

TREINAMENTO DE FORÇA COM RESTRIÇÃO DE FLUXO SANGUÍNEO NO PARKINSON: CAPACIDADE FUNCIONAL

Harari R.S.¹, Siqueira C.M.¹, Almeida I.S.¹, Santos T.M.S.¹, Miranda V.H.M.³, Miedes L.R.¹,
Lopes N.B.¹, Aparecido J.M.L.², Ortiz S.R.M.¹, De Angelis K.³, Bernardes N.¹

¹Universidade São Judas Tadeu (USJT); ²Universidade Cidade de São Paulo (UNICID);

³Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

1. RESUMO

Introdução: O Parkinson é uma doença neurodegenerativa que causa danos aos neurônios dopaminérgicos da substância negra (SN). **Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento de força com restrição de fluxo sanguíneo no membro inferior, em modelo experimental de PK na capacidade funcional física. **Metodologia:** Ratos Wistar foram divididos: Controle (GC: n=8); Parkinson Sedentário (GPS: n=9); Controle Treinado (GCT: n=8); e Parkinson Treinado (GPT: n=9). O modelo foi induzido por 6-OHDA (6 µg/µ cérebro). O treinamento foi realizado em escada com pesos na cauda (40-60%; 1v/d-5d/sem-8sem), a restrição de fluxo foi realizada com insuflação de 80 mmHg. Foi avaliado o teste de carga máxima (TCM) e teste de velocidade máxima (TVM) (CEUA 076/22). **Resultados:** No TCM final todos os grupos aumentaram a carga frente ao teste inicial e intermediário. No final houve aumento da carga nos grupos treinados comparado aos sedentários. No TVM inicial e final não houve diferença. **Conclusão:** Os resultados demonstram que o treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo foi eficaz no aumento da força muscular, sugerindo aumento da capacidade funcional.

Palavras-Chave: Parkinson; Treinamento de Força; Restrição do Fluxo Sanguíneo.

2. INTRODUÇÃO

O Parkinson (PK) foi descrito como “paralisia agitante” em 1817 pelo médico inglês James Parkinson, o pesquisador relatou os principais sintomas da doença: tremor, alterações posturais e de marcha (PARKINSON, 2002). O número de pessoas com PK está crescendo à medida que a idade e a expectativa de vida da população mundial aumentam (ROSSI *et al.*, 2018) e estudos tem mostrado maior incidência em sujeitos com idade entre 70 e 79 anos (HIRSCH *et al.*, 2016). O PK está bem caracterizado na literatura como uma doença neurodegenerativa progressiva do sistema nervoso central (SNC), sendo a patologia mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer (ROSSI *et al.*, 2018). A patologia tem como característica geração de danos aos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (SNpc) através do acúmulo de alfa-sinucleína neuronal (α SYN) (TAN; LIM & LANG, 2022). O acúmulo de α SYN desencadeia sintomas motores: tremor de repouso, rigidez muscular do tipo plástica, bradicinesia (acinesia ou hipocinesia) e instabilidade postural (RAMIREZ-ZAMORA; OSTREM, 2018).

A prática regular de exercícios físicos pode ser uma grande aliada na melhora da qualidade de vida dos pacientes com PK quando associada aos tratamentos farmacológicos convencionais, a de atividade física para este público ajuda a prevenir e/ou minimizar o agravamento dos sintomas clínicos da patologia, se tornando um tratamento não farmacológico que proporciona inúmeros benefícios para aumentar a Qualidade de Vida (QV) e Atividades de Vida Diária (AVDs), incluindo aumento da força e funcionalidade (EARHART; FALVO, 2013; ROCHA *et al.*, 2017).

O treinamento de força (TF) é recomendado para pacientes com PK para melhorar a força muscular, funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. (FALVO, M. J; SCHILLING, B. K; EARHART, G. M, 2008), a literatura recomenda que seja aplicado pelo menos duas vezes na semana com intensidade de exercício de moderada a vigorosa para manter a força e massa muscular (ACSM, 2009), mas o TF tradicional sendo realizado em alta intensidade (80% a 100% de 1RM) pode não ser adequado para a população idosa, incluindo idosos frágeis (LIU; LATHAM, 2010; MACDOUGALL *et al.*, 1985; DE QUEIROZ *et al.*, 2013). Por este motivo, Sato em meados da década de 70 no Japão, criou o treinamento Kaatsu, conhecido na literatura como treinamento com restrição do fluxo sanguíneo (TF-RFS) para servir como uma alternativa para aqueles indivíduos que necessitam dos benefícios gerado pelo TF (SLYSZ; STULTZ; BURR, 2016), mas que não podem estar sob o estresse mecânico desencadeado pelo TF tradicional. Mas as evidências mostrando os benefícios da combinação do TF com a RFS em pessoas com PK ainda é escassa ou inexistente.

3. OBJETIVOS

Avaliar os efeitos do treinamento de força com restrição de fluxo sanguíneo no membro inferior, em modelo experimental de PK na capacidade funcional física.

3.1 Objetivos específicos

Avaliar ratos Wistar nos parâmetros:

- a) capacidade física (teste de carga máxima e teste de velocidade máxima esforço).

4. METODOLOGIA

O projeto apresenta aprovação do Comitê de Ética em Experimentação no Uso de Animais da Universidade São Judas Tadeu (CEUA-USJT 076/22) e segue as orientações de Ética em Cuidados de Animais Experimentais aprovados pelo Institutional Animal Care and Use Committee e a sustentabilidade dos 3 R's.

4.1. Amostra

Foram utilizados 34 ratos Wistar machos, adultos, pesando entre 330-350g, provenientes do Biotério da USJT e foram mantidos em gaiolas coletivas, com no máximo 5

animais por gaiola e mantidos em ambiente com temperatura controlada (22^o-24^oC) e com luz controlada, em ciclo de 12 horas (claro-escuro) e alimentados com água e ração padrão “ad libitum”. Os animais foram divididos em 4 grupos:

- **Grupo Controle Sedentário (GC n=8):** Ratos Wistar;
- **Grupo Controle Treinado (GCT n=8):** Ratos Wistar submetidos ao protocolo de treinamento físico;
- **Grupo Parkinson Sedentário (GPS n=9):** Ratos Wistar submetidos a injeção de 6-OHDA;
- **Grupo Parkinson Treinado (GPT n=9):** Ratos Wistar submetidos a injeção de 6-OHDA e ao protocolo de treinamento físico.

4.2. Indução do Modelo de Parkinson

O modelo de PK foi induzido por uma injeção estereotáxica de cloridrato de 6-OHDA (H4381, Sigma), um análogo da toxina da dopamina. Primeiro, os animais foram anestesiados através da administração de ketamina (20 mg/kg, i.p.) e xilasina (10 mg/kg, i.p.) e posicionados em um aparelho estereotáxico (Kopf Instruments, Alemanha). Foi injetado 6 µg/µl de 6-OHDA; total de 3 µl divididos em duas regiões diferentes, sendo diluído em 0,3% de ácido ascórbico ou solução salina para diminuir a oxidação da droga. Foi injetado com uma agulha acoplada à seringa Hamilton (Neuros Syringes - 65460-02) em duas coordenadas diferentes no estriado direito (CPu): (1) ântero-posterior (AP): +0,5, lateral (L): -2,7, vertical (V): -4,5 mm e (2) AP: -0,5, L: -3,2, V: -5 mm, tendo o bregma como ponto de referência (PAXINOS & KEITH, 2019). Após a infusão, a seringa foi deixada no local de aplicação por 3 minutos para assegurar que todo o seu conteúdo havia sido injetado e não ocorresse reperfusão e depois ela foi retirada cuidadosamente (KIM *et al.*, 1998). Após a retirada da agulha, a incisão foi suturada e os animais mantidos em caixas individuais com ambiente aquecido para recuperação da anestesia e após 72 horas de recuperação os animais retornaram para as caixas coletivas com os outros 4 animais e iniciaram o protocolo de adaptação ao ato de escalar na escada vertical (BINDA *et al.*, 2020; REAL, GARCIA & BRITTO, 2017).

4.3. Treinamento de Força com Restrição de Fluxo Sanguíneo

Após um período de adaptação (uma semana) a escada, os ratos do GCT e GPT foram treinados a subir uma escada vertical de 1,1 m (inclinação de 80 °) com pesos amarrados na cauda. Os animais realizaram treinamento de força uma vez ao dia, durante cinco dias por semana, por oito semanas. A sobrecarga utilizada foi determinada com base no valor individual do Teste de Carga Máxima (TCM) para cada animal e foi ajustada semanalmente de acordo com o peso do animal. O treinamento foi realizado por oito semanas e com intensidade moderada (semanas 1 e 2: 30-40% da carga obtida no TCM; semanas 3 a 5: 40-

50% da carga obtida no TCM; 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 (SANCHES *et al.*, 2014).

O fluxo sanguíneo foi restringido por um Manguitos de Pressão de latex (UDC 1.6; D. E. Hokanson, Inc., Washington, DC) de 16mm de largura e 90mm de comprimento. Eles foram enrolados ao redor da coxa de cada rato de modo que a parte inferior dos manguitos fique localizada acima do joelho. O manguito foi inflado até 80 mmHg como descrito no trabalho do Yoshikawa *et al.*, (2019) que concluiu que esta pressão de oclusão não apresentou sinais histológicos de tumefação celular ou infiltração de macrófagos no músculo esquelético (YOSHIKAWA *et al.*; 2019).

4.4. Teste de Carga Máxima (TCM)

Todos os grupos estudados foram submetidos ao TCM, no início, na metade e ao final do protocolo (1^a, 4^a e 8^a semana). Os resultados desses testes serviram de base para prescrição do treinamento físico para o grupo treinado (GCT e GPT), bem como verificar se houve melhora na capacidade de exercício após o período de treinamento físico. O teste foi realizado em escada vertical adaptada para ratos com uma pequena plataforma no topo, que foi coberta com um pano para promover um ambiente escuro para o animal descansar entre as subidas. A carga inicial foi de 75% do peso corporal colocada na base da cauda do animal. A carga foi aumentada progressivamente em incrementos de 15% do peso corporal a cada subida até a exaustão (SANCHES *et al.*, 2014). O manguito foi posicionado na coxa dos animais, sem realizar restrição do fluxo para que todos se acostumem e passem pelo mesmo nível de estresse.

4.5 Teste de Velocidade Máxima (TVM)

Todos os animais foram submetidos ao TVM em esteira ergométrica no início e ao final do protocolo (1^a e 8^a semana), os resultados desse teste serviu de base para verificar a capacidade de exercício dos animais. O teste consistiu em colocar o animal correndo na esteira com velocidade inicial a 0,3 km/h durante 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,2 km/h a cada 3 minutos até que o animal atingisse a exaustão, se recusa por três vezes consecutivas do em continuar correndo e/ou o animal não conseguir acompanhar a velocidade da esteira. Foi anotado o tempo, a velocidade e o número de estágios completos (FURTADO, 2018).

5. RESULTADOS

5.1 Teste de Carga Máxima

Para avaliação da capacidade física, foram realizados TCM no início, na quarta semana e ao final do protocolo de treinamento físico. Os animais não apresentaram diferença no teste de carga máxima no início do protocolo (GC: 439±43; GPS: 504±101; GCT: 522±90; GPT: 523±54 g). Na 4ª semana (GCT: 905±136; GPT: 987±146 g) e no final do protocolo (GCT: 1551±253; GPT: 1542±200 g) os grupos treinados aumentaram a carga de esforço em relação aos grupos controles nos mesmos períodos respectivamente (GC:699±87; 900±219 e GPS: 714±132; 1060±150 g). Na 4ª semana e no final do protocolo todos os grupos aumentaram a carga de esforço em relação aos seus valores no teste de carga máxima inicial. E na 8ª semana todos os grupos aumentaram a carga quando comparado a 4ª semana de protocolo (TABELA 1).

Para melhor equiparar os dados foi realizado a correção do TCM em relação ao peso corporal dos animais, para isso realizamos a o seguinte cálculo: (carga máxima obtida na última subida/peso corporal) x 100. E os resultados mostram que não houve apresentaram diferença no teste de carga máxima no início do protocolo (GC:135±30; GPS: 143±29; GCT: 159±29; GPT: 157±17 g). Na 4ª semana (GCT: 231±40; GPT: 258±48 g) e no final do protocolo (GCT: 390±45; GPT: 395±53 g) os grupos treinados aumentaram a carga de esforço em relação aos grupos controles nos mesmos períodos respectivamente (GC:178±25; 215±60 e GPS: 169±27; 239±37 g). Na 4ª semana do protocolo os grupos treinados (GCT: 231±40; GPT: 258±48) aumentaram a carga de esforço em relação aos seus valores no teste de carga máxima inicial corrigido pelo peso corporal. E na 8ª semana todos os grupos aumentaram a carga quando comparado ao início do protocolo e somente os grupos (GPS: 239±37; GCT: 390±45; GPT: 395±53) aumentaram a carga comparado a 4ª semana de protocolo (TABELA 2).

TABELA 1: TESTE DE CARGA MÁXIMA (TCM)

Variável	GC	GPS	GCT	GPT
Teste de carga Inicial (g)	439 ± 43	504 ± 101	522 ± 90	523 ± 54
Teste de carga Intermediário (g)	699 ± 87 #	714 ± 133 #	905 ± 136 *†#	987 ± 146 *†#
Teste de carga Final (g)	900 ± 219 #€	1060 ± 150 #€	1551 ± 253 *†#€	1542 ± 200 *†#€

Valores representam média ± desvio padrão da média. GC: Grupo Controle; GPS: Grupo Parkinson Sedentário; GCT: Grupo Controle Treinado; GPT: Grupo Parkinson Treinado; g: gramas. * p< 0,05 vs. GC; † p< 0,05 vs. GPS; # p< 0,05 inicial no mesmo grupo; € p< 0,05 intermediário no mesmo grupo.

Para melhor visualização do TCM corrigido, a Figura 2 apresenta os resultados do teste de carga máxima inicial, intermediário e final dos 4 grupos.

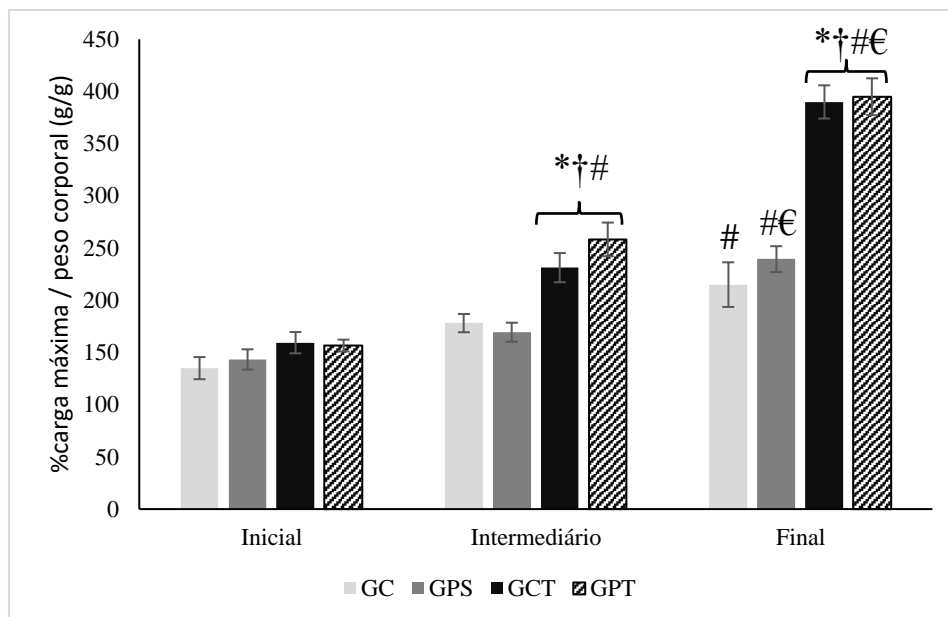


FIGURA 2: TESTE DE CARGA MÁXIMA CORRIGIDO PELO PESO CORPORAL

Valores representam média \pm desvio padrão da média. GC: Grupo Controle; GPS: Grupo Parkinson Sedentário; GCT: Grupo Controle Treinado; GPT: Grupo Parkinson Treinado; g: gramas. * $p < 0,05$ vs. GC; † $p < 0,05$ vs. GPS; # $p < 0,05$ inicial no mesmo grupo; € $p < 0,05$ intermediário no mesmo grupo.

5.2 Teste de Velocidade Máxima

Variável	GC	GPS	GCT	GPT
Teste de velocidade Inicial (Km/h)	1,3 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2
Teste de velocidade Final (Km/h)	1,4 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2	1,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1

Valores representam média \pm desvio padrão da média. GC: Grupo Controle; GPS: Grupo Parkinson Sedentário; GCT: Grupo Controle Treinado; GPT: Grupo Parkinson Treinado; Km/h: quilômetro/hora.

Para avaliação da capacidade física, foi realizado o TVM no início e final do protocolo de treinamento físico. Os grupos não apresentaram diferenças como podemos observar na Tabela 3 e Figura 3.

TABELA 3: TESTE DE VELOCIDADE MÁXIMA

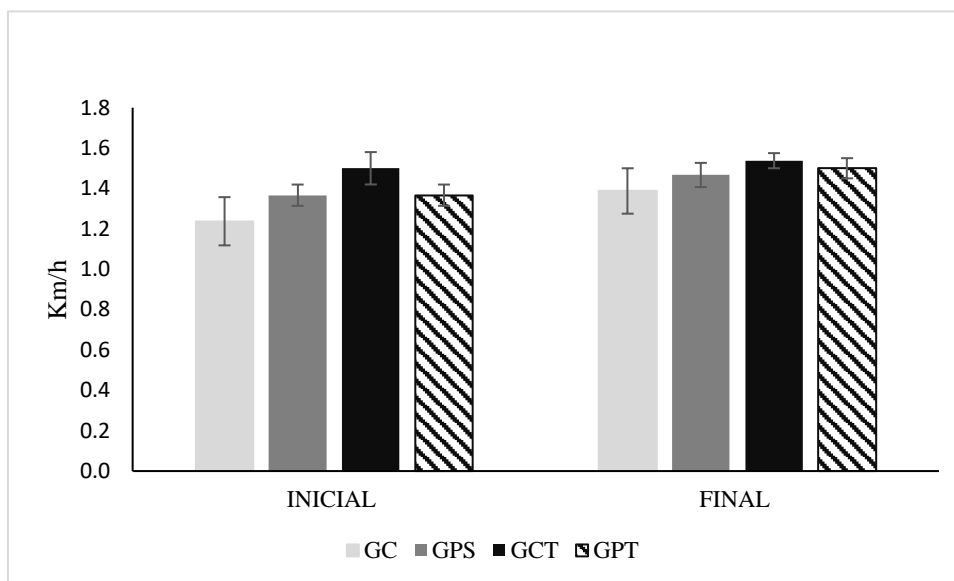


FIGURA 3: TESTE DE VELOCIDADE MÁXIMA

Valores representam média \pm desvio padrão da média. GC: Grupo Controle; GPS: Grupo Parkinson Sedentário; GCT: Grupo Controle Treinado; GPT: Grupo Parkinson Treinado; Km/h: quilômetro/hora gramas.

5.3 Discussão

A falta de atividade física é considerada um fator importante para o aumento e piora dos sintomas, além de contribuir para a progressão da patológica do PK (HIRSCH, M.A; FARLEY, B.G, 2009). A inatividade física está associada à perda de força muscular, da capacidade física, piora do desempenho funcional e redução das atividades de vida diária em indivíduos com PK (GLEDINNING, D.,1997; MORRIS, M.E., 2000). Por este motivo, o TF passou a ser sugerido no tratamento do PK, com o objetivo de melhorar as funções motoras que são alteradas e auxiliar para que a progressão da patologia seja mais lenta. No presente estudo, os animais treinados (GPT e GCT) apresentaram aumento progressivo no ganho de força frente ao TCM quando comparado aos animais controle e sedentário. Os dados do estudo de Kelly *et al.*, (2014) com pessoas com PK corrobora com os nossos dados, pois eles mostraram aumento na massa muscular do músculo quadríceps após 16 semanas de TF o que também corroborando com os estudos de (DIBBLE *et al.*,2006; DIBBLE *et al.*, 2009 e CORCOS *et al.*, 2013).

No estudo de Shulman *et al.*, (2013), eles realizaram a comparação da eficácia do treinamento aeróbio, treinamento resistido, exercícios de alongamento e aptidão da marcha em pessoas com PK. Eles observaram que o treinamento aeróbio melhorou a aptidão cardiovascular e o treinamento resistido melhorou a força muscular e o treino de marcha melhorou de forma intensiva a caminhada dos pacientes. Assim como no estudo anterior, a nossa intervenção com o TF-RFS foi capaz de melhorar a força muscular dos animais, mas

os nossos dados também demonstram que o treinamento resistido não foi capaz de alterar a capacidade de esforço dos animais frente ao TVM. Bertoldi *et al.*, (2013) e Schilling *et al.*, (2010) afirmam que o exercício físico contribui para aumentar a QV e melhorar as VDS de pessoas com PK através do ganho de força, capacidade funcional e equilíbrio, sendo assim, estudos com treinamento combinado em modelo de 6-OHDA são necessários para entender os efeitos dele nesse modelo de indução.

6. CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que o treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo foi eficaz no aumento da força muscular, sugerindo aumento da capacidade funcional e tais achados podem sugerir que esse método de treinamento pode melhorar a qualidade de vida e atividades de vida diária em pessoas com PK.

7. REFERÊNCIAS

- ACSM. Posicionamento do Colégio Americano de Medicina Esportiva. Exercício e atividade física para idosos. **Med. ciência Exercício Esportivo**. 41, 1510-1530; 2009. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.
- BERTOLDI, F. C; SILVA, J. A. M. G.; FAGANELLO-NAVEGA, F. R. Influência do fortalecimento muscular no equilíbrio e qualidade de vida em indivíduos com doença de Parkinson. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 20, p. 117-122, 2013.
- BINDA, K. H. *et al.* Antinociceptive effects of treadmill exercise in a rat model of Parkinson's disease: The role of cannabinoid and opioid receptors. **Brain Research**, v. 1727, p. 146521, 2020.
- CORCOS, D. M. *et al.* A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 9, p. 1230-1240, 2013.
- DE QUEIROZ, D. S. N. *et al.* Exercício excêntrico a 130% de 1rm proporciona o efeito protetor da carga para exercícios em intensidades mais baixas. **Brazilian Journal of Biomechanics**, v. 7, n. 1, p. 59-68, 2013.
- DIBBLE, L. E. *et al.* High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves quality of life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, n. 10, p. 752-757, 2009.
- DIBBLE, L. E. *et al.* High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 9, p. 1444-1452, 2006.
- EARHART, G. M.; FALVO, M. J. Parkinson disease and exercise. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 2, p. 833-848, 2013.
- FALVO, M. J.; SCHILLING, B. K.; EARHART, G. M. Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. **Movement disorders**, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2008.
- FURTADO, R. L. Um método de quantificação de trabalho na familiarização a corrida em esteira para ratos wistars. 2018.
- GLENDINNING, D. A Rationale for Strength Training in Patients with Parkinson's Disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 21, n. 4, p. 132-135, 19.
- HIRSCH, L. *et al.* The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroepidemiology** 46: 292-300, 2016.
- HIRSCH, M. A.; FARLEY, B. G. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 45, n. 2, p. 215-29, 2009.

KELLY, N. A. et al. Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. **Journal of applied physiology**, v. 116, n. 5, p. 582-592, 2014.

KIM, R. *et al.* Small heat shock protein of *Methanococcus jannaschii*, a hyperthermophile. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 95, n. 16, p. 9129-9133, 1998.

LIU, C.; LATHAM, N. Adverse events reported in progressive resistance strength training trials in older adults: 2 sides of a coin. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 91, n. 9, p. 1471-1473, 2010.

MACDOUGALL, J. D. et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **Journal of applied Physiology**, v. 58, n. 3, p. 785-790, 1985.

MORRIS, M. E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. **Physical therapy**, v. 80, n. 6, p. 578-597, 2000.

PARKINSON, G. N.; LEE, M.P.H; NEIDLE, S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. **Nature**, v. 417, n. 6891, p. 876-880, 2002.

PAXINOS, G.; FRANKLIN, K.B.J. Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates. **Academic press**, 2019.

RAMIREZ-ZAMORA, A.; OSTREM, J. L. Deep brain stimulation of the inner or subthalamic nucleus of the globus pallidus for Parkinson's disease: a review. **JAMA neurology**, v. 75, n. 3, p. 367-372, 2018.

REAL, C. C.; GARCIA, P. C.; BRITTO, L.R.G. Treadmill exercise prevents increase of neuroinflammation markers involved in the dopaminergic damage of the 6-OHDA Parkinson's disease model. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 63, n. 1, p. 36-49, 2017.

ROSSI, A. *et al.* Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited. **Movement Disorders**, v. 33, n. 1, p. 156-159, 2018.

SANCHES, I. C. *et al.* Standardization of resistance exercise training: Effects in diabetic ovariectomized rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 35, n. 4, p. 323-329, 2014.

SCHILLING, B. K. et al. Effects of moderate-volume, high-load lower-body resistance training on strength and function in persons with parkinson's disease: A pilot study. **Parkinson's Disease**, v. 2010, 2010.

SHULMAN, L. M. et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. **JAMA neurology**, v. 70, n. 2, p. 183-190, 2013.

SLYSZ, J; STULTZ, J; BURR, J. F. The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. **Journal of science and medicine in sport**, v. 19, n. 8, p. 669-675, 2016.

TAN, A. H; LIM, S. Y; LANG, A.E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease—from basic research to the clinic. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 8, p. 476-495, 2022.

YOSHIKAWA, M. *et al.* Effects of combined treatment with blood flow restriction and low-current electrical stimulation on muscle hypertrophy in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 5, p. 1288-1296, 2019.

7. FOMENTO

Bolsa: Pibic CNPq