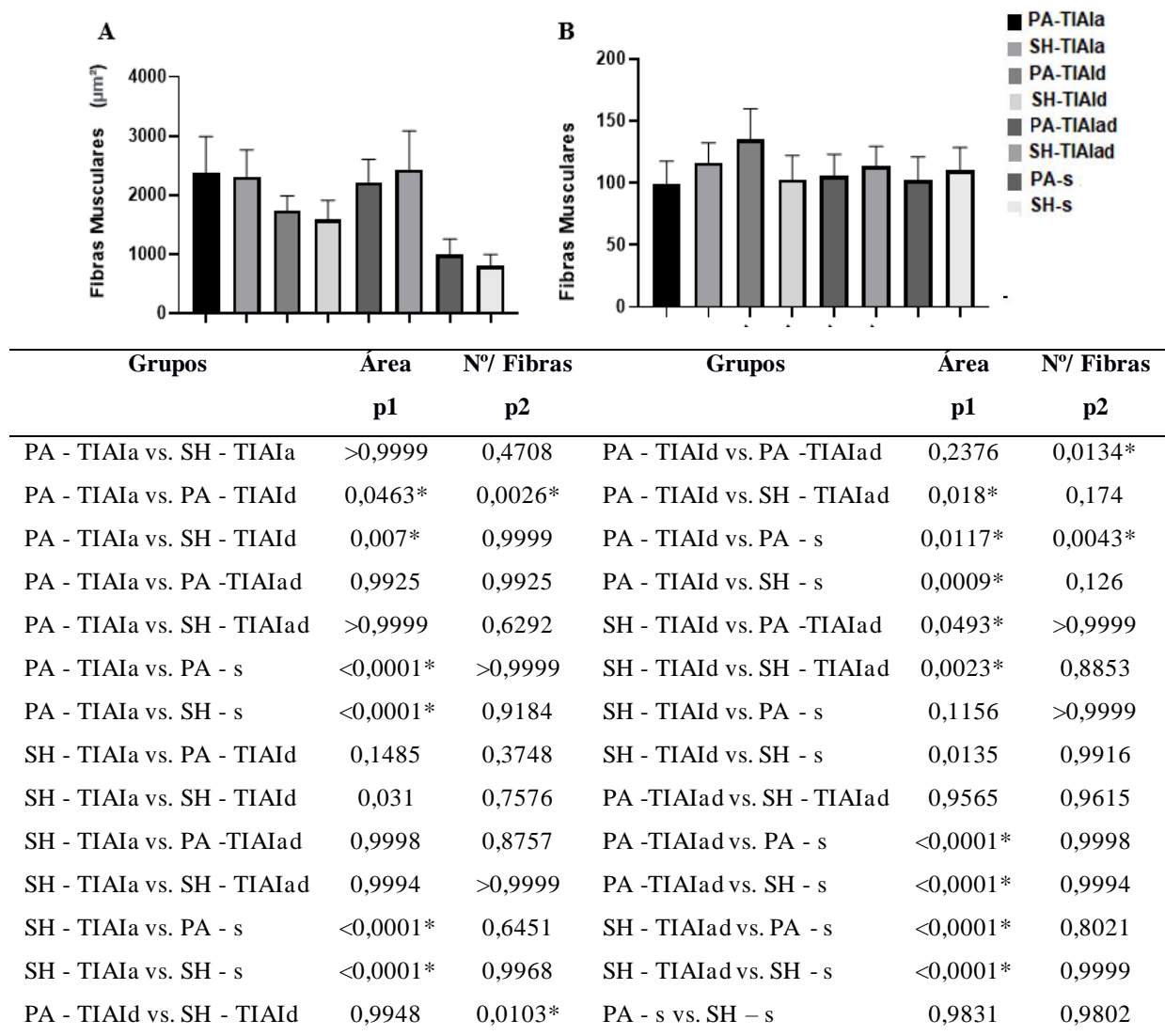


Figura 19. Análise morfológica da área de secção transversal do músculo diafragma (A) e quantificação do número de fibras musculares (B), dos diferentes grupos. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham. p1: nível de significância obtido na análise a área; p2: nível de significância obtido na análise de número de fibras; * Diferença significativa entre os grupos.

A avaliação do músculo intercostal demonstra que os animais submetidos ao protocolo de TIAIad (PA 3733±821; SH 3931±816) apresentaram maior área de secção transversal comparado ao TIAId (PA 2621±537; SH 2301±196) e sedentários (PA 2253±530; SH 2178±474). Os animais do grupo SH-TIAIad apresentaram maior área que o grupo PA-TIAIa (2815±828), mas área igual ao SH-TIAIa (3331±1129), como evidenciada na figura 21A.

A média do número de fibras musculares dos grupos TIAIa (PA 93,11±33; SH 90±14), TIAId (PA 108,2±19; SH 113,6±13), TIAIad (PA 78,3±16; SH 85,3±18) apresentaram

resultados parecidos. Já entre os grupos PA e SH TIAId vs. PA-s e SH-TIAId vs. PA-TIAIad foram identificadas diferenças significativas (Figura 21B).

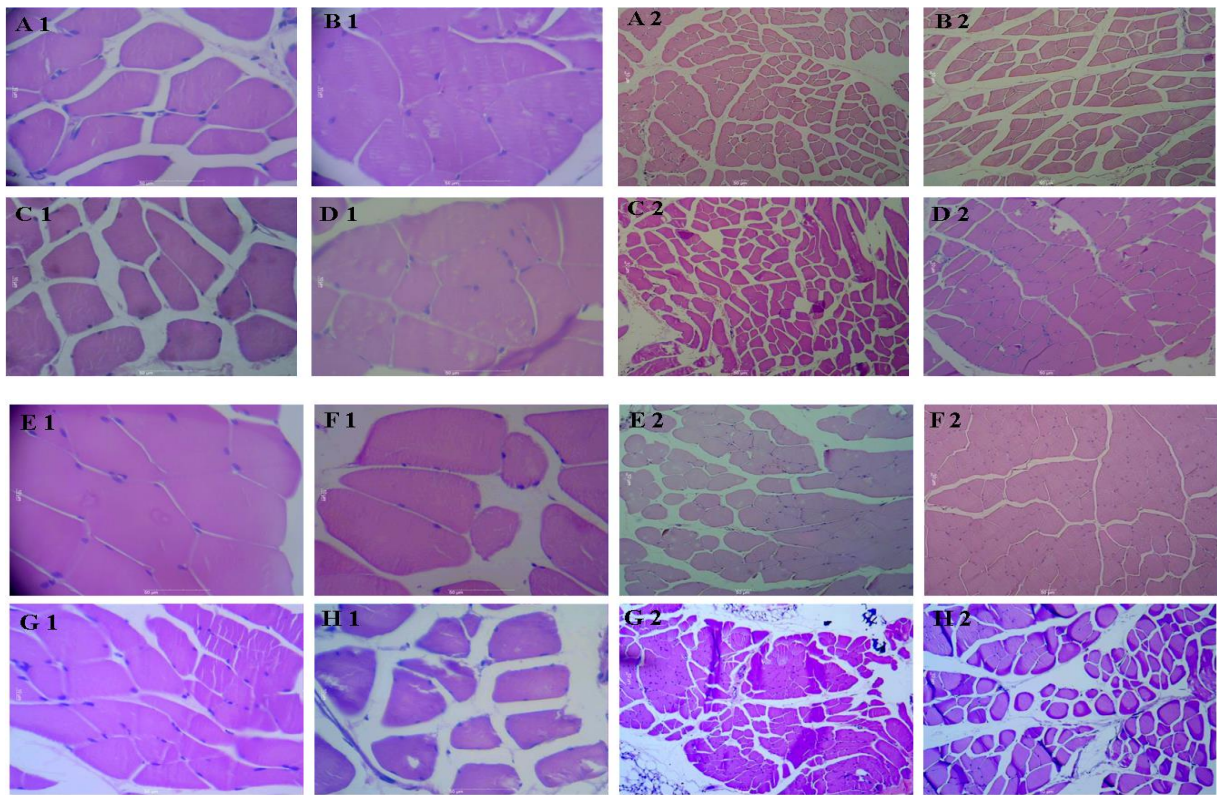


Figura 20. Fotomicrografias demonstrativas da área de secção transversal do músculo intercostal, com aumento de 400x (A1 - H1), e fibras musculares intercostais, com aumento de 100x (A2 - H2), dos diferentes grupos experimentais. Material processado histologicamente, corado com HE, observados no microscópio de luz. (A) PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; (B) SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; (C) PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; (D) SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; (E) PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; (F) SH-TIAIad Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; (G) PA-s. Grupo sedentário com DP, (H) SH-s. Grupo sedentário sham.

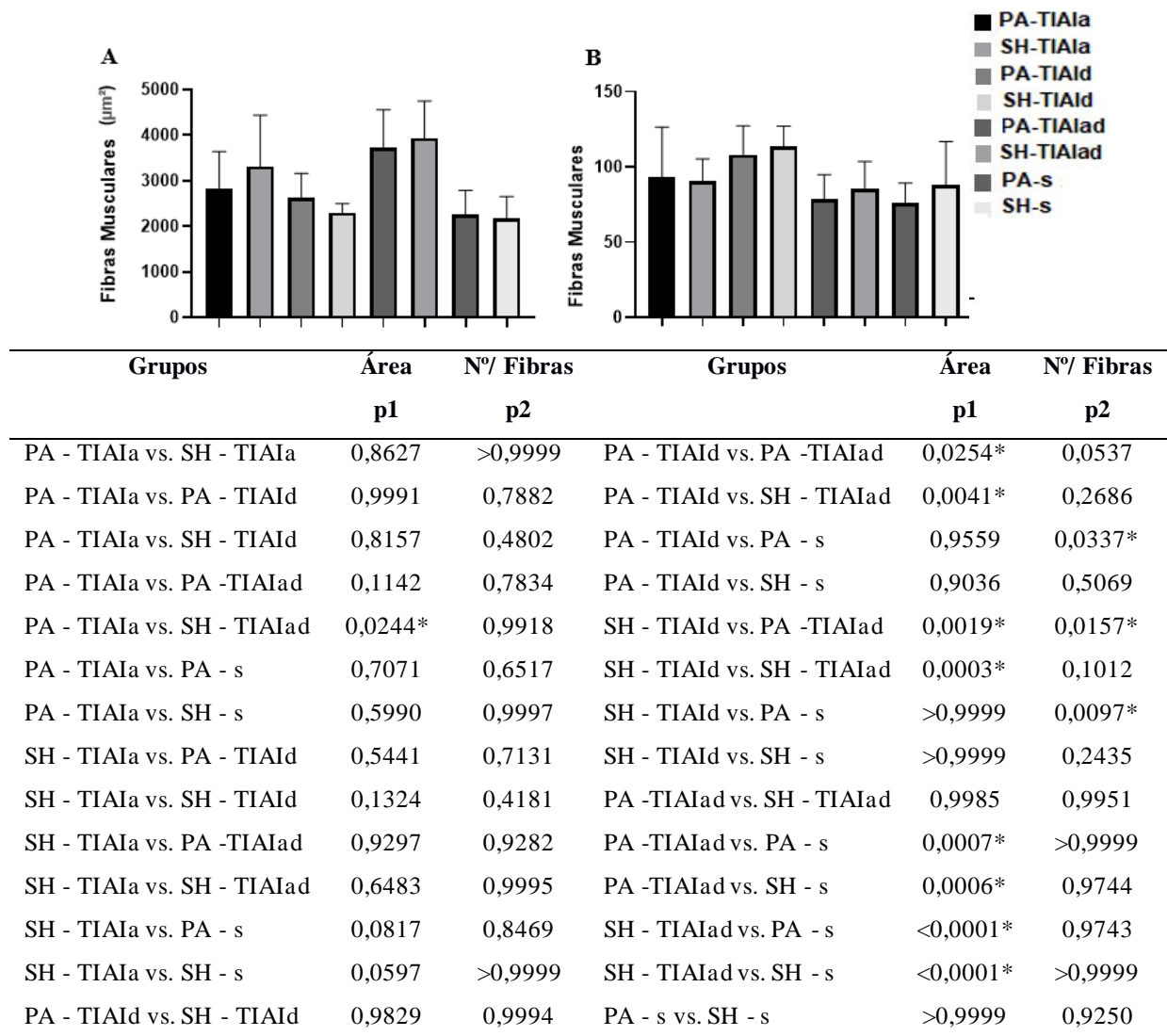


Figura 21. Análise morfológica da área de secção transversal do músculo intercostal (A) e quantificação do número de fibras musculares (B), dos diferentes grupos, utilizando software Image J-Pro Plus. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham. p1: nível de significância obtido na análise a área; p2: nível de significância obtido na análise de número de fibras; * Diferença significativa entre os grupos.

O músculo reto abdominal foi avaliado quanto a área de secção transversal, onde foi evidenciado que os grupos TIAIa (PA 4982±726; SH 3935±779), TIAId (PA 4860±673; SH 4026±861), TIAIad (PA 4859±942; SH 5322±1159) apresentaram valores médios de áreas maiores que os grupos sedentários (PA 2679±158; SH 2408±457), como evidenciado na figura 23 A.

Quanto ao número de fibras do m. reto abdominal não foi evidenciada diferenças significativas entre os grupos (Figura 23 B), TIAIa (PA $64,5\pm 16$; SH $68,4\pm 20$), TIAId (PA $69,8\pm 19$; SH $67,6\pm 10$), TIAIad (PA $55,9\pm 10$; SH $56,3\pm 13$) e sedentários (PA $63,7\pm 8$; SH $61,3\pm 10$).

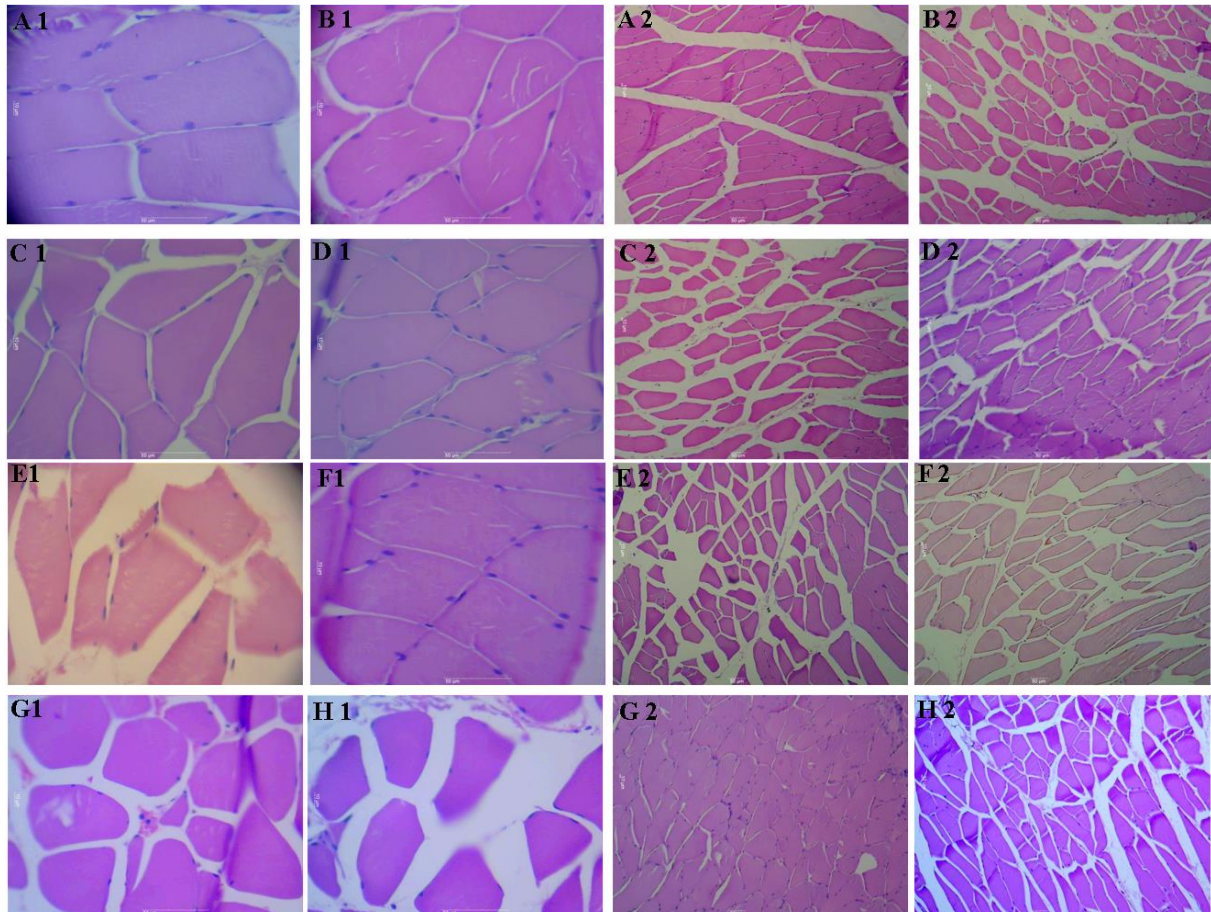
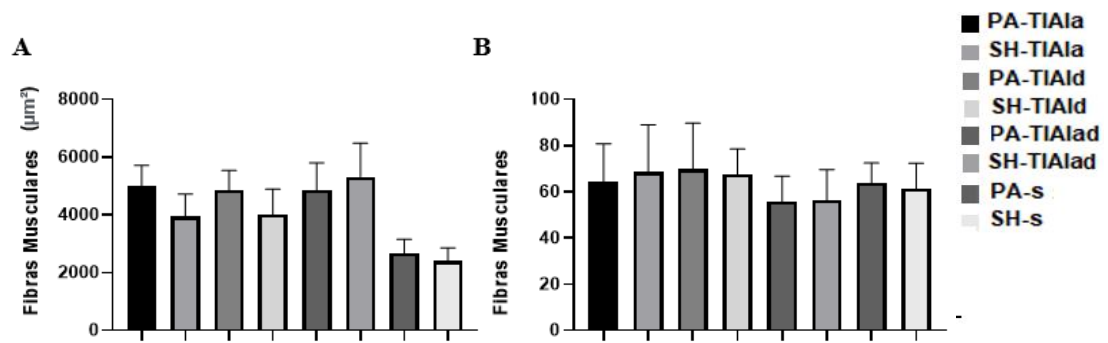


Figura 22. Fotomicrografias demonstrativas da área de secção transversal do músculo reto abdominal, com aumento de 400x (A1 - H1), e fibras musculares do reto abdominal, com aumento de 100x (A2 - H2), dos diferentes grupos experimentais. Material processado histologicamente, corado com HE, observados no microscópio de luz. (A) PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; (B) SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; (C) PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; (D) SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; (E) PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; (F) SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia, (G) PA-s. Grupo sedentário com DP, (H) SH-s. Grupo sedentário sham.



Grupos	Área		Grupos	Área	
	p1	p2		p1	p2
PA - TIAIa vs. SH - TIAIa	0,1811	0,9994	PA - TIAId vs. PA -TIAIad	>0,9999	0,4108
PA - TIAIa vs. PA - TIAId	>0,9999	0,9931	PA - TIAId vs. SH - TIAIad	0,9131	0,4488
PA - TIAIa vs. SH - TIAId	0,2382	0,9998	PA - TIAId vs. PA - s	<0,0001*	0,9845
PA - TIAIa vs. PA -TIAIad	>0,9999	0,8897	PA - TIAId vs. SH - s	<0,0001*	0,9219
PA - TIAIa vs. SH - TIAIad	0,9830	0,9118	SH - TIAId vs. PA -TIAIad	0,3756	0,6710
PA - TIAIa vs. PA - s	<0,0001*	>0,9999	SH - TIAId vs. SH - TIAIad	0,0247	0,7082
PA - TIAIa vs. SH - s	<0,0001*	0,9998	SH - TIAId vs. PA - s	0,0214	0,9993
SH - TIAIa vs. PA - TIAId	0,3189	>0,9999	SH - TIAId vs. SH - s	0,0037	0,9875
SH - TIAIa vs. SH - TIAId	>0,9999	>0,9999	PA -TIAIad vs. SH - TIAIad	0,9002	>0,9999
SH - TIAIa vs. PA -TIAIad	0,2928	0,6391	PA -TIAIad vs. PA - s	<0,0001*	0,9299
SH - TIAIa vs. SH - TIAIad	0,0184*	0,6758	PA -TIAIad vs. SH - s	<0,0001*	0,9922
SH - TIAIa vs. PA - s	0,0551	0,9980	SH - TIAIad vs. PA - s	<0,0001*	0,9461
SH - TIAIa vs. SH - s	0,0113*	0,9794	SH - TIAIad vs. SH - s	<0,0001*	0,9951
PA - TIAId vs. SH - TIAId	0,4054	>0,9999	PA - s vs. SH - s	0,9969	>0,9999

Figura 23. Análise morfométrica da área de secção transversal do músculo reto abdominal (A) e quantificação do número de fibras musculares (B), dos diferentes grupos, utilizando software Image J-Pro Plus. PA-TIAIa. Grupo treinado antes da indução da DP; SH-TIAIa. Grupo treinado antes da falsa cirurgia; PA-TIAId. Grupo treinado depois da indução da DP; SH-TIAId. Grupo treinado depois da falsa cirurgia; PA-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da cirurgia de indução da DP; SH-TIAIad. Grupo treinado antes e depois da falsa cirurgia; PA-s. Grupo sedentário com DP; SH-s. Grupo sedentário sham. p1: nível de significância obtido na análise a área; p2: nível de significância obtido na análise de número de fibras; *Diferença significativa entre os grupos.

6. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que o TIAI promoveu hipertrofia miocárdica e dos músculos respiratórios diafragma, intercostal e reto abdominal, de maneira semelhante em ratos PA e SH. E que o exercício quando realizado antes e após PA melhora o desempenho funcional das patas traseiras, mas com poucos benefícios para as patas dianteiras.

O presente estudo constatou a morte de neurônios na substância negra mesencefálica utilizando o modelo de lesão eletrolítica, o que comprova a indução da DP. A lesão eletrolítica, apesar de diferir da 6-OHDA, assemelha-se ao utilizar coordenadas estereotáticas para indução. Segundo Gomes e Bel (2003), ambos os modelos têm em comum a destruição de neurônios dopaminérgicos na substância negra e na via nigroestriatal (caudado e putâmen), comprovado por análise imunocitoquímica e histoquímica com neurônios positivos para NOS e NADPH-d, respectivamente.

Neste estudo, os animais não apresentaram perda de peso corporal antes e após a cirurgia, o que demonstra que os cuidados realizados pós cirurgia foram fundamentais no controle de peso. Resultados semelhantes foram encontrados em alguns estudos que realizaram neurocirurgia, como o de indução de isquemia (DAMÁZIO *et al.*, 2014) e de indução da DP (LOUREIRO *et al.*, 2013). Em contrapartida, Wang *et al.* (2013) descrevem resultados diferentes sobre o peso corporal antes e após cirurgia, com perda de 10% do peso corporal no grupo PA e 3% no grupo SH, mas resultados semelhantes quanto ao ganho de peso durante o treinamento intenso. É importante destacar que procedimentos neurocirúrgicos em ratos necessitam de cuidados especiais pós cirurgia, os animais podem manifestar processos álgicos e inflamatórios que culminam em perda de peso, alterações comportamentais e morte. Dessa forma, estratégias de monitoramento das gaiolas e administração de anti-inflamatórios são incentivados, além do uso de indicadores como o peso corporal que auxiliam na identificação de dor e angústia (ROUGHAN e FLECKNELL, 2001; RIEDESEL *et al.*, 2021).

Nos últimos 10 anos, pesquisadores da DP vêm demonstrando os benefícios da realização de exercício físico na prevenção e/ou reabilitação (LAI *et al.*, 2017). Exercícios de escalada já foram propostos para humanos com PA. De acordo com Langer *et al.* (2021), a escalada combina vários tipos de treinamentos, como força, resistência, equilíbrio, flexibilidade e coordenação, o que possibilita melhor aptidão física, força, flexibilidade, postura e equilíbrio.

O presente estudo utilizou a escalada na forma TIAI do tipo força e constatou resultados positivos no desempenho funcional no teste de barras paralelas em animais PA-TIAIad e SH, melhorando em ambos os grupos a coordenação motora das patas traseiras. No

entanto, o exercício não foi suficiente para a melhora da coordenação das patas dianteiras, observado no teste passo em falso, nos grupos PA (TIAIa, PA-TIAId e PA-s) que apresentaram piora. Os animais dos grupos PA-TIAIad e SH mantiveram a funcionalidade. Estudos sobre a coordenação motora em ratos e humanos com PA revelam deficiência no controle das extremidades, pior destreza e alcance manual e dificuldade na transferência de peso de um lado para o outro (WHISHAW *et al.*, 2002; LEZCANO *et al.*, 2010). Tais informações sugerem necessidade de maior tempo de treinamento nos ratos com PA, para melhora da coordenação das patas dianteiras, como no grupo PA-TIAIad que treinou oito semanas e não demonstrou piora no teste passo em falso, ao mesmo tempo que demonstrou melhorar na coordenação das patas traseiras. O estudo de Damázio *et al.* (2015) demonstrou resultados semelhantes ao submeter ratos com isquemia ao exercício físico, com animais que treinaram por oito semanas apresentaram melhor desempenho nos testes de barra paralela e passo em falso em comparação com animais que treinaram por um menor tempo.

Existem controvérsias quanto à intensidade ideal para treinamento, tanto em humanos quanto em modelos animais (LAMOTTE *et al.*, 2015). Em humanos, está proposto nas diretrizes para indivíduos com DP, a realização de treinamento aeróbico de intensidade moderada (KIM *et al.*, 2019). Mas estudos têm demonstrado que o treinamento muito intenso em esteira com maior duração resulta em maiores efeitos na velocidade da marcha em comparação com outros treinamentos (MEHRHOLZ *et al.*, 2015). Exercícios intensos realizados em esteira (velocidade inicial 10 m/min aumentando para 24 m/min na última semana), durante cinco semanas, resultam em melhora na velocidade da corrida em camundongos com PA em comparação ao grupo controle (TOY *et al.*, 2014).

Como esperado, houve aumento da FC com a realização de TIAI, e a FC de repouso foi maior no grupo PA-s comparado ao SH-s. Sabe-se que durante a realização de exercício físico ocorre um aumento linear da FC com o aumento da intensidade do exercício, evidenciado em humanos, em que o TIAI em esteira (80-85% da FC máx) diminui as alterações motoras na DP comparado a exercícios usuais (sem prescrição da frequência cardíaca máxima) (SCHENKMAN *et al.*, 2018). Entretanto, apesar do aumento na FC com o TIAI não é possível inferir a FC máx para cálculo da intensidade do exercício (85-95% da FC máx), porque estudos que usam essa medida foram realizados em humano e o treinamento com exercícios intensos em ratos promovem redução de lactato sanguíneo e aumento do VO₂ máx (TOTI *et al.*, 2013; LUCAS *et al.*, 2015).

A análise macroscópica do coração evidenciou hipertrofia miocárdica com efeito do TIAIad, mas a histológica não demonstrou aumento do número de cardiomiócitos. Ainda que

não demonstradas diferenças no peso cardíaco e peso relativo, foram encontradas diferenças macroscópicas importantes como o menor diâmetro do VE nos grupos PA-TIAIa, TIAId e TIAIad e maior espessura do VE, em PA-TIAIad e SH-TIAIad, quando comparados aos PA e SH sedentários. Resultados semelhantes foram apresentados por Vasconcelos *et al.* (2021) onde foi realizado TIAI em escada vertical em ratos após isquemia cerebral. Tal desfecho indica que a sobrecarga intensa utilizada no treinamento produz hipertrofia concêntrica e pode favorecer de maneira semelhante animais com ou sem PA, visto que há evidências que o aumento da massa muscular miocárdica promove maior débito cardíaco e diminuição da FC de repouso e da pressão arterial (MELO *et al.*, 2011).

É sabido que pessoas com DP podem apresentar alterações cardíacas, maior remodelação concêntrica do miocárdio associado a pior função diastólica, maior chance de desenvolver insuficiência cardíaca com fração de ejeção inicialmente preservada (FLORES *et al.*, 2018). É preocupante que a alteração estrutural do coração aumente a chance de arritmias e de morte inesperada (NISHIDA *et al.*, 2017). No presente estudo não foi encontrado hipertrofia miocárdica no animal PA-s, pois o tempo da doença pode não ter sido suficiente para desenvolvimento da disfunção cardíaca e não foram analisadas outras funções dinâmicas como a mensuração da fração de ejeção, volume sistólico e diastólico. Dessa forma, o compilado de dados demonstra que o efeito do TIAI no coração do Parkinsoniano precisa ser mais bem estudado, o esclarecimento dos benefícios e segurança são importantes para recomendação.

O treinamento com peso é considerado um dos principais tipos de exercício para promover aumento da massa magra. De modo que, o aumento da tensão mecânica provoca injúria e dano muscular, ativam células satélites, podendo ocorrer aumento da área de secção transversa da fibra e/ou adição de novos núcleos (CAHUE *et al.*, 2020). Polla *et al.* (2004) relatam que a hipertrofia promovida pelo exercício acontece de maneira diferente em músculos respiratórios e periféricos, e que treinamento de resistência com sessões longas de contração submáximas não são suficientes para aumentar a massa muscular, enquanto exercícios de força com sessões curtas de contração máxima causam aumento da massa muscular.

O presente estudo foi o primeiro a verificar hipertrofia dos músculos respiratórios com o TIAI na DP, mostrando aumento da área de secção transversa dos músculos diafragma, intercostal e reto abdominal em todos os grupos treinados, com poucas diferenças na quantidade de fibras musculares (diafragma e intercostal) e nenhuma no reto abdominal. Demonstramos também que a hipertrofia acontece da mesma forma em ratos PA e SH, mostrando que a doença de PA pode não influenciar no aumento da massa com o exercício.

Apenas o estudo de Bowen *et al.* (2017) exibiu as repercussões do TIAI na musculatura respiratória, no entanto, estudaram ratos obesos com insuficiência cardíaca e não encontraram diferenças significativas na área de secção transversa e no número de fibras musculares ao comparar sedentários, sob TIAI (90% do VO₂ pico) e treinamento de intensidade moderada (60% do VO₂ pico), realizando exercícios na esteira com 25° de inclinação durante oito semanas. Pesquisas comumente utilizam carga resistiva inspiratória para treinamento dos músculos respiratórios. Em humanos, há aumento da área de secção transversa e da proporção de fibras musculares (%) do mm. intercostais após biópsia (SARMIENTO *et al.*, 2002). Em ratos, Bisschop *et al.* (1997) evidenciaram hipertrofia do diafragma com aumento da área da área de secção transversa.

Vários estudos atestam que o TIAI favorece a hipertrofia de músculos periféricos, mas faltam evidências em músculos respiratórios (TOTI *et al.*, 2013; CAHUE *et al.*, 2020). A fraqueza muscular é comum com a progressão da DP, o acometimento dos músculos inspiratórios (diafragma e intercostais) exacerba os sintomas respiratórios e podem causar complicações pulmonares restritivas, a fraqueza expiratória (reto abdominal) diminui a efetividade da tosse e pode provocar disfagia e pneumonia aspirativa (SANTOS *et al.*, 2019). Pensando nisso, o fortalecimento dos músculos respiratórios pode ser uma boa estratégia para minimizar as complicações pulmonares futuras na DP (RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

Confrontando os tipos de treinamento é perceptível a importância de estudos que comparem o treinamento respiratório convencional, TIAI e outras modalidades de treinamento na hipertrofia da musculatura respiratória em modelos animais e humanos com PA. Embora mais evidências sejam necessárias, a comprovação de que o TIAI promove hipertrofia muscular miocárdica e respiratória, além de melhor desempenho funcional, traz implicações clínicas importantes para o tratamento da DP, tornando este, um estudo relevante. Assim, os resultados encontrados sugerem que o TIAI pode ser uma boa estratégia terapêutica para fortalecimento dos músculos respiratórios a longo prazo para reduzir ou prevenir complicações pulmonares.

7.CONCLUSÃO

O protocolo de TIAI realizado mostrou efeitos na funcionalidade e morfologia cardiorrespiratória a benefício dos animais com doença de Parkinson. As alterações no tecido muscular cardíaco e respiratório aconteceram de forma semelhante em ratos com Parkinson e Sham, mostrando que a doença não interfere no ganho de massa muscular quando executado o mesmo protocolo de treinamento.

Os testes de avaliação do desempenho funcional mostraram que um maior tempo de exercício beneficiou os animais com doença de Parkinson. O grupo de animais que realizaram treinamento antes e depois da indução do Parkinson apresentaram melhora da coordenação das patas posteriores, sem modificações na coordenação das patas anteriores.

Os exercícios causaram alterações macroscópicas e histológicas do coração, observando hipertrofia miocárdica com redução do diâmetro e aumento da espessura do ventrículo esquerdo, sem alteração da quantidade de cardiomiócitos e peso relativo do coração.

Por fim, os músculos respiratórios estudados apresentaram hipertrofia muscular com o TIAI mas não apresentaram hiperplasia em todos os grupos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALANSARE A et al. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on heart rate variability in physically inactive adults. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. v.15, n.7, p.1-10. Julho. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018242/>. Acesso em: 26 de maio. 2022.
- ANGELIS KD, SANTOS ASB, IRIGOYEN MC. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Rev. da Soc. de Cardio. do Rio Grande do Sul**. v.13, n.3, p.1-7. Dezembro. 2004. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo02.pdf>. Acesso em: 22 de dezembro. 2022.
- ARTEN TLS, HAMDAN AC. Executive Functions in Parkinson's disease with and without Deep Brain Stimulation (DBS). A systematic review. **Dement. Neuropsychol**. v. 14, n.3, p. 178-185. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/vLxfvyPDpj9vPznBKGvVrRpD/?lang=en>. Acesso em: 5 outubro. 2020.
- ASSIS E. **Manual de boas práticas em patologia**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2020. Disponível em: <https://www.sbp.org.br/publicacoes/>. Acesso em: 12 de janeiro. 2022.
- AXELERAD AD et al. Respiratory dysfunctions in Parkinson's disease patients. **Brain Sci**. v. 11, n.5, p. 1-11. Maio. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064360/#:~:text=Patients%20with%20Parkinson's%20disease%20frequently,that%20Parkinson's%20disease%20patients%20experience>. Acesso em: 01 de dezembro. 2021.
- BERRIOS GE. Introdução à “Paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). **Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.** São Paulo. v. 19, n.1, p. 114-121. Março. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rllpf/a/SRjHbC8KByBMWfKTK3YQnLH/?lang=pt>. Acesso em: 10 de julho. 2021.
- BISSCHOP A. Intermittent inspiratory muscle training induces fiber hypertrophy in rat diaphragm. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**. v. 155, n.5, p. 1583-1589. Maio. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9154861/>. Acesso em: 01 de fevereiro. 2022.
- BODINE E BAEHR et al. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 andMAFbx/atrogen-1. **Am J Physiol. Endocrin. Metab**. v.6, n.307, p. 469-84. Setembro. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166716/>. Acesso em: 9 de novembro. 2020
- BOWEN S et al. Exercise training reveals inflexibility of the diaphragm in an animal model of patients with obesity-driven heart failure with a preserved ejection fraction. **J. Am. Heart Association**. v.6, n.10, p. 1-16. Outubro. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066440/>. Acesso em: 03 de março. 2022.
- CAHUE F et al. Mecanismos intracelulares da hipertrofia muscular: por que o músculo aumenta de tamanho quando realizamos exercícios com pesos? Uma revisão de literatura. **J. Investigação Médica**. v.1, n.1, p.14-25. 2020. Disponível em: <https://revistas.ponteditora.org/index.php/jim/article/view/208>. Acesso em: 10 de junho. 2022.
- CÂNDIDO BA. et al. Análise da eficácia de dois protocolos de treinamento físico no desempenho motor de ratos. **Rev. da Biologia**. São João Del Rei. v. 1 n.17, p 6-12. Agosto. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Vinicius_Cota/publication/320024937_Analysis_of_the_efficacy_of_two_phys-

ical_training_protocols_in_the_motor_performance_of_rats/links/59c9847caca272bb0503d6af/Analysis-of-the-efficacy-of-two-physical-training-protocols-in-the-motor-performance-of-rats.pdf. Acesso em: 11 de novembro.2020.

CASSILHAS RC et al. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. **Motriz**. Rio Claro, v.19, n.1, p.178-184. Março. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1980-65742013000100018. Acesso em: 7 de novembro. 2020.

CHIA SJ, TAN EK, CHAO YX . Historical perspective: models of Parkinson's disease Shyh Jenn. **Int. J. Mol. Sci.** v.21, n.7, p. 1-14. Abril. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177377/>. Acesso em: 10 de outubro. 2021.

COMPAGNONI GM et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Mol. Neurobiol.** v. 57, n.7, p. 2959-2980. Julho. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445085/>. Acesso em: 16 de setembro. 2021.

CONCEIÇÃO LR, MOURA LP, PAULI JR. Benefícios do exercício físico nos distúrbios da doença de Parkinson induzidos em modelos animais. **Motriz: Rev. Educ. Fis.** Rio Claro. v. 25, n. 3, p. 69-86. Outubro. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?Pid=S198065742019000300306&script=sci_arttext#:~:text=It%20was%20concluded%20that%20physical,and%20proteins%20related%20to%20neuronal. Acesso em: 9 de novembro. 2020.

CROZIER J et al. High-intensity interval training after stroke: an opportunity to promote functional recovery, cardiovascular health, and neuroplasticity. **Neurorehabil. Neural Repair.** Canadá. v. 6, n. 32, p. 543-556. Junho. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676956/>. Acesso em: 11 de novembro. 2020.

DAMÁZIO LCM et al. Effect of exercise prior or after ischemia on the density of neurons and astrocytes in the brain of rats. **American J. Neuroscience.** Viçosa. v. 2, n. 5, p. 18-25. Outubro. 2014. Disponível em: <https://thescpub.com/abstract/10.3844/amjnsp.2014.18.25>. Acesso em: 15 de dezembro. 2020.

DAMÁZIO LCM et al. Exercício físico promove neuroproteção estrutural e funcional em ratos com isquemia cerebral. **Rev. Neurocienc.** v.23, n.4, p.581-588. Outubro. 2015. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/7978>. Acesso em: 05 de novembro. 2020.

DAMIANI APL et al. Protocolos de treinamento de força promovem aumento da força sem alterações morfológicas. **Rev. Bras. Med. Esporte.** São Paulo. v. 26, n. 3, p. 253-257. Junho. 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S151786922020000300253#:~:text=The%20findings%20show%20that%20resistance,without%20changes%20in%20lean%20mass. Acesso em: 28 de outubro. 2020.

DAMY SB et al. Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 56, n.1, p.103-111. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/7Lh5td5yTw3S5TzBQnyxTqt/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 de novembro. 2020.

DIBBLE LE et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. **Mov. Disord.** v. 21, n. 9, p. 1444-52. Setembro. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773643/>. Acesso em: 20 de dezembro. 2021.

DING Y et al. Impaired motor activity and motor learning function in rat with middle cerebral artery occlusion. **Behav. Brain Research.** v. 132, n. 1, p. 29-36. Abril. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11853855/>. Acesso em: 20 de novembro.2022.

FERNANDES B et al. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training in individuals with Parkinson's disease: hemodynamic and functional adaptation. **J. Phys. Act. Health.** v. 17, n. 1, p. 85-91. Janeiro. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810064/>. Acesso em: 10 de junho. 2022.

FLORÊNCIO RB et al. Chest wall volume and asynchrony in stroke and Parkinson's disease subjects: A casecontrol study. **PLoS One.** v. 14, n. 5, p. 1-14. Maio. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095580/>. Acesso em: 15 de novembro. 2021.

FLORES, JP et al. Structural and functional alterations of the heart in Parkinson's disease. **Neurol. Res.** v. 40, n.1, p. 53-61. Janeiro. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057715/>. Acesso em: 26 de abril. 2021.

GOMES MZ, DEL BEA. Effects of electrolytic and 6-hydroxydopamine lesions of rat nigrostriatal pathway on nitric oxide synthase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase. **Brain Res. Bulletin.** v. 62, p. 107-115. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638384/>. Acesso em: 1 de outubro. 2020.

HILARIO LSM, HILARIO WF. Descrição da patologia, etiologia e das estratégias farmacológicas e não farmacológicas da Doença de Parkinson. **PECIBES,** v. 7 , n. 2, p. 45-63. 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/14840>. Acesso em: 29 de julho. 2021.

HORNBERGER TA, FARRAR RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Can J. Appl. Physiol.** Chicago, v. 29, n. 1, p. 16-31. Fevereiro. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001801/#:~:text=Over%20the%20course%20of%208,%2C%20p%3C%2F%3D%200.001>. Acesso em: 24 de novembro. 2020.

JARRAH MA et al. Endurance exercise promotes cardiorespiratory rehabilitation without neurorestoration in the chronic mouse model of parkinsonism with severe neurodegeneration. **Neuroscience.** v. 149, n. 1, p. 28-37. Outubro. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869432/>. Acesso em: 07 de janeiro. 2022.

JUNIOR SAF et al. Correlation between neuroanatomical and functional respiratory changes observed in an experimental model of Parkinson's disease. **Exp. Physiol.** v. 103, n. 10, p. 1377-89. Agosto. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070746/#:~:text=The%20functional%20data%20showed%20changes,respiratory%20problems%20observed%20in%20PD>. Acesso em: 20 de novembro. 2021.

KAUR R, MEHAN S, SINGH S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. **Neurol. Sci.** v. 40, n. 1, p. 13-23. Abril. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267336/>. Acesso em: 28 de agosto. 2021.

- KIM Y et al. Exercise training guidelines for multiple sclerosis, stroke, and Parkinson's disease: rapid review and synthesis. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.** v. 98, n. 7, p. 613–621. Julho. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844920/>. Acesso em: 16 de abril. 2021.
- LAI B et al. Current trends in exercise Intervention Research, Technology, and Behavioral Change Strategies for People With Disabilities: A Scoping Review. **Am. J. Phys. Med. Rehabil.** v.96, n.10, p.748-761. Outubro. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398967/>. Acesso em 06 de junho. 2022.
- LAMOTTE G et al. Effects of Endurance Exercise Training on The Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease: **A. Review. J. Parkinson Doença.** v.5, n.1, p.24-41. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374272/>. Acesso em 08 de junho. 2022.
- LANGER A et al. A randomised controlled trial on effectiveness and feasibility of sport climbing in Parkinson's disease. **NPJ. Parkinsons. Dis.** v.7, n.49, p. 1-9. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Win10/Desktop/langer%202021.pdf>. Acesso em 04 de junho. 2022.
- LEVENEZIANA P et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. **Eur. Respir. J.** v.53, n. 6, p. 1-34, Junho. 2019. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/53/6/1801214.long>. Acesso em 16 de abril. 2021.
- LEZCANO LB et al. Aplicación Del Test de La Barra Transversal Modificado para evaluar ratas hemiparkinsonizadas. **Acta. Biol. Colomb.** v. 15, n.2, p.1-10. 2010. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2010000200013. Acesso em: 10 de setembro. 2020.
- LÓPEZ CLM, PACHECO OB, VINCOS GB, CLEVES SCC. Enfermedad de Parkinson y covid-19: una pandemia en medio de otra. **Acta. Neurol. Colomb.** Bogotá, vol.36, suppl.1, p.39-46. 2020. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S01207482020000500039&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em 2 de outubro. 2020
- LOUREIRO APC et al. Análise histomorfométrica do músculo sóleo de ratos submetidos ao modelo animal de parkinsonismo induzido pelo MPTP. **Fisioter. Mov.** Curitiba, v. 26, n. 2, p. 395-402. Junho. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fm/a/zbQVgL5L46yRPVSpYB5M57t/?lang=pt>. Acesso em 01 de junho. 2022.
- LUCAS SJE, COTTE JD, BRASSARD P, BAILEY DM. High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: Curiosity, cause, and consequence. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** v.6, n. 35, p 902-11. Junho. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833341/>. Acesso em: 10 de novembro. 2020.
- MACHADO J et al. Vias de sinalização intracelular na atrofia muscular e no treinamento resistido. **Fisioter. Mov.** Curitiba, v. 22, n. 3, p. 383-393, jul./set. 2009. Disponível em: <https://pucpr.emnuvens.com.br/fisio/article/view/19465>. Acesso em 7 de novembro. 2020.
- MANÇO JC. Fisiologia e fisiopatologia respiratórias. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v.31, p. 177-190. Junho. 1998. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7650>. Acesso em 20 de novembro. 2021.

- MARÍM, D et al. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Rev. de la Univers. Ind. de Sant. Salud.** v.50, n.1, p. 79-92. Março. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v50n1/0121-0807-suis-50-01-00079.pdf>. Acesso em 01 de maio.2021.
- MEHRHOLZ J et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. **Coch. Datab. Syst. Ver.** v.22, n.8, p.1-59. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297797/>. Acesso em 10 de junho de 2022.
- MELO SFS. Exercício de força ativa a via AKT/mTor pelo receptor de angiotensina II tipo I no músculo cardíaco de ratos. **Rev. bras. Educ. Fís. Esporte.** São Paulo, v.25, n.3, p.377-85. Setembro. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbefe/a/YqyzSDVJ7v44Zf7jgjDG3jS/?lang=pt>. Acesso em 26 de maio. 2022.
- MELO RTR et al. Analysis of motor performance and histomorphometry of skeletal muscles of rats exercised after cerebral ischemia. **Int. J. Neurociências.** v. 12, n.4, p.1-10. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207454.2020.1825416?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em 05 de fevereiro.2020.
- MEREDITH GE, KANG UJ. Behavioral models of Parkinson's disease in rodents: A new look at an old problem. **Desord. de Mov.** v.21, n.10, p.1595-606. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830310/>. Acesso em 23 de novembro. 2021.
- MONTEIRO R et al. Avaliação das mudanças morfológicas cardíacas secundárias ao enfisema pulmonar: estudo experimental em ratos. **Rev. Bras. Cirur. Cardiov.** v.19, n.4, p. 341-347. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/Qk5WWdVvJ7Px3Q6Nwbsppjs/?lang=pt>. Acesso em 08 de novembro. 2020.
- MORENO SMJ, Millán PA, Hena OFB. Introduction, epidemiology and diagnosis of Parkinson's disease. **Acta Neurol. Colomb.** v.35, n.3, p. 2-10. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v35s1/0120-8748-anco-35-s1-2.pdf>. Acesso em 22 de julho. 2021.
- NISHIDA N, YOSHIDA K, HATA Y. Sudden unexpected death in early Parkinson's disease: neurogenic or cardiac death? **Cardiov. Pathology.** v.30, n., p.19-22. Junho. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666147/>. Acesso em: 10 de junho.2022.
- PALMA JA, KAUFMANN H. Autonomic disorders predicting Parkinson disease. **Parkinsonism Relat. Disord.** v.1, n.1, p. 1-11. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262198/>. Acesso em 04 de janeiro. 2022.
- PANDIS MF et al. Modification of respiratory function parameters in patients with severe Parkinson's. **Neurol. Sci.** v.2, p.69-70. Setembro. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12548348/>. Acesso em 13 de dezembro. 2021.
- PEIXINHO-PENA LF et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. **Epilepsy & Behavior.** v.25, n.3, p.323-328. Novembro. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103304/#:~:text=Our%20study%20demonstrated%20that%20a,been%20demonstrated%20in%20animal%20studies>. Acesso em 26 de novembro. 2020.
- POLLA B et al. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. **Tórax.** v.59, n.9, p.:808-17. Setembro. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333861/>. Acesso em 02 de março.2022.

- PONDÉ PDS et al. Respostas crônicas do treinamento físico e de imagética na doença de parkinson. São Paul. **Rev. Bras. Med. Esporte.** v.25 n.6. Novembro. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922019000600503. Acesso em: 22 de outubro. 2020.
- PRASAD M, HUNG SY. Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. **Antioxidants (Basel).** v.9, n.10, p.1-51. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081318/>. Acesso em 10 de dezembro. 2021.
- PRESTON G, DAWSON V, DAWSON TM. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease. **Neurod. mol.** v.15, p. 1-18. 2020. Disponível em: <https://moleculareurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-020-00367-7>. Acesso em 05 de outubro. 2021.
- QUINDRY JC et al. Benefits and Risks of High-Intensity Interval Training in Patients With Coronary Artery Disease. **Am. J. Cardiol.** v.123, n.8, p.1370-1377. Abril. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732854/>. Acesso em 18 de abril. 2021.
- WHISHAW I et al. 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.** v.133, n.2, p. 165-176. Julho. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016643280100479X?via%3Dihub>. Acesso em 06 de junho. 2022.
- RABIEI Z, SOLATI K, AMINI-KHOEI H. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. **Pharm. biology.** v.57, n. 1, p.355–362. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141426/>. Acesso em 26 de agosto. 2021.
- RIEDEL AK et al. Severity Assessment of Complex and Repeated Intracranial Surgery in Rats. **Eur. Surg. Res.** Novembro. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731861/>. Acesso 28 de maio. 2022.
- RODRÍGUEZ MA et al. Should respiratory muscle training be part of the treatment of Parkinson's disease? A systematic review of randomized controlled trials. **Clin. Rehabil.** v.34, n.4, p.429-437. Abril. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875689/>. Acesso em 07 de junho. 2022.
- ROUGHAN JV, FLECKNELL PA. Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. **Pain.** v.90, n.1-2, p. 65-75. Fevereiro. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166971/>. Acesso em 28 de maio. 2022.
- SANTOS M, MATSUDO VKR. Atividade física e uso de medicamentos. **Diagn. Tratamento.** v. 23, n. 4, p.152-9. 2018. Disponível em: https://www.apm.org.br/wp-content/uploads/Diagnostico-Tratamento-v23e4_2018.pdf#page=34. Acesso em 05 abril. 2022
- SANTOS RB et al. Força muscular respiratória e função pulmonar nas fases da doença de Parkinson. **J. Bras. Pneumol.** Recife. v.6, n.45, p. 1-6. Setembro. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576908/>. Acesso em 4 de novembro. 2020.

- SARMIENTO AR ET AL. Treinamento muscular inspiratório em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: adaptação estrutural e resultados fisiológicos. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v.166, n.11, p.1491-7. Dezembro. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406842/>. Acesso em 02 de fevereiro. 2022.
- SCHENKMAN M 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.** v.75, n.2, p.219-226. Fevereiro. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228079/>. Acesso em 03 de abril.2022.
- SCORZA FA et al. O uniporter mitocondrial de cálcio: um novo alvo terapêutico para as disfunções cardíacas relacionadas à doença de Parkinson? **Clinics.** São Paulo v.75. Janeiro. 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100100. Acesso em: 25 de outubro. 2020.
- SEO, DY et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. **Eur. J. Physiol.** v. 472, n. 2, p. 155-168. Feb 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016384/>. Acesso em 10 de abril .2021.
- TITOVA, N et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? **J. Neural. Transm.** v. 124, n 8, p. 907–914. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514217/>. Acesso em 02 de maio. 2021.
- TOTI L et al. High-intensity exercise training induces morphological and biochemical changes in skeletal muscles. **Biol, Sport.** v.30, n.4, p.301-309. Dezembro. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944543/>. Acesso em 12 fevereiro. 2022.
- TOY WA et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. **Neurobiol Dis.** v. 63, p. 201–209. Março. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316165/>. Acesso em 29 de maio. 2022.
- TUPPY M et al. Respiratory deficits in a rat model of Parkinson's disease. **Neuroscience.** v.29, n.7, p:194-204. Junho. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838118/>. Acesso em 02 de novembro. 2021.
- VASCONCELOS NN et al. High-intensity physical exercise promotes increased brain injury in rats with cerebral ischemia induced by bilateral common carotid artery occlusion. **Bras. J. of Medical and Biol. Res.** v.30, n.12, p. 1-24. Dezembro. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S105230572100553X>. Acesso em 10 de janeiro. 2022.
- WANG Z et al. Functional reorganization of motor and limbic circuits after exercise training in a rat model of bilateral parkinsonism. **PLoS One.** v.8, n.11, p.1-18. Nov. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278239/>. Acesso em 03 de junho. 2022.



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL - REI / UFSJ

**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO - M.Sc. ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA
CONCESSÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS**

Aos 22 dias do mês de julho do ano de dois mil e vinte e dois, às 14h, pela plataforma RNP (<https://conferenciaweb.rnp.br/webconf/laila-cristina-moreira-damazio>), foi instalada a banca examinadora de dissertação de mestrado da discente **Grazielle Mayra Santos Moreira**. A banca examinadora foi composta pelo professor Dr. Antônio José Natali (UFV), examinador externo, pela professora Dra. Flávia Carmo Horta Pinto (UFSJ), examinadora interna, pela professora Dra. Laila Cristina Moreira Damázio (UFSJ), coorientadora, e pela professora Dra. Liliam Midori Ide, orientadora. A professora Dra. Liliam Midori Ide, Presidente da Banca, fez a abertura dos trabalhos e, após apresentar os membros da banca examinadora e esclarecer a tramitação da defesa, solicitou à candidata que iniciasse a apresentação da dissertação, intitulada “**Análise histomorfométrica do tecido cardiorrespiratório de ratos com doença de Parkinson treinados com exercícios físicos de alta intensidade**”, marcando um tempo de até sessenta minutos para a apresentação. Concluída a exposição, a Profa. Liliam Midori Ide, presidente, passou a palavra ao examinador externo, Prof. Antônio José Natali para arguir a candidata, e, em seguida, à examinadora interna, Profa. Flávia Carmo Horta Pinto, e à co-orientadora, Profa. Laila Cristina Moreira Damázio, para que fizessem o mesmo. Concluídos os trabalhos de apresentação e arguição, o resultado da avaliação da banca foi: APROVADA a defesa COM a necessidade de alterações. A versão final da dissertação, deverá ser entregue ao programa no prazo de 90 (noventa) dias, a contar a partir da data da defesa, contendo as modificações sugeridas pela banca examinadora e constante na folha de correção anexa Resolução Consu N° 062, de 07 de novembro de 2011, modificada pela Resolução CONSU N° 005, de 29 de fevereiro de 2016. A candidata não terá o título senão cumprir as exigências acima descritas.



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL - REI / UFSJ ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO - M.Sc.

A banca examinadora, composta pelo professor Dr. Antônio José Natali (UFV), examinador externo, pela professora Dra. Flávia Carmo Horta Pinto (UFSJ), examinadora interna, pela professora Dra. Laila Cristina Moreira Damázio (UFSJ), co-orientadora, e pela professora Dra. Liliam Midori Ide, orientadora, sugeriu alterações no título para “**Análise histomorfométrica do tecido cardiorrespiratório de ratos com doença de Parkinson treinados com exercício resistido progressivo.**”, alterações nas legendas das figuras e tabelas, melhoria na qualidade das fotomicrografias e revisão ortográfica.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
SISTEMA INTEGRADO DE PATRIMÔNIO,
ADMINISTRAÇÃO E CONTRATOS

FOLHA DE ASSINATURAS

Emitido em 22/07/2022

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 4/2022 - PPGCM (13.43)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 09/08/2022 09:37)

FLAVIA CARMO HORTA PINTO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCNAT (12.12)
Matricula: 1742558

(Assinado digitalmente em 08/08/2022 11:32)

LAILA CRISTINA MOREIRA DAMAZIO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DEMED (12.23)
Matricula: 1811013

(Assinado digitalmente em 08/08/2022 10:59)

LILIAM MIDORI IDE
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCNAT (12.12)
Matricula: 1348432

(Assinado digitalmente em 08/08/2022 11:09)

ANTONIO JOSE NATALI
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 422.377.266-04

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufsj.edu.br/public/documentos/> informando seu número: 4, ano: 2022, tipo: ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO, data de emissão: 08/08/2022 e o código de verificação: c389a78cd8