

## Artigo Original

**Treinamento físico combinado melhora a capacidade funcional em modelo experimental de Doença de Parkinson****Combined exercise training improves functional capacity in an experimental model of Parkinson disease** <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i3.9403>

Hunter Douglas de Souza Lima<sup>1\*</sup> ORCID 0000-0001-8053-7307, Thayna Fabiana Ribeiro<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-1430-7452, Nicolas Da Costa-Santos<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-8753-0105, Fernanda Queiroz de Mello e Silva<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-3716-854X, Oscar Albuquerque de Moraes<sup>2</sup> ORCID 0000-0001-7242-5268, Érico Caperuto<sup>1</sup> ORCID 0000-0001-7766-7506, Kátia Bilhar Scapini<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-4935-3221, Iris Callado Sanches<sup>1</sup> ORCID 0000-0001-6195-4340

## RESUMO

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado pelo comprometimento do sistema motor, que também pode levar a uma diminuição da capacidade funcional. O treinamento físico (TF) é uma estratégia não farmacológica recomendada para melhorar a capacidade funcional em diversas doenças. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento combinado (aeróbio + resistido) na capacidade funcional em um modelo experimental de DP induzido por Paraquat. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 26 ratos Wistar, divididos nos grupos: Controle (C n=6), Paraquat (PAR n=10) e Paraquat treinado (PAR+T n=10). A capacidade funcional foi avaliada na 1ª e 8ª semana. O TF foi realizado em esteira ergométrica e em escada vertical (5 dias/sem; 8 semanas). **Resultados:** Ao final do protocolo, PAR apresentou menor capacidade de corrida quando comparado ao grupo C e ao PAR+T (C: 13,05±0,79; PAR: 9,25±0,64; PAR+T: 14,62±0,30 min). O grupo PAR apresentou menor carga máxima se comparado ao C, sendo que o TF evitou essa perda no grupo PAR+T (C: 1,38±0,03; PAR: 1,10±0,04; PAR+T: 1,39±0,03 % do peso corporal). **Conclusão:** O Paraquat promoveu redução da capacidade funcional, enquanto o protocolo de TF utilizado neste estudo foi capaz de impedir essa redução.

**Palavras-Chave:** Doença de Parkinson; Paraquat; Exercício Físico; Treinamento de Força.

1 Universidade São Judas Tadeu, Brasil.

2 Instituto do Coração – FMUSP, Brasil

## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by impairment of the motor system, which can also lead to a decrease in functional capacity. Physical training (PT) is a recommended non-pharmacological strategy to improve functional capacity in several diseases. **Objective:** To evaluate the effects of combined training (aerobic + resistance) on functional capacity in an experimental model of paraquat-induced PD. **Material and Methods:** Twenty-six Wistar rats were divided into groups: Control (C n=6), PARAQUAT (PAR n=10) and TRAINED PARAQUAT (PAR+T n=10). Functional capacity was at the 1st and 8th week. PT was performed on a treadmill and on a vertical ladder (5 days/week; 8 weeks). **Results:** At the end of the protocol, PAR showed lower running ability compared to group C and PAR+T (C: 13.05±0.79; PAR: 9.25±0.64; PAR+T: 14.62±0.30 minutes). The PAR group presented a lower maximum load compared to C, and the PT avoided this loss in the PAR+T group (C: 1.38±0.03; PAR: 1.10±0.04; PAR+T: 1.39±0.03 % of body weight). **Conclusion:** Paraquat promoted a reduction in functional capacity, while the PT protocol used in this study was able to prevent this reduction.

**Keywords:** Parkinson's Disease; Paraquat; Exercise; Strength training.

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio crônico progressivo complexo, que está diretamente relacionado à idade avançada, com maior prevalência no sexo masculino e em indivíduos com idade superior aos 50 anos, sem diferenças entre grupos étnicos<sup>1</sup>. A probabilidade de um indivíduo ser acometido, cresce de acordo com o avanço da expectativa de vida populacional e, com isso, os casos de DP chegam a atingir cerca de 0,1 % da população mundial e 1 % da população acima de 65 anos<sup>2-4</sup>.

Diferente de outras patologias neurodegenerativas, existem várias condições extrapiramidais (que afeta a área do cérebro responsável pela coordenação dos movimentos) causadoras de um diagnóstico desafiador<sup>5,6</sup>. Dentre eles, sintomas que se confundem aos padrões do processo de senescência, como, o tremor unilateral, que é o primeiro sintoma a ser detectado, podendo estar presente nas extremidades e desaparecendo com uma ação de movimento, seguido pela rigidez do tônus muscular, que pode ser definida como uma resistência que diminui as respostas ao movimento passivo<sup>7,8</sup>, além da bradicinesia, caracterizada pela lentidão e redução da amplitude dos movimentos e/ou dificuldade de iniciar a movimentação<sup>9,10</sup>.

Estudos observacionais demonstraram que até dois anos antes dos sintomas motores, pode ser observado a denervação cardíaca, seguida da desnervação das terminações nervosas que são importantes na regulação da pressão arterial, o sistema barorreflexo<sup>11</sup>. Devido ao redirecionamento inadequado do fluxo sanguíneo, aumenta-se o risco de quedas e lesões e internações graves<sup>12</sup>.

A DP possui caráter multifatorial e pode ser influenciada por fatores genéticos e epigenéticos, tais como: a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, a agregação de proteínas dopaminérgicas, a autofagia prejudicada e a neuroinflamação<sup>13</sup>. Além disso, fatores ambientais, entre eles o excesso de contato com pesticidas utilizados na agricultura, como o Paraquat, também parece estar relacionados ao desenvolvimento da DP<sup>14,15</sup>.

Portanto, estratégias não farmacológicas que possam melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida do portador de DP são cada vez mais buscadas, dentre elas podemos citar, o treinamento físico (TF), que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é capaz de promover benefícios à saúde do indivíduo, sugerindo que 60 minutos semanais de TF são suficientes para reduzir riscos cardiovasculares e demais doenças crônicas, enquanto o inverso (sedentarismo), é associado ao surgimento de doenças como, obesidade, diabetes tipo 2, colesterol alto, fraqueza muscular, hipertensão, osteoporose e osteopenia, depressão, entre outras<sup>16</sup>.

O treinamento aeróbico melhora a função cognitiva, sendo capaz de promover um aumento do volume na massa cinzenta do cérebro, nos córtices pré-frontal e temporal e em demais regiões propensas à deterioração, demonstrando um efeito neuroprotetor<sup>17,18</sup>.

Enquanto o treinamento resistido é capaz de promover adaptações fisiológicas agudas e crônicas, das quais: aumento do consumo máximo de oxigênio, melhora da resposta do metabolismo oxidativo, além de promover melhora na capacidade neuromuscular, aumentando a força e potência da pessoa idosa<sup>19</sup>.

Um programa de exercícios, tanto aeróbio, resistido e ou combinado, quando bem elaborado, pode melhorar o equilíbrio, a força, a marcha, a capacidade cardiorrespiratória e neuromuscular e assim diminuir os riscos de queda, melhorando a autonomia e a capacidade funcional<sup>20</sup>. Nesse sentido, o *American College of Sports Medicine* recomenda fortemente programas de treinamento físico abrangentes, utilizando diferentes tipos de exercícios no intuito de combinar uma série de benefícios que seriam obtidos isoladamente<sup>21</sup>.

Portanto, está claro que o TF pode ser uma estratégia não farmacológica de tratamento ou controle dos sintomas funcionais, desempenhando um papel importante no alívio de sintomas, de sofrimento, além de melhorar a qualidade de vida<sup>22,23</sup>.

A fim de, verificar a influência da prática de atividade física sobre a capacidade funcional, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do TF combinado (aeróbio + resistido) na capacidade funcional em um modelo experimental de DP induzido por Paraquat.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Comitê de ética.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu (CEUA-USJT), sob protocolo de número 035/2018 e liberado de acordo com as normas estabelecidas pela lei nº 11.794, de 08.10.2008. O protocolo foi conduzido de acordo com as recomendações do Guia do Instituto Nacional de Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório da FCF IQ/USP<sup>24</sup>.

### Grupos experimentais

Foram utilizados um total de 26 ratos Wistar, machos, pesando entre 200 e 220g. Eles foram divididos em 3 grupos: controle (C, n=6), Paraquat (PAR, n=10) e Paraquat treinado (PAR+T, n=10). Os animais foram provenientes do Biotério da Universidade São Judas Tadeu (USJT), alojados em gaiolas (4 animais/gaiola) e mantidos em ambiente com temperatura (22° 24°C) e luz controladas, em ciclo de 12:12h claro-escuro (ciclo escuro 6:00am às 18:00 pm) e alimentados com água e ração padrão “*ad libitum*”. Todos os procedimentos experimentais foram realizados durante o ciclo escuro, momento do dia em que os animais estão ativos.

### Indução da Doença de Parkinson

A DP foi induzida por injeção intraperitoneal de Paraquat (hidrato de dicloreto de metil viologênio, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>C<sub>12</sub>N<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, Sigma-Aldrich) 10 mg/kg, diluído em um volume de 0,3 mL de solução salina, 1 dia/semana, durante 8 semanas<sup>25</sup>.

## Teste de esforço máximo e carga máxima

Todos os animais foram adaptados a caminhar em esteira motorizada (10min/dia, 0,3 km/h) e ao ato de escalar (sem peso) por 5 dias, antes de todos os testes máximos. O teste de esforço máximo (TEM) na esteira consistiu em colocar o animal para correr na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo incrementados em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atingisse a exaustão<sup>26</sup>. O teste de carga máxima (TCM) em escada iniciou com 75% do peso corporal do animal colocado na base da cauda. Após um período de descanso de dois minutos, a carga foi aumentada progressivamente em incrementos de 15% do peso corporal a cada subida até a exaustão<sup>24</sup>. A capacidade funcional foi avaliada duas vezes no protocolo: Na 1ª semana, para a prescrição do treinamento combinado e observar o desempenho do animal; e ao final do estudo (8ª semana) para observar o desempenho do animal após o treinamento físico combinado. Os valores de carga máxima obtidos no TCM são apresentados em valores absolutos e em valores normalizados. Os valores normalizados foram calculados da seguinte forma: (carga máxima obtida na última subida/peso corporal) x 100.

## Treinamento físico combinado.

O TF foi realizado por 8 semanas de forma voluntária, sem estimulação elétrica para manter o desempenho, contenção e uso de comida ou água como motivadores. As sessões de treinamento aeróbio e resistido foram realizadas em dias alternados. O treinamento aeróbio foi realizado em esteira ergométrica (Imbramed TK-01, Brazil), com intensidade moderada (40 a 60% da capacidade máxima de corrida) com duração de 1 hora. O treinamento resistido foi realizado em escada adaptada para ratos, com intensidade moderada (semanas 1 e 2: 30-40%; semanas 3 a 5: 40-50%; semanas 7 a 8: 40-60% da carga obtida no TCM). Os animais realizaram 15 subidas por sessão de treino com intervalo de um minuto entre as subidas<sup>27</sup>. Após 4 semanas de protocolo, foi realizado um novo teste máximo somente para recalcular a intensidade de ambos os treinamentos (aeróbio e resistido).

## Estatística

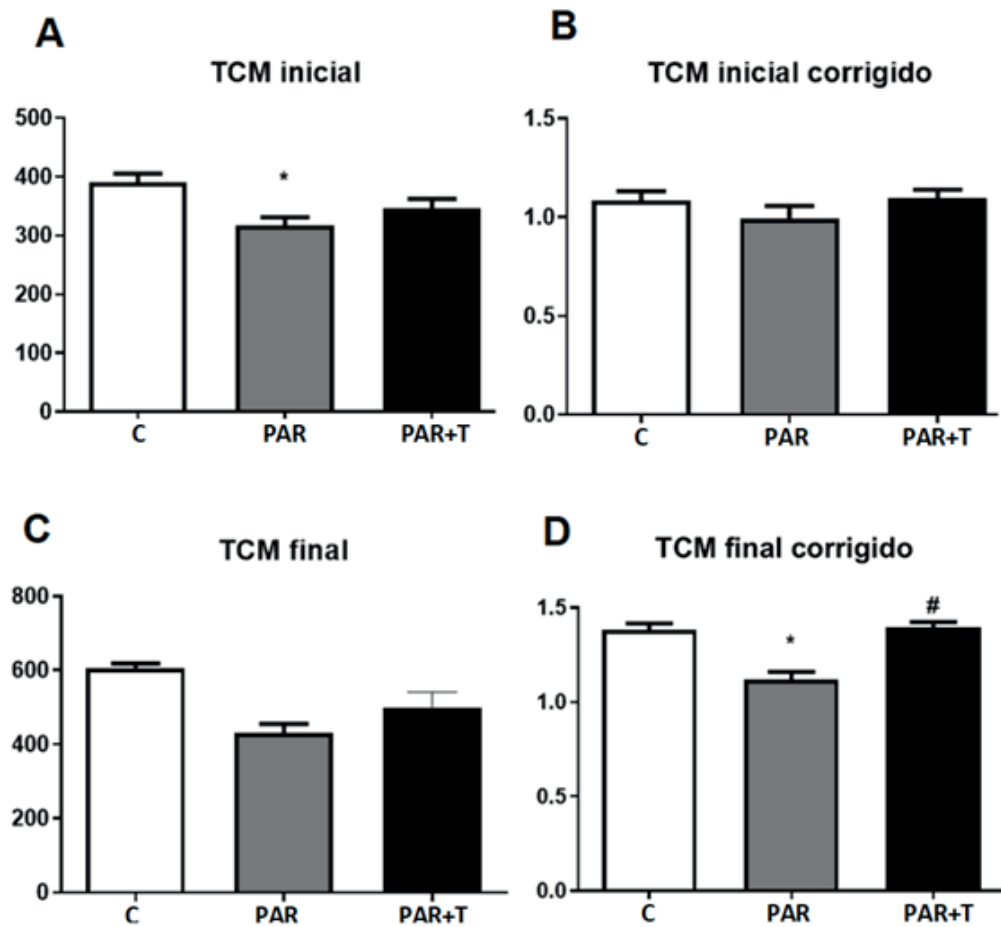
O software GraphPad Prism 8.0.1 foi usado para análise estatística. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média e foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA) one way seguida de post hoc de Tukey. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## RESULTADOS

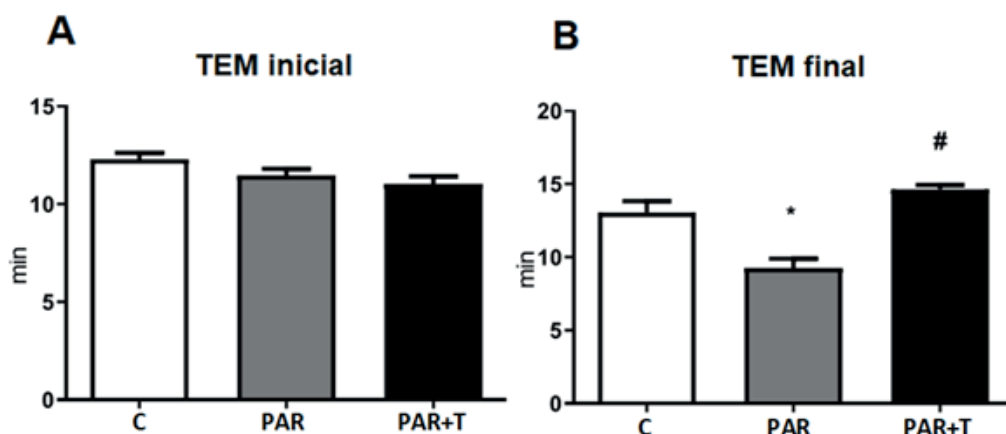
No início do protocolo a capacidade máxima de escalada obtida no TCM inicial em valores absolutos foi menor no grupo PAR em comparação com o C (C:  $390,70 \pm 14,60$ ; PAR:  $317,5 \pm 13,61$ ; PAR+T:  $346,60 \pm 15,52$ g;  $p = 0,009$ ) (Figura 1A). Contudo, observando os valores normalizados, não houve diferença entre os grupos (C:  $1,08 \pm 0,05$ ; PAR:  $0,99 \pm 0,06$ ; PAR+T:  $1,10 \pm 0,4$  % do peso corporal;  $p = 0,327$ ) (Figura 1B). A capacidade máxima de escalada no TCM final em valores absolutos não foi diferente entre os grupos (C:  $606,80 \pm 11,25$ ; PAR:  $431,80 \pm 24,03$ ; PAR+T:  $499,10 \pm 11,62$  g;  $p = <0,0001$ ) (Figura 1C). Em contrapartida, observando os valores normalizados, houve redução na capacidade de escalada no grupo PAR comparado ao C, e aumento no grupo PAR+T comparado ao PAR (C:  $1,38 \pm 0,03$ ; PAR:  $1,1 \pm 0,04$ ; PAR+T:  $1,39 \pm 0,03$  % do peso corporal;  $p <0,0001$ ) (Figura 1D).

Não houve diferença entre os grupos na duração do teste de esforço máximo TEM inicial (C:  $12,30 \pm 0,32$ ; PAR:  $11,46 \pm 0,34$ ; PAR+T:  $11,03 \pm 0,39$  min;  $p = 0,093$ ) (Figura 2A). Ao final do protocolo foi observada redução da capacidade de corrida obtida no TEM final no grupo PAR comparado ao grupo C, enquanto o treinamento físico foi capaz de aumentar a capacidade de corrida no TEM final do grupo PAR+T comparado ao PAR (C:  $13,05 \pm 0,79$ ; PAR:  $9,25 \pm 0,64$ ; PAR+T:  $14,62 \pm 0,30$  min;  $p = <0,0001$ ) (Figura 2D).

**Figura 1.** Teste de carga máxima dos grupos: Controle, Paraquat sedentário e do grupo Paraquat treinado. a) TCM inicial; b.) TCM inicial corrigido; c.) TCM final; d.) TCM final corrigido. Legenda: TCM: teste de carga máxima. C: controle. PAR: Paraquat sedentário. PAR+T: Paraquat treinado. \*  $p < 0,05$  vs. C; #  $p < 0,05$  vs. PAR.



**Figura 2.** Teste de esforço máximo dos grupos: Controle, Paraquat sedentário e do grupo Paraquat treinado. a) TEM inicial; c) TEM final. Legenda: TEM: teste esforço máximo. C: controle. PAR: Paraquat sedentário. PAR+T: Paraquat treinado. \*  $p < 0,05$  vs. C; #  $p < 0,05$  vs. PAR.



## DISCUSSÃO

Entre os principais achados do estudo, observa-se que a administração intraperitoneal de PAR limitou a capacidade funcional, visto que ao final do protocolo podemos observar uma diminuição nos testes de esforço máximo e no de carga máxima (corrigido) nos animais

sedentários (PAR), quando comparados com ao grupo controle (C). Ademais, os resultados evidenciados no presente estudo corroboram com os resultados descritos na literatura, uma vez que, o treinamento físico combinado foi capaz de melhorar a capacidade física aeróbica e a força de escalada quando comparado ao grupo sedentário (PAR vs. PAR+T).

Embora em nosso estudo o VO<sub>2</sub> máx não tenha sido mensurado, estudos demonstraram uma correlação positiva entre o VO<sub>2</sub> máx e o TEM em ratos<sup>28,29</sup>. Está bem estabelecido na literatura que o VO<sub>2</sub> máx. é considerado o “padrão ouro” para avaliar a capacidade funcional em humanos<sup>30</sup>. Assim, podemos inferir que os animais do grupo PAR+T melhoraram a saúde funcional do sistema cardiovascular, pulmonar e muscular esquelético.

Apesar de ter sido demonstrado que o treinamento em esteira é mais responsivo em aumentar o VO<sub>2</sub>máx. quando comparado a uma intervenção de alongamento e exercícios de força (sem controle de intensidade) em indivíduos com DP<sup>31</sup>, especulamos que o treinamento de força também possa contribuir para o aumento do VO<sub>2</sub>máx, no entanto, a intensidade de treinamento parece ser uma variável de confusão para este parâmetro.

Evidências sugerem que o aumento da capacidade de corrida também esteja relacionado ao aumento de fibras aeróbicas. Anteriormente nosso grupo demonstrou que o aumento da capacidade de corrida em ratas menopausadas e diabéticas treinadas em esteira estava associado ao aumento do músculo sóleo que possui fibras com características oxidativas<sup>32</sup>. Neste sentido, há indícios que o aumento da capacidade de escalada seja um reflexo do aumento de fibras anaeróbicas. Em outro estudo do nosso grupo, utilizando treinamento resistido em ratas menopausadas e diabéticas, demonstramos que esta modalidade de treinamento promove aumento da força de escalada, ao passo que há o aumento do músculo plantar<sup>24</sup>. Desta forma, parece que ambas as modalidades contribuem de diferentes formas para o aumento da capacidade funcional global.

Os benefícios proporcionados pela prática regular de atividade física, orientada e adequada, são consenso na literatura. Visando o uso por pacientes com DP, o exercício é fundamental nos aspectos motores, psicológicos e sociais<sup>33,34</sup>. Lembrando que a prática de atividade física não faz com que desapareçam os sintomas da doença, porém, pesquisas relatam um retardo de sua progressão, principalmente quando se trata dos sintomas motores, tais como: a rigidez muscular e a lentidão dos movimentos<sup>18,35-37</sup>.

Além dos benefícios físicos e motores, evidências na literatura propõe que a atividade física, como também o exercício físico possui efeito neuroprotetor sobre o cérebro e suas atividades funcionais, auxiliando na proteção de várias doenças neurodegenerativas, além de proporcionar neuroplasticidade e regeneração de atividades sinápticas cerebrais<sup>6,38,39</sup>. De acordo com o estudo de Chen e colaboradores, indivíduos propensos geneticamente a DP que praticam atividade física regular possuem menores riscos de desenvolver a doença<sup>40</sup>.

Apesar de estudos demonstrarem a efetividade da atividade física ou de ser fisicamente ativo, vale ressaltar que, atividade física deve ser entendida como qualquer atividade motora que propicia gasto energético maior do que os valores de repouso. Exercício físico possui um efeito mais enfático aos sistemas fisiológicos por se tratar de uma atividade planejada, estruturada e individualizada a partir de parâmetros fisiológicos de controle de volume e intensidade. E a somatória de sessões de exercício físico em um período de tempo, semanas, meses ou anos, é denominada por treinamento físico<sup>41</sup>.

No presente trabalho foi proposto o treinamento físico combinando duas modalidades de treinamento físico (aeróbico + resistido). Ainda são escassos trabalhos utilizando este tipo de treinamento em modelos experimentais de DP. No entanto, anteriormente demonstramos em ratas menopausadas e (menopausadas hipertensas) que este tipo de treinamento promove as adaptações de cada modalidade isolada, combinando o ganho de capacidade de corrida proporcionada pelo treinamento aeróbico com o ganho capacidade ou força de escalada obtida

pelo treinamento resistido<sup>27,32</sup>. Dessa forma, a prática regular de exercício físico na DP pode prevenir e/ou minimizar o agravamento dos sintomas clínicos da doença, podendo ser uma aliada aos tratamentos convencionais nesses pacientes<sup>2,42</sup>.

Embora esse não fosse o objetivo do nosso estudo, podemos citar como limitação o fato de não termos avaliado o controle motor, uma vez que as alterações motoras são características importantes da DP. Outra limitação se refere ao fato de não termos verificado se a administração de Paraquat causou degeneração dopaminérgica. Contudo, estudos utilizando a mesma via de administração e dosagem de Paraquat demonstram que o herbicida foi capaz de causar redução do controle motor observado por meio de teste comportamental<sup>25</sup>, bem como degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta<sup>43</sup>.

No presente estudo foi demonstrado que a capacidade funcional foi diretamente afetada pela indução da DP por Paraquat. Em contrapartida, o protocolo de treinamento físico combinado (aeróbico + resistido) foi capaz de reverter os prejuízos ocasionados pela DP em ambos os parâmetros de capacidade funcional avaliados, demonstrando que a combinação destas duas modalidades de treinamento contribui para a melhora da capacidade funcional global e deve ser preconizada em ensaios clínicos randomizados nesta população.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao instituto ÂNIMA e a CAPES pelo apoio financeiro.

### **Contribuições dos autores**

HDSL: Responsável principal pela obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação ou revisão crítica do manuscrito, e na aprovação de sua versão final.

TFB: Redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada. Auxiliou nos processos metodológicos do projeto.

NDCS: Redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada. Auxiliou nos processos metodológicos do projeto.

FQMS: Redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada. Auxiliou nos processos metodológicos do projeto.

OAM: Obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados.

EC: Obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; concepção de materiais.

KBS: Contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo.

ICS: Contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo.

### **Conflito de Interesse**

Autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in women and men: what's the difference? *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2019;9(3):501–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700650/pdf/jpd-9-jpd191683.pdf>.
2. Araújo LP, Rodrigues APG. Exercício físico e avaliação da capacidade funcional de um idoso com Parkinson. *Motricidade* [Internet]. 2018;14(SI):54–9. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/motricidade/article/download/16237/13527/54479>.
3. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2020;36(1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905381/pdf/nihms-1544484.pdf>.
4. Silva A das M, Dos Santos IP, Ferraz DD, Trippo KV. Funcionalidade, atividade e participação de idosos com Doença de Parkinson tratados com exergame: Uma série de casos. *Rev Pesqui em Fisioter* [Internet]. 2017;7(4):489–97. Available from: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1583/1042>.
5. Teive HA. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. *Rev Neurociências* [Internet]. 2019;13(4):201–14. Available from: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8794/6328>.
6. Zavariz RCM., Limeira DM. Possíveis etiologias para a Doença de Parkinson: Uma breve revisão bibliográfica. *Saúde e Pesqui* [Internet]. 2012;5(2):389-. Available from: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1818/1686>.
7. Braz NFT, Dutra LR, Medeiros PES, Scianni AA, Faria CDC de M. Eficácia do Nintendo Wii em desfechos funcionais e de saúde de indivíduos com doença de Parkinson: uma revisão sistemática. *Fisioter e Pesqui* [Internet]. 2018;25(1):100–6. Available from: <https://www.scielo.br/jfp/a/JWJhxHCYfGR9Ds89tDFcWYr/?format=pdf&lang=pt>.
8. da Costa FP, Diaféria G, Behlau M. Communicative aspects and coping strategies in patients with Parkinson's disease. *Codas* [Internet]. 2016;28(1):46–52. Available from: <https://www.scielo.br/j/codas/a/TJtNqCXwWZxXmNXtNsDMbg/?format=pdf&lang=pt>.
9. Silva ME da, Silva WM da, Silva CA de O, Silva JMM da, Silva GC dos S, Silva ERB da, et al. Parkinson's Disease, exercise and quality of life: a Review. *Brazilian J Dev* [Internet]. 2020;6(9):71478–88. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/17176/13967>.
10. Long K, Wan C, Xiang Y, Liu J, Xu Q, Sun Q, et al. Study on the clinical features of Parkinson's Disease with probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11(September):1–10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00979/pdf>.
11. Ferreira FV, Prado ALC, Cielo CA, Busanello AR. A relação da postura corporal com a prosódia na doença de parkinson: estudo de caso. *Rev CEFAC* [Internet]. 2007;9(3):319–29. Available from: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/ncQdXR7YgLw4qghMJL5FxCt/?format=pdf&lang=pt>.
12. Polito MD, Farinatti PTV. Respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e duplo-produto ao exercício contra-resistência: uma revisão da literatura. *Rev Port Ciências do Desporto* [Internet]. 2003;2003(1):79–91. Available from: [https://rpcd.fade.up.pt/\\_arquivo/artigos\\_soltos/vol.3\\_nr.1/2.1.revisao.pdf](https://rpcd.fade.up.pt/_arquivo/artigos_soltos/vol.3_nr.1/2.1.revisao.pdf).
13. Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* [Internet]. 2012;62(7):2154–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.028>.
14. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006;5(1):75–86. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(05\)70285-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(05)70285-4/fulltext).
15. Chorfa A, Bétemps D, Morignat E, Lazizzera C, Hogeveen K, Andrieu T, et al. Specific pesticide-dependent increases in  $\alpha$ -synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines. *Toxicol Sci* [Internet]. 2013;133(2):289–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535362/>.



16. WHO. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour, Web Annex, Evidence Profiles. World Health Organization. 2020. 535 p.
17. Yang F, Lagerros YT, Belloc R, Adami HO, Fang F, Pedersen NL, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain* [Internet]. 2015;138(2):269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410713/#:~:text=Meta-analysis of the present,activity lowers Parkinson's disease risk>.
18. Earhart GM, Falvo MJ. Parkinson disease and exercise. *Compr Physiol* [Internet]. 2013;3(2):833–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cphy.c100047>.
19. Hagberg JM, Graves JE, Limacher M, Woods DR, Leggett SH, Cononie C, et al. Cardiovascular responses of 70- to 79-yr-old men and women to exercise training. *J Appl Physiol*. 1989;66(6):2589–94.
20. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: A systematic review. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2013;16(2):105–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634155/pdf/rej.2012.1397.pdf>.
21. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2011;43(7):1334–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694556/>.
22. Chen K, Tan Y, Lu Y, Wu J, Liu X, Zhao Y. Effect of Exercise on Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2020;2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368221/pdf/PD2020-3257623.pdf>.
23. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, Clairembault T, Le Dily S, Préterre C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(4):933–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-018-8789-8>.
24. Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: Effects in diabetic ovariectomized rats. *Int J Sports Med* [Internet]. 2014;35(4):323–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24022577/>.
25. Ellwanger JH, Molz P, Dallemole DR, Pereira dos Santos A, Müller TE, Cappelletti L, et al. Selenium reduces bradykinesia and DNA damage in a rat model of Parkinson's disease. *Nutrition*. 2015 Feb 1;31(2):359–65.
26. Souza SBC, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza LE, et al. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension* [Internet]. 2007;50(4):786–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664387/>.
27. Shimojo GL, Da Silva Dias D, Malfitano C, Sanches IC, Llesuy S, Ulloa L, et al. Combined aerobic and resistance exercise training improve hypertension associated with menopause. *Front Physiol* [Internet]. 2018;9(OCT):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215975/pdf/fphys-09-01471.pdf>.
28. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren M V., Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2007;6(38):1–7. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2840-6-38.pdf>.
29. Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Machineski GG, Costa RM. Condições da exposição a agrotóxicos de portadores da doença de Parkinson acompanhados no ambulatório de neurologia de um hospital universitário e a percepção da relação da exposição com o adoecimento. *Saúde em Debate* [Internet]. 2019;43(123):1084–94. Available from: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/ws5fj3NbSDdNVCCxRz8kCGn/?format=pdf&lang=pt>.

30. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998;129(4):286–93. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/0003-4819-129-4-199808150-00004>.
31. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):183–90.
32. Sanches IC, Conti FF, Bernardes N, De O Brito J, Galdini EG, Cavaglieri CR, et al. Impact of combined exercise training on cardiovascular autonomic control and mortality in diabetic ovariectomized rats. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;119(6):656–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183482/>
33. Balsanelli JD, Teixeira-Arroyo C. Benefícios Do Exercício Físico Na Doença De Parkinson. *Rev Educ Física UNIFAFIBE* [Internet]. 2015;IV(3):118–30. Available from: <http://scholar.google.com.br>.
34. Braga A, Xavier ALI de L, Machado RP de O. Benefícios do treinamento resistido na reabilitação da marcha e equilíbrio nos portadores da doença de parkinson. *Rev Dig Vida Saúde*. 2003;1–9.
35. Azevedo R, Caetano A, Gomes M da C, Tavares CF. Atividade física e doença de Parkinson. *Educ Física e Desporto*. 2006;11(101):1–5.
36. Wang C, Telpoukhovskaia MA, Bahr BA, Chen X, Gan L. Endo-lysosomal dysfunction: a converging mechanism in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2018;48(Figure 1):52–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.005>.
37. Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2003;13(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12758062/#:~:text=Exercise leads to increased serum,levels regulate various brain functions>.
38. de Oliveira MPB, Lobato DFM, Smaili SM, Carvalho C, Borges JBC. Effect of aerobic exercise on functional capacity and quality of life in individuals with Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2021;95(April):104422. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932826/>.
39. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and parkinson's disease. *Cell Death Differ* [Internet]. 2010;17(7):1115–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/cdd2009217.pdf>.
40. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(4):664–9.
41. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Heal Rep* [Internet]. 1985;100(2):126–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3920711/>.
42. Rocha CAQC, Guimarães AC, Borba-Pinheiro CJ, Santos CA de S, Moreira MHR, Mello DB de, et al. Efeitos de 20 semanas de treinamento combinado na capacidade funcional de idosas. *Rev Bras Ciencias do Esporte* [Internet]. 2017;39(4):442–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbce.2017.08.005>.
43. McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, et al. Environmental Risk Factors and Parkinson's Disease: Selective Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons Caused by the Herbicide Paraquat. *Neurobiol Dis*. 2002 Jul 1;10(2):119–27.