

EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO DE FORÇA POTENTE NOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E OS BIOMARCADORES NEUROTROFICOS E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON DE LEVE A MODERADO.

Pedro Braga Neto, Danielle Pessoa Lima, Samuel Brito De Almeida, Octavio Barbosa Neto, Carlos Eduardo Urbano Da Silva, Pedro Lucas Grangeiro De Sa Barreto Lima, Tamine Teixeira Da Costa Capato, Antonio Anderson Ramos De Oliveira, Danielle Macedo Gaspar, Annyta Fernandes Frota, Fatima De Cássia Evangelista De Oliveira, Maria Francilene Souza Silva, Marylane Da Silva Viana, Natalia Gindri Fiorenza, Filipe Fernandes Oliveira Dantas, Jarbas De Sá Roriz Filho, Elren Passos Monteiro, Antonio Edvan Camelo Filho, Victor Silveira Coswig e Pedro Lucas Reboucas Lobo

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Epidemiológicos

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson como uma “paralisia agitante” com quadro clínico de tremor de repouso, bradicinesia, marcha festinante e postura fletida para frente. (PARKINSON, 1817). Jean-Martin Charcot, cerca de 50 anos depois, acrescentou às manifestações clínicas o aumento do tônus muscular e nomeou o quadro clínico de Doença de Parkinson em homenagem a James Parkinson (FREITAS E PY, 2016).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no Brasil, presente em cerca de 1% dos idosos com mais de 65 anos e de 4 a 5% da população com mais de 85 anos. A DP é caracterizada por ser uma desordem do sistema nervoso central crônica, progressiva e incapacitante, causando impacto negativo na qualidade de vida daqueles acometidos por ela (FREITAS E PY, 2016). A doença é incurável e progressiva, de forma que nas formas avançadas irá comprometer a capacidade de executar as Atividades Básicas de Vida Diária (BOONSTRA et al., 2008).

1.2 Fisiopatologia

O processo fisiopatológico da doença está associado à degeneração predominantemente da região ventral da parte compacta da substância nigra e do locus ceruleus. Seus achados histopatológicos são de inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas as quais são estruturas protéicas nos neurônios remanescentes chamados de corpos de Lewy que contêm proteínas livres e conjugadas (ubiquitina, enzimas e proteínas do citoesqueleto celular, alfa sinucleína, enzimas de ubiquitinação e deubiquitinação, ativadores de proteossomos e proteínas induzidas por choque térmico). O centro do corpúsculo de Lewy é formado de agregados de proteínas, sendo a alfa-sinucleína a principal. A alfa-sinucleína é uma proteína pré-sináptica que desempenha importante função na reciclagem de vesículas sinápticas. A superexpressão desta proteína, causada por mutações ou por estressores oxidativos, gera apoptose dos neurônios. Sabe-se que as manifestações motoras se iniciam após perda de cerca de 60% dos neurônios da região citada acima e de 80% da dopamina do estriado (PAUMIER et al., 2015).

1.3 Etiologia

Apesar da extensa literatura existente sobre a DP, ainda não se determinou sua causa. Estudos apontam que os fatores genéticos, o estresse oxidativo, as toxinas ambientais e as anormalidades mitocondriais podem estar envolvidas na fisiopatologia da doença. A taxa de concordância em gêmeos monozigóticos e dizigóticos é baixa (FREITAS E PY, 2016). Estudos apontam que esta doença é mais prevalente no gênero masculino, em trabalhadores de zona rural com exposição a inseticidas e naqueles com antecedente de exposição à manganês. Cerca de 70% dos pacientes têm a doença de aparecimento esporádico, enquanto 30% tem história familiar positiva. As mutações descobertas até o momento estão associadas com 30% das formas familiares e 3 a 5% das esporádicas. As mutações mais prevalentes são as dos genes Parkin, LRRK2 e PINK1 (HERNANDEZ et al., 2016).

Braak em 2003 propõe uma teoria para degeneração de outras áreas cerebrais além da substância negra. Ele sugeriu que a degeneração começa nas regiões caudais do tronco cerebral, ascendendo no sentido caudo-rostral. Inicia-se nos núcleos dorsais motores dos nervos glossofaríngeo e vago e no núcleo olfatório anterior. Ele reforça que a doença se manifesta primeiramente com alterações não-motoras de hiposmia, alterações do sono-REM, depressão, constipação intestinal e disfunção erétil (BRAAK et al., 2003)

Os distúrbios de movimento são resultantes de comprometimento dos núcleos das bases, os quais são estruturas da região subcortical que formam núcleos independentes anatomicamente. O comando do movimento acontece na área motora cortical e são facilitados pelos núcleos da base (NB) (FREITAS E PY, 2016), que contribuem com o córtex motor para o controle de movimentos através de duas vias: a indireta e a direta. Essas duas vias controlam de formas distintas os movimentos. A via indireta é responsável pela iniciação e/ou finalização dos movimentos. A via direta também auxilia na iniciação do movimento, além de ser responsável pela manutenção do programa motor durante a ação (ONLA-OR E WINSTEIN, 2001; GRILLNER et al., 2005).

1.4 Quadro clínico

A síndrome parkinsoniana consiste em quatro sinais cardinais: tremor de repouso, rigidez muscular, acinesia ou bradicinesia e instabilidade postural. O tremor de repouso costuma apresentar-se como primeiro sintoma em 70% dos pacientes. Caracteriza-se por estar presente no repouso, desaparecer durante o sono e diminuir durante os movimentos voluntários. Tem frequência de 4 a 6 Hertz, com semelhança ao movimento de “contar dinheiro” ou “rolar pílulas”. Tem início unilateral e curso assimétrico, mas torna-se bilateral com a evolução da doença (POSTUMA et al., 2015). A rigidez muscular promove um aumento do tônus dos movimentos passivos do tipo roda-denteada, causada por co-contracção da musculatura agonista e antagonista, gerando uma limitação da amplitude do movimento articular. A resistência à movimentação passiva acontece tanto na flexão como na extensão da articulação (POSTUMA et al., 2015).

Embora apareçam depois do tremor, as características mais comuns do parkinsonismo são a bradicinesia (lentidão de movimentos, dificuldade em iniciar movimentos e perda dos movimentos automáticos) e a hipocinesia (redução da amplitude de movimento, especialmente a movimentos repetitivos, ditos “em decréscimo”). A lentidão na iniciação e na execução dos movimentos acontece principalmente naqueles automáticos, podendo haver interrupções dos mesmos. Manifesta-se na expressividade facial, gesticulação, deglutição, fala, escrita, marcha. Ela é responsável por prejuízo nas atividades diárias. Considerada a principal manifestação da doença (JANKOVSKI, 2008).

A Instabilidade postural caracteriza-se por uma deficiência dos ajustes posturais, compensatórios e antecipatórios que vai se agravando de forma que o paciente assume postura

com cabeça e tronco fletidos para frente, com anteriorização do centro de gravidade e passos curtos(JANKOVIC, 2008).O equilíbrio postural necessita da integração sensorial com a resposta motora. Esta integração dá-se pela interpretação das aferências vestibulares, visuais e somatossensoriais. As aferências somatossensoriais contribuem com 70% do equilíbrio numa situação em que o paciente está de olhos abertos numa superfície estável, já as aferências vestibulares serão 100% responsáveis pela estabilidade de um paciente com olhos fechados numa superfície instável (CENCIARINI e PETERKA, 2006). Paciente com DP grave é incapaz de ficar numa superfície instável com olhos fechados, mesmo que seu sistema vestibular seja normal, comprovando a resposta efetora motora prejudicada nestes pacientes. A marcha do parkinsoniano perde seu mecanismo automático de forma que a demanda atencional é maior na situação de mudar de direção, na dupla-tarefa e no trajeto entre obstáculos (KELLY et al., 2012).

O fenômeno de freezing está presente nos estágios mais graves, o qual está associado com instabilidade postural e comprometimento de marcha (SPILDOOREN et al., 2010). Este fenômeno costuma ser desencadeado por mudança de direção, passagem por locais estreitos, estresse emocional, iniciação do movimento (COHEN et al., 2011). As intervenções que melhoram o *freezing* são a atenção na marcha e as pistas visuais, que permitem uma modulação *top-down*, que seria a compensação cortical sobre as áreas subcorticais.

Dentre as limitações em pacientes com Parkinson, déficits na função física parecem ser um dos principais componentes na diminuição da qualidade de vida e dependência física (FREITAS E PY, 2016), além de serem preditores de mortalidade (GUSTAFSSON et al, 2015) em indivíduos com DP. Friedman e colaboradores (2012) demonstraram que 44% dos indivíduos com DP (113 pacientes) relataram sensação de fraqueza frequente. O sintoma foi mais intenso nas mulheres, sendo este relacionado à fadiga, mas sem associação com a bradicinesia ou tremor(FRIEDMAN et al., 2012). Outras condições secundárias à DP, como o sedentarismo e a perda de massa muscular(sarcopenia), podem favorecer a redução da força na DP (VAN DER KOLK et al.,2014). Vale ressaltar que mesmo que essas condições possam contribuir com a fraqueza na DP, tais razões sozinhas não justificam a importante diminuição da força muscular e da velocidade de movimento na ausência da medicação à base de levodopa (CANO-DE-LA-CUERDA, 2010).

1.5 Alterações na cognição, no sono e no humor da Doença de Parkinson

Dentre os sintomas não-motores, as alterações cognitivas decorrentes do próprio processo degenerativo são muito frequentes (MUSLIMOVIC et al., 2009). As alterações cognitivas da DP são evidenciadas em estágios iniciais da doença, isto é, em pacientes sem demência e com sintomas motores leves. Os domínios cognitivos mais frequentemente acometidos são funções executivas, linguagem, memória e habilidades viso espaciais (AARSLAND et al., 2010; VERBAAN et al., 2007). Segundo Muslimovic (2009), existe comprometimento de alguma função cognitiva em mais de 50% dos pacientes sem demência, sendo comprometimento de memória em 20%, prejuízo de função executiva em 30%. Cerca de 50% têm desempenho cognitivo globalmente prejudicado.

Diversas funções executivas, incluindo abstração e simulação, raciocínio indutivo, memória operacional, controle inibitório, planejamento e flexibilidade cognitiva podem estar alteradas, pois envolvem o funcionamento do lobo frontal com déficits no circuito fronto-estriato-talâmico. Geralmente, a amplitude atencional está preservada, sendo o desempenho no teste de extensão de dígitos (digit span) normal. A atenção que depende da velocidade de processamento cognitivo ou da atenção seletiva está prejudicada (AARSLAND et al., 2010). Existe um comprometimento na ativação frontal exercida pelos núcleos da base, através de emissão dopaminérgica, de maneira que há dificuldade para mudar o foco de atenção quando submetidos a diferentes estímulos visuais. O tempo de resposta aos estímulos visuais é maior, quando surgem dentro de distratores (AARSLAND et al., 2009).

Vários estudos têm demonstrado que parkinsonianos com a doença instalada mais tardiamente apresentam risco maior que os mais jovens de desenvolver déficit cognitivo, e o baixo nível educacional correlaciona-se positivamente com desenvolvimento de demência na DP, da mesma forma que o observado na doença de Alzheimer (DA) (MARDER K. et al., 1994). Estudos evidenciaram a relação da função executiva com a estabilidade postural e com a marcha (NOCERA et al., 2010; AMBONI et al., 2010) nos quais o comprometimento cognitivo se associou com a deficiência do equilíbrio. A piora do equilíbrio acompanha o declínio cognitivo, e os dois pioram o prognóstico do paciente (SOUZA et al., 2012; SOUZA et al., 2013; KOTAGAL et al., 2015).

As alterações do sono são muito comuns na DP e constituem a segunda queixa não motora mais relatada por pacientes com essa condição. Sua prevalência gira entre 60 a 98% dos pacientes com DP. As alterações são diversas e incluem insônia, sonolência diurna, pesadelos e transtornos comportamentais relacionados ao sono REM. A patogênese desses

sintomas parece resultar da complexa interação entre o processo neurodegenerativo inerente à DP nos centros reguladores do ciclo (SOBREIRA-NETO et al., 2017). A depressão é a comorbidade psiquiátrica mais comum na DP e pode afetar até 68,1% dos pacientes com esse distúrbio. É sabido que a depressão afeta diretamente a qualidade de vida e o funcionamento psicossocial dos pacientes com DP. Atualmente, atenção especial tem sido dada aos sintomas não motores da DP em contextos clínicos e de pesquisa. Em particular, os sintomas depressivos têm sido consistentemente associados à baixa qualidade de vida e, em alguns estudos, essa correlação é mais forte do que a encontrada para os sintomas motores (CHAGAS et al., 2011).

1.6 Alterações nos biomarcadores neurotróficos, inflamatórios e nas respostas cardiovasculares

A diminuição de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), o fator de crescimento nervoso de neurotrofina (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), podem contribuir para a piora de doenças neurodegenerativas como a DP, em particular níveis mais baixos de BDNF nos estágios iniciais da doença podem estar associados a mecanismos patogênicos da DP. (PALASZ et al., 2020; ALLEN et al., 2013). Aumentar o nível de BDNF a partir de modulação gênica tem um efeito neuroprotetor e pode ser considerado como terapia adjuvante na DP. (SCALZO et al., 2009). Os sintomas da doença de parkinson também estão relacionados com altos níveis de biomarcadores inflamatórios como o il-6, il-10 e tnf- α (LIU, CHEN e CHANG, 2022)

Testes hemodinâmicos não invasivos demonstram que pacientes com DP apresentam anormalidades autonômicas cardiovasculares bem definidas, como alterações na variabilidade da frequência cardíaca(VFC)(POSTUMA et al., 2010; VALAPPIL et al., 2010; JAIN & GOLDSTEIN, 2012; BARBIERI et al., 2013; PALMA et al., 2013; PEREZ et al., 2015). A VFC é um instrumento que avalia a modulação autonômica cardíaca e pode ser usada para estudar alterações em diferentes condições (VISANJI et al., 2017). Segundo a literatura a análise da VFC de um indivíduo é um método bastante utilizado e aceito, pois as atividades simpáticas e parassimpáticas estão ligadas com as variações da Frequência Cardíaca (FC). Há um aumento da FC com uma maior atividade simpática, e uma diminuição na parassimpática (ANGELIS et al., 2004).

Baseado nos estudos que monitoram a VFC, é possível constatar que a DP provoca disfunções no SNA, das quais podem afetar o sistema cardiovascular e, assim,

causar uma perturbação autonômica sobre o coração, vale ressaltar também que é um fenômeno multifatorial (MILAZZO et al., 2018). A análise linear da VFC acontece a partir de dois parâmetros, o domínio de tempo (DT) e o domínio de frequência (DF)(ROCHA; et al, 2005). Os registros obtidos pelo DT revelam a atividade simpática e parassimpática enquanto os do DF são indicadores da atuação do nervo vago sobre o coração, devido a ação conjunta simpática e parassimpática no coração. A análise linear da VFC é eficaz para verificar os valores de modulação autonômica simpática e parassimpática nos indivíduos com DP, resultados obtidos pelas análises lineares da VFC mostram que os indivíduos com DP apresentam variabilidade global e modulação parassimpática cardíaca reduzida (STOCO-OLIVEIRA et al., 2021).

1.7 Diagnóstico

A Sociedade de Desordens do Movimento (*Movement Disorders Society- MDS*) reuniu um grupo de especialistas para estabelecer critérios de diagnóstico de acordo com história clínica e exame físico. A MDS sugeriu que a bradicinesia fosse obrigatória para o diagnóstico acompanhada de mais um dos sinais cardinais. A identificação do parkinsonismo combinado à ausência de critérios de exclusão absolutos, nenhuma bandeira vermelha e pelo menos dois critérios de suporte estabelecem o Diagnóstico de Doença de Parkinson clinicamente definido (POSTUMA et al., 2015) (Quadro 1).

Ainda não existe marcador biológico sanguíneo da doença. Os exames de imagem são utilizados para excluir outras causas como: acidentes vasculares cerebrais, atrofia de múltiplos sistemas, tumores, traumas crânio-encefálicos, envenenamento por metais pesados, doença metabólica como a de Wilson, infecções, hidrocefalia (FREITAS E PY, 2017). O PET (Tomografia com emissão de pósitrons) e SPECT(Tomografia por emissão de fóton único) podem reforçar o diagnóstico de Parkinson, mas não são obrigatórios. As anormalidades nos exames PET e SPECT são evidenciadas nas fases leves e podem também ser úteis na monitorização da progressão da doença(ANTONINI et al., 2004).

1.8 Estadiamento

A Escala de Hoehn e Yard, criada em 1967, é de fácil execução e boa praticidade para indicar o estado geral do paciente. A versão modificada foi desenvolvida mais recentemente

para incluir os estágios intermediários. Ela é utilizada em todo o mundo com boa aceitação (GOETZ et al., 2004)(Quadro 1).

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Doença Unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste de empurrão
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada, alguma instabilidade postural, capacidade para viver de maneira independente
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

Quadro 1 - Escala de Estadiamento da doença de Parkinson modificada (HOEHN MM E YAHR, 1967)

1.9 Tratamento

A levodopa (L-dopa) é o tratamento de escolha mais eficaz para controle dos sintomas. Seus efeitos colaterais são tanto periféricos (náuseas, vômitos e hipotensão) como centrais (psicoses e complicações motoras como as flutuações e as discinesias). Na fase inicial da doença existem fármacos que podem também além do levodopa melhorar os sintomas na fase inicial as quais são: amantadina, anticolinérgicos, inibidores da MAO-B (monoamina oxidase do tipo B) e agonistas dopaminérgicos. Estes são menos eficazes que a levodopa, mas têm

menos efeitos adversos motores. Os agonistas dopaminérgicos podem causar sintomas psiquiátricos e sonolência diurna (RODRIGUEZ et al., 2012; HERRERO et al., 2011).

Nos estágios iniciais da doença o tratamento é muito eficaz, porém após alguns anos, começam a aparecer as complicações do tratamento com as flutuações motoras, prejudicando a qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes. Nestes casos a terapia cirúrgica é indicada com a estimulação bilateral do núcleo subtalâmico ou do globo pálido interno. O paciente que tem melhor prognóstico para o tratamento cirúrgico é o que tem flutuações motoras com grave incapacidade na condição *off* e independente na condição *on* e com complicações motoras do tratamento ou com tremor refratário (HAMANI et al., 2008; FONOFF, 2012). A instabilidade postural pode incidir nos pacientes mesmo após a estimulação cerebral profunda. Existem evidências de outros alvos cirúrgicos para este sintoma: o núcleo pedúnculo pontino e medula espinhal (SOUZA et al., 2016).

A maioria dos pacientes tem boa resposta com dose de levodopa diária de 300 a 600 mg. A instabilidade postural não tem boa resposta terapêutica, a está presente nos casos mais tardios e piora progressivamente (NYHOLM et al., 2012). O tratamento dopaminérgico trata eficazmente os sinais cardinais parkinsonianos de bradicinesia, tremor e rigidez, porém a instabilidade postural não, o que poderia sugerir mecanismos não-dopaminérgicos deste último. O *freezing* também não responde bem ao tratamento com levodopa (OLANOW et al., 2009). O comprometimento de marcha e equilíbrio têm se associado à disfunção colinérgica (BOHEN et al., 2009). O núcleo pedúnculo-pontino é muito importante no controle postural, e o mesmo concentra atividade colinérgica para o tálamo (FASANO et al., 2015). O controle postural em ortostase é avaliado pela plataforma de força através da posturografia (ICKEINSTEIN et al., 2012).

Segundo a Diretriz Europeia de Fisioterapia para a DP de 2015, as áreas corticais motoras são ativadas durante a observação de uma pessoa executando um movimento, assim como durante a imaginação da própria pessoa efetuando o movimento. Ambas as estratégias são benéficas por estimulação sensorial em mecanismos de neurônio-espelho, os quais são ativados durante a execução do movimento e quando o movimento é percebido através da ativação do córtex frontal correspondente à área motora suplementar. As abordagens fisioterápicas de distúrbios de marcha e equilíbrio têm utilizado equipamentos portáteis com pistas visuais e auditivas (SOUSA et al., 2015). Nestes estudos os pacientes tiveram aumento do comprimento do passo e aumento da velocidade de marcha através dessas pistas.

A fisioterapia clássica utiliza a cinesioterapia como recurso principal. Trata-se de terapia por meio de exercícios, em que se destacam os movimentos passivo-rítmicos e rotatórios, que servem para ajudar a diminuir a rigidez e para relaxar. Podem ser utilizadas também a massoterapia e outras técnicas de relaxamento. Devido à diminuição da capacidade respiratória, que pode ser uma das consequências da rigidez e da bradicinesia, as técnicas de reeducação respiratória e de limpeza brônquica são de grande valia no tratamento fisioterápico da DP. O treino de marcha é necessário para a manutenção e o aprimoramento da função motora. O planejamento motor, que ensina o paciente a recrutar os movimentos voluntários, e, quando necessário, a utilização dos alarmes visuais e adaptações do ambiente, complementam o treinamento (FREITAS E PY, 2016; PINHEIRO et al., 2016).

O treinamento físico é outra intervenção que tem se mostrado muito benéfico nos estudos de DP. Perdas na mobilidade significam um importante desafio terapêutico, uma vez que o tratamento farmacológico (*i.e.*, medicação dopaminérgica) tem efeito restritivo sobre isto (GRABLI et al., 2012). A prática de exercício é altamente recomendada para indivíduos com DP, visto que o treinamento tem o potencial de reduzir os déficits na mobilidade bem como melhorar os fatores de riscos cardiometabólicos, os sintomas motores, o componente cognitivo, o medo de cair, o equilíbrio, a eficácia na marcha em situações de dupla tarefa, o rendimento na força muscular, o aumento na massa muscular e os mecanismos inibitórios espinhais, recomendando-se portanto como um caminho terapêutico muito pertinente (HIRSCH et al., 2016; HIRSCH et al., 2018).

O treinamento de força tem sido evidenciado como importante em pacientes neurológicos. No estudo realizado por DAVID et al (2016) no *Clinical Motor Control Laboratory at University of Illinois at Chicago*, cuja amostra foi de 48 participantes e 24 meses de intervenção, o objetivo do seguimento foi investigar os efeitos do treinamento progressivo de força (TPF) nas medidas de força e bradicinesia de membros superiores. Os achados sugerem que o TPF contribui significativamente para a melhora da bradicinesia de membros superiores após 24 meses de intervenção. Apesar de melhorar a força muscular de indivíduos com DP, ainda são escassos estudos que investigam os efeitos do treinamento de força em outras variáveis, tais como desfechos cognitivos, de funcionalidade e de mobilidade. Da mesma forma, no que diz respeito aos potenciais benefícios do treinamento com uso de faixas nas diferentes variáveis de interesse em idosos e pacientes com Parkinson (HIRSCH et al., 2018; CHUNG et al., 2015). Programas de treinamento de potência muscular têm demonstrado melhora no equilíbrio, nas tarefas funcionais, velocidade da contração muscular

de idosos e no ganho de massa muscular em idosos fisicamente independentes (PEREIRA et al., 2012; DALY et al., 2015; NOGUEIRA et al., 2009) e também em idosos frágeis (HRUDA et al., 2003).

Autores evidenciaram efeitos positivos do treinamento físico na força muscular nos pacientes com Doença de Parkinson, porém com benefício limitado na mobilidade, nos sintomas motores, no equilíbrio, no medo de cair e na qualidade de vida. Alguns sugerem que exercícios com alta complexidade motora (que exigem muito a atenção, a memória e o planejamento motor) são mais efetivos na estimulação cortical, o que já foi evidenciado em idosos saudáveis (MUIR, JONES e NADA, 2009). Em relação ao comprometimento cognitivo, existe apenas um estudo controlado e randomizado que reporta melhoras cognitivas nesses indivíduos, após 12 meses de teste físico (DAVID, LEURGANS e ROBICHAUD, 2015).

Diversos estudos demonstraram que o exercício físico em pessoas com DP aumenta a capacidade dos mesmos em deambular com segurança em casa ou na comunidade, promove maior autonomia na realização das atividades de vida diária, principalmente na manutenção da aptidão física por um maior período de tempo reduzindo a taxa de mortalidade desses indivíduos (FALVO et al., 2008). Guideline da *American College of Sports and Medicine* (ACSM) recomenda exercício físico com resistência como terapia principal para modulação positiva de parâmetros morfológicos e funcionais de idosos, sendo esta a modalidade capaz de manter ou até aumentar a massa muscular, a funcionalidade física, a força e potência muscular (GARBER et al., 2011).

Pessoas com DP que praticam Exercício Físico (EF) regularmente, ou treinamento físico (TF), conseguem realizar as atividades da vida diária (AVD) por mais tempo e reduzir a progressão de sintomas como rigidez muscular e falta de flexibilidade. Para isso, os programas de TF devem priorizar o fortalecimento do tecido muscular esquelético, o aumento da flexibilidade e melhoria do sistema cardiovascular (TYSNES e STORSTEIN, 2017).

Uma revisão sistemática publicada em 2013, identificou ganhos na força muscular sem melhoras na velocidade da marcha e no equilíbrio de indivíduos com DP após um programa de fortalecimento progressivo. Os autores concluíram que a potência muscular pode ser mais efetiva na capacidade de realizar essas atividades do que a força muscular, ou seja, a potência

muscular é um preditor mais determinante do que a força no desempenho funcional da marcha e do risco de quedas em indivíduos com DP (LIMA et al., 2013). O treinamento de força potente é uma efetiva terapia para postergar e reabilitar estas deficiências (LIMA, SCIANNI e RODRIGUES-DE-PAULA 2013). Neste contexto, as faixas elásticas (Thera-band®) são ferramentas simples de manusear que podem ser utilizadas no treinamento. Estas permitem que todos os grandes grupos musculares do corpo humano sejam trabalhados. As faixas são divididas em cores (amarela, vermelha, verde, azul, preta, prata e ouro), onde cada cor representa um nível diferente de resistência. Ainda, para se caracterizar e quantificar tal resistência, deve-se levar em consideração a distância e a direção à determinada articulação que está sendo exigida. Dessa maneira, resistências variadas são permitidas, o que proporciona grande mobilidade e aumento da intensidade do exercício, sem uso excessivo de peso. A resistência dos tubos elásticos varia com o alongamento da tubulação durante movimentos em diferentes graus de amplitude de movimento. Ela pode ser estimada usando modelos matemáticos, para que a resistência fornecida pela tubulação a qualquer exercício possa ser prevista.

Webber e Porter (2015) concluíram que o treinamento muscular do tornozelo, envolvendo velocidade alta, realizado com uso de faixas elásticas, melhorou significativamente o tempo de movimento dos idosos, quando comparados ao grupo ao grupo controle. É provável que a competência na velocidade de movimento tenha implicações clínicas relevantes para o desempenho funcional de idosos com baixa mobilidade e risco de quedas (WEBBER et al., 2010). Diferente desta pesquisa, na qual a população estudada foi de idosos saudáveis, neste estudo de NI et al (2016), investigou-se pacientes com DP. O estudo objetivou avaliar os efeitos do treinamento de força potente na bradicinesia e no desempenho muscular em pacientes idosos com DP. Os autores concluíram que três meses treinando força potente reduziu significativamente a bradicinesia e aumentou a força e a potência muscular em pacientes idosos com DP. Essa modalidade de treinamento se mostrou eficaz para melhorar a função física e a qualidade de vida da DP(NI et al., 2016).

Essas ferramentas são portáteis, de baixo custo, confiável, de alta aplicação prática. Devido a tais características para aquisição e uso, somadas às variadas resistências e aos modelos de exercícios que elas possibilitam, obtêm-se benefícios com seu uso, principalmente em pacientes que necessitam de atividades físicas para manter uma boa qualidade de vida, como as pessoas com DP. Alguns exemplos de benefícios são a redução da limitação de

movimentos, melhora da mobilidade e flexibilidade, melhora da postura corporal, melhora do equilíbrio e redução do risco de quedas(MARTINS et al., 2013; UCHIDA et al., 2016).

No entanto, não há diretrizes indicando qual a melhor estratégia de exercício físico, métodos de treinamento que tenham o potencial de minimizar os sintomas parkinsonianos, os comprometimentos na mobilidade e na cognição, tornam-se necessários mais estudos neste campo(LIMA et al., 2013; NI et al., 2016).

2. JUSTIFICATIVA

Ainda não há evidências suficientes de que exercícios com Thera-band® sejam tolerados, seguros e efetivos na melhora do sistema cardiovascular, respostas autonômicas, neuroplasticidade cerebral e nos marcadores de inflamação no contexto da DP. Portanto, estratégias de treinamento para a melhora da potência muscular, através de movimentos rápidos devem fazer parte de um programa de exercícios na doença de Parkinson. Novos estudos para investigar os efeitos desse tipo de treinamento na DP a fim de direcionar tratamentos com base em exercícios físicos que possam efetivamente influenciar na saúde dessa população.

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivos gerais

Avaliar os efeitos agudos do treinamento de potência com faixas elásticas no sistema cardiovascular, respostas autonômicas, neuroplasticidade cerebral e nos marcadores de inflamação no contexto da Doença de Parkinson.

2.1.2 Objetivos específicos

Avaliar se o treinamento de potência com faixas e tubos elásticos para membros superiores e inferiores, realizado em uma única sessão, é uma intervenção eficaz para melhora da variabilidade da frequência cardíaca, resistência vascular periférica, BDNF, NGF, IL6, IL10, TNF, NGFR (p75NTR), NTRK1, NTRK2 e RELA de pacientes com doença de Parkinson de leve a moderada.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado cruzado que avaliará os efeitos de uma sessão de treinamento única nas respostas cardiovasculares e autonômicas, neuroplasticidade cerebral e marcadores inflamatórios na Doença de Parkinson.

Esse estudo acontecerá em duas etapas, cada uma com uma coleta e avaliação laboratorial semanal, com uma semana de intervalo. Segue-se o planejamento das etapas: a) Uma triagem dos parâmetros basais dos participantes (Semana 1); b) Uma sessão de familiarização com o treinamento de potência com faixas e tubos elásticos; c) Uma sessão onde os participantes realizarão um programa de treinamento de potência com faixas e tubos elásticos e uma sessão controle onde eles ficarão em repouso (sem exercício) durante um tempo igual ao tempo da sessão de treinamento, separados por um intervalo de 7 dias (Semana 2 e 3). Todos os participantes serão submetidos a ambas sessões, a controle e a de treinamento, de forma cruzada. Os participantes de ambos os grupos realizarão as sessões durante as fases “on” dos medicamentos antiparkinsonianos. Antes, durante e depois da intervenção e do controle serão aferidas a frequência e a variabilidade da frequência cardíaca, no início e logo após o final das sessões, os indivíduos realizarão exames de sangue e saliva para checagem dos biomarcadores, assim como consta no desenho experimental (figura 1).

O protocolo da intervenção planejada foi previamente publicado (Lima DP et al, 2020) e desenvolvido em acordo com o *Intervention Model Description and Replication Checklist* (TIDieR) (Hoffmann TC et al, 2014). Nesse estudo, algumas adaptações serão consideradas. A intervenção será de apenas 1 dia e os exercícios utilizados serão os mesmos da segunda fase do protocolo citado. Esse estudo passará pela apreciação de comitê de ética aprovará e cada participante envolvido no projeto preencherá um formulário padronizado de consentimento. Esse estudo concorda com os guidelines éticos internacionais e encontra-se de acordo com a Declaração de Helsinki. O estudo preencherá os critérios do guideline CONSORT Statement's. Esse projeto será

submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará/Hospital Universitário Walter Cantídio, no Brazil.

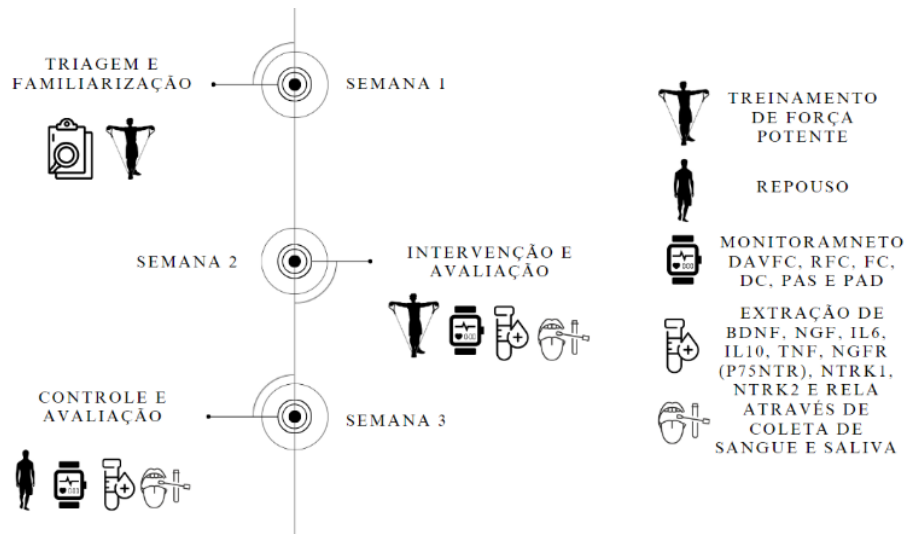


Figura 1. Desenho experimental

3.2 Recrutamento da amostra

3.2.1 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra para este ensaio clínico foi fundamentado no princípio de detectar uma diferença significativa na medida de desfecho principal, considerando um tamanho de efeito substancial de 1.26 (DE PAULA et al., 2019). Esse tamanho de efeito reflete a diferença esperada entre os grupos de intervenção e controle, padronizada pela variabilidade observada, e é considerado robusto para fins clínicos e de pesquisa. Foi utilizada uma fórmula derivada da necessidade de estimar a diferença entre dois grupos, considerando a variabilidade dos dados e o risco de erros tipo I e tipo II (falsos positivos e falsos negativos, respectivamente). O d de Cohen's é uma medida prática que expressa essa diferença em termos de desvio padrão, facilitando a interpretação e a comparação entre estudos diferentes (Cohen, 1988). Com um nível de significância de 0.05 e um poder estatístico de 80%, estimamos que cada grupo necessita de aproximadamente 11 participantes. Portanto, o tamanho total da amostra recomendado para o estudo é de 22 participantes, divididos igualmente entre os grupos experimental e controle.

3.2.2 Recrutamento, aleatorização e cegamento

Os dados dos pacientes com DP que cumpram os critérios de inclusão do estudo serão obtidos a partir da base de dados existente na clínica ambulatorial de distúrbios do movimento do HUWC. Os pacientes serão recrutados durante as consultas de rotina, aqueles que consentirem serão encaminhados para uma consulta com geriatra da equipe, no mesmo dia, para confirmação dos critérios de elegibilidade. Os pacientes que tiverem a elegibilidade confirmada, preencherão o termo de consentimento livre esclarecido.

3.3 Critérios de elegibilidade

Serão elegíveis os participantes que satisfaçam os critérios de inclusão e que estejam dispostos a dar o seu consentimento informado por escrito antes do início do ensaio. Os participantes serão informados de que podem desistir do estudo em qualquer altura e que a sua desistência não terá impacto nos seus cuidados ou na sua inclusão em estudos futuros.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Participantes preenchendo todos os seguintes critérios no momento da randomização serão incluídos no estudo:

- 1) Diagnóstico de Doença de Parkinson de acordo com os critérios do MDS-UPDRS
- 2) Doença de parkinson nos estágios I a III de acordo com a escala Hoehn&Yahr modificada.
- 3) Sem alterações no regime de tratamento medicamentoso há pelo menos 4 semanas antes do ensaio.
- 4) Alfabetizados.
- 5) Capaz de realizar atividades básicas de vida diária de forma independente, com uma pontuação na escala de Schwab and England de pelo menos 80%.
- 6) Idade maior que ou igual a 40 anos.
- 7) Proveniência de Fortaleza ou Região Metropolitana.

3.3.2. Critérios de exclusão

Participantes preenchendo todos os seguintes critérios no momento da randomização serão excluídos no estudo:

- 1) IMC maior que 40 e menor que 20;
- 2) Diagnóstico da doença de Chron e colite ulcerosa;
- 3) Diagnóstico de esclerose múltipla, ADEM, parkinsonismo mais, doença cerebrovascular com sequelas motoras, Guilliam-Barrè;
- 4) Síndrome demencial de qualquer etiologia, de acordo com MSD-V;
- 5) Esquizofrenia com hospitalização ou episódio psicótico ou ideação suicida nos últimos 6 anos;
- 6) Transtorno afetivo bipolar com hospitalização ou episódio de mania ou episódio de hipomania ou episódio de depressão nos últimos 6 meses;
- 7) Depressão com hospitalização ou ideação suicida ou episódio psicótico nos últimos 6 meses;
- 8) Infarto do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST nos últimos 12 meses;
- 9) Cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia percutânea nos últimos 12 meses;
- 10) Arritmia não controlada;
- 11) DPOC grave ou dependente de oxigênio;
- 12) Insuficiência cardíaca com classe funcional III ou IV;
- 13) Pressão sanguínea em repouso maior ou igual a 160 x 100 mmHg;
- 14) Ser portador de Desfibrilador implantável de cardioversão (CDI);
- 15) Doença renal crônica grave (Cl Cr <30);
- 16) Retinopatia proliferativa (DM2);
- 17) Neuropatia periférica com comprometimento motor;
- 18) Deficiência auditiva moderada a grave (incapacidade de manter um diálogo ou necessidade de leitura labial);
- 19) Deficiência visual moderada a grave (acuidade visual mínima 20/70 - Snellen);
- 20) Câncer em atividade ou em tratamento;
- 21) História de cirurgia convencional ou DBS para doença de Parkinson;
- 22) Consumo de álcool superior a 14 doses por semana;
- 23) Viver com pessoas que participam do mesmo estudo;
- 24) Tromboembolismo sem regime de anticoagulação;

- 25) Perda de peso significativa (10% do peso normal) nos últimos 6 meses;
- 26) Falta de apoio da família para participar do estudo;
- 27) Cirurgia bariátrica prévia;
- 28) Exercício de força com intensidade moderada por pelo menos 3 x semana;
- 29) Hemoglobina glicada ≥ 12 .
- 30) Indivíduos com DM2

3.4 Descrição dos procedimentos

3.4.1 Grupo intervenção física

O grupo de intervenção passará por uma única sessão de treinamento. Cada sessão será iniciada por 10 minutos de aquecimento seguido pelo treinamento com as faixas e tubos elásticos, com duração de 50 minutos. Os treinos serão compostos por 9 exercícios (alguns com uso de faixas elásticas e outros com uso de tubos elásticos). A resistência da faixa será estabelecida de acordo com nível de condicionamento de cada paciente previamente avaliados. O treino será composto por 3 séries de 8-10 repetições submáximas, com intensidade 6 e 7 (i.e. moderado) na escala borg de percepção subjetiva de esforço (SCHERR et al., 2012) e um minuto de intervalo entre as séries.

A fase concêntrica será realizada da forma mais rápida possível e a excêntrica terá duração de 2 segundos (KRAEMER AND RATAMESS, 2004). As faixas e tubos elásticos serão utilizadas para permitir que os idosos executem a contração concêntrica na maior velocidade possível e que não se preocupem com as limitações de mobilidade na realização do movimento (UCHIDA, NISHIDA et al., 2016).

Todas as faixas e tubos elásticos serão cuidadosamente usadas e armazenadas de acordo com as normas do fabricante (Thera-Band®, Ohio, EUA e Lemgruber ® marca, Brasil), as quais podem ser visualizadas em: <http://www.thera-band.com/instructions.php> e <http://www.lemgruber.com.br/index.php/portugues/>.

3.4.2 Grupo controle

Será realizada uma sessão com tempo de mesma duração que a de intervenção, no entanto nesta sessão o indivíduo irá apenas alternar as suas posições de acordo com a ordem dos exercícios realizados na intervenção, mas sem executá-los.

3.5 Avaliação laboratorial

Biomarcadores relacionados a trofismo neuronal, à neuroplasticidade e à inflamação sistêmica serão avaliados em amostras sanguíneas e de saliva dos pacientes em cada momento de avaliação do estudo. A listagem completa dos marcadores avaliados encontra-se na Tabela 1 e na Tabela 2.

A técnica de PCR quantitativo em tempo real foi escolhida para avaliação das amostras sanguíneas colhidas dos pacientes e produção dos resultados. Essa técnica consiste na ampliação e quantificação de sequências de RNA mensageiro de gene pré-estabelecidos presentes no sangue dos pacientes, permitindo acessar alterações na síntese de determinados marcadores de interesse.

Biomarcador	Gene
Fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) / Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo forma imatura (PRO-BDNF)	<i>BDNF</i>
Fator de crescimento nervoso (NGF) / Fator de crescimento nervoso forma imatura (PRO-NGF)	<i>NGF</i>
Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1)	<i>IGF1</i>
Interleucina 6 (IL6)	<i>IL6</i>
Interleucina 10 (IL10)	<i>IL10</i>
Fator de necrose tumoral (TNF)	<i>TNF</i>
Receptor do fator de crescimento nervoso (NGFR) ou Receptor de neurotrofina p75	<i>NGFR (p75NTR)</i>
Receptor de tropomiosina quinase 1 (TrK1)	<i>NTRK1</i>
Receptor de tropomiosina quinase 2 (TrK2)	<i>NTRK2</i>
Fator nuclear NF-kappa-B subunidade p65	<i>RELA</i>

Tabela 1. Biomarcadores séricos avaliados.

Já para as amostras salivares, optou-se pela realização de ensaios imunoenzimáticos para a avaliação do material coletado dos pacientes. Segue-se a lista de compostos que serão dosados nas amostras de saliva:

- 1) Cortisol
- 2) Ocitocina
- 3) Interleucina 6 (IL6)
- 4) Interleucina 1 beta (IL1 β)
- 5) Interleucina 8 (IL8)
- 6) Interleucina 4 (IL4)

3.5.1 Extração e processamento de amostras séricas

O RNA do sangue total dos pacientes e controles será extraído seguindo-se o protocolo de extração de RNA total do kit SV RNA total isolation system (PROMEGA – Madison, WI, USA). De início, serão adicionados 175 μ L do tampão de lise com β -mercaptoetanol à amostra e o tubo será agitado com vórtex. Após, adicionar-se-á 350 μ L do tampão de diluição, seguida de mistura por inversão de tubo 4 vezes e colocação do material em banho-maria a 70° C por 3 min. A amostra será centrifugada 14000 x g por 10 min a 18° C. O sobrenadante será transferido para um novo tubo ao qual será adicionado 200 μ L de etanol 95%, e a amostra passará por fim por homogeneização por pipetagem.

A mistura homogeneizada será transferida para uma coluna e centrifugada a 14000 x g por 1 min a 18° C. Ao final da centrifugação, o precipitado será descartado. Será adicionado à coluna 600 μ L da solução de lavagem com etanol, seguindo de uma nova centrifugação 14000 x g por 1 min a 18° C. O precipitado novamente será descartado. Na etapa seguinte, será adicionado à coluna mistura contendo 40 μ L de tampão essência amarela, 5 μ L de MnCl₂ 0,09 M e 5 μ L de DNase I, procedendo-se incubação por 15 min em temperatura ambiente.

Adicionar-se-á, após término da incubação, 200 μ L da solução de parada de DNase com etanol. Novamente ocorrerá centrifugação a 14000 x g por 1 min a 18° C.

Serão adicionados, 600 μL da solução de lavagem com etanol, centrifugando novamente a 14000 x g por 1 min a 18° C.

Após o descarte do precipitado formado, serão adicionados mais 250 μL da solução de lavagem com etanol. Suscederá essa adição, centrifugação na rotação máxima da centrífuga por 2 min a 18° C. A coluna será transferida para um novo microtubo e 50 μL de água livre de nuclease serão adicionados, seguindo centrifugação a 14000 x g por 1 min a 18° C e posterior estocagem da amostra de RNA a -80° C. Todos os procedimentos serão realizados conforme instrução dos fabricantes.

3.5.2 Quantificação do RNA

A quantificação será feita por método espectrofotométrico, um dia após a extração das amostras, de modo que haverá tempo do pellet dissolver em água com 1 μL de RNA de cada amostra, utilizando o equipamento Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, EUA). Concomitantemente, realizar-se-á a avaliação da qualidade e pureza do RNA extraído, a qual será obtida por meio das relações 260/280 e 260/230. A avaliação da quantidade de RNA presente em cada amostra é de extrema importância para a obtenção da quantidade de amostra adequada para realização da etapa seguinte, composta pela síntese do ácido desoxirribonucleico complementar (cDNA).

3.5.3 Síntese de cDNA

Após a extração do RNA, o cDNA será sintetizado para que a reação da polimerase em cadeia (PCR) quantitativa seja realizada. A primeira fita de cDNA será produzida utilizando o kit GoScript™ Reverse Transcriptase (PROMEGA, Madison, WI, USA), empregando-se random primers (1.0 μL), mix de dNTPs (100mM) e a enzima transcriptase reversa (50 U/ μL). Utilizaremos o termociclador VeritiPro Thermal Cycler (Applied Biosystems™), seguindo o programa e as condições de termociclagem especificadas pelo fabricante do kit. O cDNA das amostras será corrigido para a utilização de uma concentração de 0,2 μg de cada amostra para a realização da técnica de PCR.

3.5.4 Curva padrão para escolha da concentração da amostra

O teste de eficiência de amplificação será realizado com todos os genes de interesse. Um pool do cDNA das amostras dos pacientes e controles para preparo de uma curva padrão de diluição será preparado com as seguintes concentrações: 0.25, 0.5, 1, 2 e 4 ug/ul. As diluições serão submetidas à amplificação em triplicata em PCR em tempo real no termociclador QuantStudio 3 (ThermoFisher), utilizando mix de GoTaq qPCR (PROMEGA) e 0,5 μ M de cada primer em volume final de 10 μ L. Após amplificação, serão avaliadas as curvas de amplificação e de *melting* através do software QuantStudio Design and Analysis Software (ThermoFisher).

3.5.5 PCR quantitativo em tempo real

Para o monitoramento da RT-qPCR será necessária a padronização de dois genes internos (genes de referência) que apresentem as mesmas condições de ciclagem térmica dos genes de estudos. Bons candidatos a genes referência são genes constitutivos, que apresentam expressão constante nos diversos estágios de desenvolvimento e condições fisiológicas, não sofrendo alteração por tratamentos e/ou outras condições experimentais. A normalização através do uso de genes referência é um método para o controle interno de um possível erro experimental da RT-PCR, que podem ocorrer em qualquer parte do processo, desde a extração do RNA até a quantificação dos transcritos pela metodologia do PCR. Após análise prévia, elegemos o gene da B-actina e do GAPDH como genes de referência para esse estudo.

Os *primers* específicos que serão utilizados neste estudo foram desenhados com base na sequência de RNA mensageiro dos genes-alvo e dos genes de referência disponíveis no banco de dados do Genebank (www.ncbi.nlm.nih.gov), utilizando a plataforma Primer blast (NCBI, 2019; YE et al., 2012).

Gene	Primer sequencing
<i>BDNF</i>	F: GCCAGAATCGGAACCACGAT R: CTCACCTGGTGGAACTCGG
<i>NGF</i>	F: GCGCAGCGAGTTTTGGC

	R: GGATGGGATGATGACCGCTT
<i>IGF1</i>	F: AGAGCCTGCGCAATGGAATA R: ACCCTGTGGGCTTGTTGAAA
<i>IL6</i>	F: CCTTCGGTCCAGTTGCCTTCT R: TCTGAGGTGCCCCATGCTACA
<i>IL10</i>	F: ACACATCAGGGGCTTGCTC R: GTGGTCAGGCTTGGAATGGA
<i>TNF</i>	F: GACAAGCCTGTAGCCCATGT R: GGAGGTTGACCTTGGTCTGG
<i>NGFR (p75NTR)</i>	F: ATGATTCGCCCCAAAGCCAGA R: GCAAAACAGAACAGGCCAGG
<i>NTRK1</i>	F: TCTGGAGCTCCGTGATCTGA R: GCGAGAAGGAGACAGGGATG
<i>NTRK2</i>	F: AGGGCATCCATACCCTCCTT R: TCTTGTGTCTCACGGAAGCC
<i>RELA</i>	F: GCGAATGGCTCGTCTGTAGT R: GTATCTGTGCTCCTCTCGCC

Tabela 2. Marcadores avaliados no estudo e sequência de primers utilizados para avaliação molecular. F “Forward” *primer*; R “Reverse” *primer*

Utilizaremos o mix de GoTaq qPCR (PROMEGA) para um volume total da reação de 10 uL. Cada reação conterá 0,2 ul de cDNA, 500 nM do iniciador de cada gene estudado e 5 uL do Mastermix, que contém todos os reagentes necessários para a reação, além do fluoróforo intercalante. Nós utilizaremos o equipamento QuantStudio 3 (ThermoFisher) seguindo as especificações de número de ciclos, tempo e temperatura do fabricante do kit. Todas as reações serão acompanhadas de um controle de ausência

de contaminação de material genético (controle negativo). Cada amostra será realizada em duplicata, tanto para o gene alvo como para os genes de referências. Todas as amplificações serão finalizadas com a curva de dissociação ou curva de *melting*, que permite verificar a especificidade da reação, além de confirmar a ausência de formação de dímeros de *primers* ou qualquer outro produto inespecífico, que poderiam fornecer falsos resultados.

A curva de *melting* e a detecção da amplificação das amostras será realizada pelo Software QuantStudio Design and Analysis Software (ThermoFisher). À medida que ocorrerá a reação do PCR em tempo real, o *software* gerará um gráfico mostrando a quantificação da intensidade de fluorescência a cada novo ciclo da reação. Ao final, será estabelecido o limiar de detecção denominado *threshold*. A quantificação do material genético será estabelecida no ponto onde ocorre a intersecção do *threshold* com a curva de amplificação. Esse valor será expresso como Ct (*Cycle threshold*) e irá referir à quantidade de ciclos necessários para que a amostra atingisse o limiar de detecção na fase exponencial da amplificação. A partir dos valores obtidos de Ct da reação do PCR em tempo real, serão mensurados os níveis de expressão gênica das amostras utilizando o cálculo da quantificação relativa (Pfaffel, 2001). Esse método baseia-se na quantificação dos transcritos do gene de interesse em relação à um gene de referência e permite analisar a diferença no nível de expressão gênica entre todos os grupos.

3.5.6 Processamento de amostras de saliva

A saliva coletada em tubos salivette®, o qual consiste em um algodão (embebido de saliva) acoplado à um frasco, serão centrifugadas, por dois minutos a 2.200g. Posteriormente, esta será aliquotada e armazenada a -80oC, em tubos plásticos do tipo eppendorfs, até a realização das análises. As condições serão controladas, padronizadas e pré-otimizadas para assegurar a reprodutibilidade dos testes.

Os níveis salivares de cortisol, ocitocina e citocinas IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-4 serão realizadas de acordo com o manual do fabricante pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) no laboratório de Neuropsicofarmacologia do NPDM.

3.6 Avaliação dos parâmetros cardiológicos

3.6.1 Avaliação da VFC de repouso

3.6.1.1 Registro eletrocardiográfico e análise da modulação autonômica cardíaca

Após um período mínimo de dez minutos de repouso para estabilização da FC na posição supina, o registro do sinal eletrocardiográfico de repouso será realizado com o voluntário por um período de cinco minutos, com eletrodos na posição CM5 (utilizando-se eletrocardiograma ADInstruments, Austrália). Os sinais de eletrocardiograma (ECG) registados serão transportados através de conversor analógico-digital (PowerLab, sistema de aquisição de dados de 4 canais, ADInstruments, Austrália) com uma frequência de amostragem de 1024 Hz. Um segmento sem artefatos ou batimentos ectópicos de 5 minutos do ECG será analisado utilizando-se o software LabChart 8.0.10 Copyright© 1994-2015 ADInstruments, o qual permitirá a inspeção visual do sinal de ECG bruto e dos sinais respiratórios, de modo a obter os parâmetros de VFC no domínio do tempo (DT) e da frequência (DF).

3.6.1.2 Análise no domínio do tempo

Esta análise envolverá a comparação de dois sinais diferentes e será analisada utilizando medidas estatísticas. As flutuações da FC serão avaliadas utilizando-se as variáveis (a) desvio padrão dos iRR normais do ECG sensíveis a todas as fontes de variação (SDNN); (b) diferença quadrática média de iRR (RMSSD) e (c) percentagem de intervalos NN sucessivos que variam em mais de 50 ms (pNN50), que são mais sensíveis ao componente de frequência mais elevada e melhores preditores de atividade parassimpática.

3.6.1.3 Análise de domínio da frequência

O modelo autorregressivo (AR) não paramétrico será utilizado para análise de parâmetros do DF. Os dados serão analisados a partir do espectro de potência total em milissegundos ao quadrado (ms²), resultando em valores de Muito Baixa Frequência (Very Low Frequency - VLF) variando de 0,003 a 0,04 Hz, que indica termorregulação e pode ser usada para calcular as unidades normalizadas (nu), de Baixa Frequência (Low Frequency - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, indicando o tônus simpático e parassimpático com predominância simpática e Alta Frequência (High Frequency - HF),

com variação de 0,15 a 0,4Hz, que é indicativa do tônus vagal, ou seja, maior presença de oscilações de baixa ou alta frequência com relação às variações de FC e a relação LF/HF que reflete o equilíbrio simpatovagal. Os resultados obtidos na avaliação da VFC serão apresentados de forma numérica em milissegundos ao quadrado (ms^2).

3.6.2 Análise da VFC após esforço físico

A FC batimento-a-batimento (iRR) será constantemente registrada durante todo o decorrer do teste (iRR teste) e por um período de 60 minutos após o término do teste (iRR recuperação), por meio de cardiofrequencímetro (Polar RS800cx Polar™, Kempele, Finland) com uma frequência de amostragem de 1000 Hz. O sinal de iRR teste e iRR recuperação, serão transmitidos para um computador por meio de interface com dispositivo infravermelho e do software Polar Precision Performance (Polar™, Kempele, Finland). Os sinais serão filtrados pelo programa excluindo os valores do iRR com diferenças maiores que 30% do intervalo R-R precedente (Cunha et al., 2015).

Após a remoção de artefatos os sinais serão então processados pela transformação rápida de Fourier (TRF) usando o método de Welch e uma janela de Hanning com sobreposição de 50%, usando um algoritmo customizado (SinusCor, versão 1.0.1) de Matlab (Matlab 6.0, Mathworks Inc., EUA) (Cunha et al., 2015). As séries de iRR serão então convertidas em séries temporais igualmente espaçadas com intervalos de 200 ms utilizando interpolação de spline cúbica (Task Force, 1996).

3.6.3 Análise time-varying da VFC

Para análise da VFC, no DT, no repouso e na recuperação pós-esforço físico, será realizada a análise “time-varying” da VFC. Inicialmente será realizado o alisamento dos sinais em questão, em todo o sinal registrado. Os primeiros e os últimos valores não serão filtrados. Após o alisamento, será calculado o índice RMSSD (raiz média quadrática da diferença dos iRR sucessivos), para cada janela de 30 segundos (RMSSD30s).

3.6.4 Análise tempo-frequência da VFC

Para análise da VFC no domínio da frequência, no repouso e na recuperação, será utilizada a análise “tempo-frequência”. Para isto, as séries de iRR serão

interpoladas a 6 Hz, por meio de spline cúbica, efetuando-se a remoção do componente de tendência linear do sinal (detrend) e aplicando-se o método de Welch.

Para sua construção, um segmento de 360 amostras será multiplicado por uma janela Hanning antes de calcular sua função de densidade espectral (PSD - power spectral density). Em seguida, a janela será deslocada ao longo do sinal, ao passo de 1 milissegundo, permitindo o cálculo de trechos consecutivos. Para a análise espectral da VFC, em cada espectro de potência, serão calculadas as áreas das bandas de Baixa (LF; 0,04-0,15 Hz) e Alta Frequência (HF; 0,15-0,4 Hz). Em cada período de 60 segundos, serão estimadas as médias dos valores LF e HF, expressas em potência absoluta (em ms^2).

3.6.5 Determinação da RVP

Para determinação da RVP, inicialmente será determinada a faixa de tolerância da VFC de repouso. A faixa de tolerância da VFC de repouso será calculada a partir do coeficiente de variação (CV%) dos valores de RMSSD30s e HF de repouso, de cada indivíduo. Inicialmente, serão calculados, para todos os 10 minutos de repouso, os índices RMSSD30s (10 janelas de 30 segundos) e HF (5 janelas de 1 minuto). Após isto, será realizado o cálculo da média e o desvio padrão destes valores. O CV (%) serão, então, calculados a partir do quociente entre o desvio padrão e a média da VFC de repouso, multiplicado por 100. A faixa de tolerância, portanto, foi a média dos valores de VFC de repouso ± 1 CV (%). No momento em que os valores de RMSSD30s e HF de recuperação alcancem a faixa de tolerância de seus valores de repouso, este será considerado o ponto de RVP.

3.7 Análise estatística dos dados

Tabelas serão usadas para organização dos dados obtidos. As variáveis categóricas descritas através de suas frequências e intervalos de confiança. As variáveis contínuas (idade de início e exames laboratoriais) serão descritas através de suas médias e desvios-padrão. Será utilizado um software para análise estatística comparativa dos dados. O teste de Shapiro-Wilk será aplicado para avaliar a normalidade dos dados por conta do tamanho da amostra. Em caso de não normalidade dos dados, será utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para os dados normalmente distribuídos, serão

utilizados o teste T de amostras pareadas, no caso de variáveis numéricas, e o teste McNemar, para variáveis categóricas.

4. CRONOGRAMA

O cronograma abaixo está estruturado para desenvolvimento em 9 meses

Atividade	Período								
	2024						2025		
	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar
Revisão de literatura	X	X	X						
Submissão ao comitê de ética	X	X	X						
Planejamento das atividades e seleção da amostra			X	X					
Aplicação dos protocolos experimentais e coleta de dados				X	X				
Tratamento estatístico e análise dos resultados						X	X		
Elaboração e publicação de trabalhos								X	X

5. BENEFÍCIOS

Os exercícios físicos são importantes no tratamento da Doença de Parkinson com potencial de melhorar a dificuldade de movimentação, a força muscular, o equilíbrio, a capacidade de fazer as atividades do dia a dia e a qualidade de vida.

Espera-se que este programa possa alterar de maneira positiva o controle dos sintomas da Doença de Parkinson, mas é possível que este benefício não ocorra (ou pelo menos somente em algumas pessoas). Isso ocorre primeiramente porque desconhecemos

todos os benefícios que um programa de treinamento de força potente com elásticos pode trazer ao paciente com Doença de Parkinson(motivo pelo qual realizamos esse estudo); e que algumas variáveis individuais possam interferir nos benefícios esperados. De toda forma, as respostas aos programas podem trazer uma contribuição para o melhor entendimento da condição na população.

Espera-se que os parâmetros cardiovasculares e os biomarcadores neurotróficos e inflamatórios melhorem após a intervenção.

6. RISCOS

Existem pequenos riscos na participação da intervenção física que serão minimizados pela supervisão de profissionais da Educação Física treinados e de um profissional médico. Nesta fase, os riscos/desconfortos previstos são: cansaço nos minutos seguintes a intervenção, moderadas dores e/ou fadiga musculares que podem durar até três dias após o teste e inflamação em articulações e tendões. Profissionais de Educação Física treinados ajustarão os movimentos, os níveis de resistência e de intensidade e fornecerão auxílio se necessário.

A pressão arterial e os batimentos cardíacos serão medidos antes e após cada sessão de exercício. Caso haja queixe de algum desconforto, um profissional de saúde poderá realizar medidas adicionais. O exercício será interrompido caso a equipe do estudo perceba qualquer tipo de alteração que impossibilite a continuação do exercício (palpitações, pressão alta ou pressão baixa, dor muscular e etc.). Serão realizados procedimentos de precaução de quedas desde orientação das vestimentas e calçados a adaptações do movimento caso seja necessário. Todas as medidas de segurança e os procedimentos para intercorrências serão documentados e padronizados para pronta resposta, assim como todos os profissionais envolvidos estarão treinados para prestar os cuidados necessários. Em caso de emergência, o serviço médico do Hospital Walter Cantídio será imediatamente acionado; o paciente receberá os primeiros socorros pelos pesquisadores do estudo e seu contato para emergência será informado.

7. REFERÊNCIAS

AAARSLAND, D. et al. **Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study.** *Neurology*, v. 72, n. 13, p. 1121-1126, 2008.

ALLEN, S. J. et al. **GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration.** *Pharmacology & Therapeutics*, v. 138, n. 2, p. 155–175, maio 2013.

AMBONI, M. et al. **A two-year follow-up study of executive dysfunctions in Parkinsonian patients with freezing of gait at on-state.** *Movement Disorders*, v. 25, n. 6, p. 800-802, 2010.

DE ANGELIS, K. et al. **Artigo SOCIEDADE SOCIEDADE SOCIEDADE SOCIEDADE SOCIEDADE REVISTA da de CARDIOLOGIA do de CARDIOLOGIA do de CARDIOLOGIA do de CARDIOLOGIA do de CARDIOLOGIA do RIO GRANDE DO SUL RIO GRANDE DO SUL RIO GRANDE DO SUL RIO GRANDE DO SUL RESUMO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DOENÇA CARDIOVASCULAR.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo02.pdf>>.

ANTONINI, A.; DENOTARIS, R. **PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease.** *Sleep Medicine*, v. 5, n. 2, p. 201-206, 2004.

VISANJI, N. P. et al. **Heart rate variability in leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson's disease.** *Movement Disorders*, v. 32, n. 4, p. 610–614, 10 jan. 2017.

BARBIERI, R. et al. **Increased Instability of Heartbeat Dynamics in Parkinson's Disease.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cinc.org/archives/2013/pdf/0089.pdf>>. Acesso em: 31 mar. 2024.

BOHNEN, N. I. et al. **History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity.** *Neurology*, v. 73, n. 20, p. 1670–1676, 16 nov. 2009.

BOONSTRA, T. A. et al. **Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology.** *Current opinion in neurology*, v. 21, n. 4, p. 461–71, 2008.

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.

CANO-DE-LA-CUERDA, R. et al. **Is there muscular weakness in Parkinson's Disease?** *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, v. 89, n. 1, p. 70-76, 2010.

CENCIARINI, M.; PETERKA, R.J. **Stimulus-Dependent Changes in the Vestibular Contribution to Human Postural Control.** *Journal of Neurophysiology*, v. 95, n. 5, p. 2733-2750, 2006.

CHAGAS, M. et al. **Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease.** *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online], vol.33, n.1 [cited 2020-02-15], pp.99-101, 2011.

CHUNG, C.; THILARAJAH, S.; TAN, D. **Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical Rehabilitation*, v. 30, n. 1, p. 11-23, 2015.

COHEN, J.; **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences** (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates, 1988

COHEN, R.G.; CHAO, A.; NUTT, J.G. **Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability.** *Neuropsychologia*, v. 49, n. 14, p. 3981-3988, 2011.

CÔTÉ, L.; CRUTCHER, M.D. The basal ganglia. In: KANDEL, E.R.; SCHWARTZ S.H.; JESSEL, T.M. **Principles of neural Science.** Norwalk: Apleton & Lange, 1991.

CUNNINGTON, R.; BRADSHAW, J.L.; IANSEK, R. **The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement.** *Human Movement Science*. v.15, p.627-47, 1996.

DALY, R. et al. **Effectiveness of dual-task functional power training for preventing falls in older people: study protocol for a cluster randomised controlled trial.** *Trials*, v. 16, n. 1, 2015.

DAVID, F. et al. **Progressive resistance exercise restores some properties of the triphasic EMG pattern and improves bradykinesia: the PRET-PD randomized clinical trial.** *Journal of Neurophysiology*, v. 116, n. 5, p. 2298-2311, 2016.

DAVID, F. J. et al. **Exercises Improves Cognition in Parkinson's Disease: The PRET-PD Randomized, Clinical Trial.** *Mov Disord*, v. 30, n. 12, p. 1657-1663 2015.

DE PAULA, T. et al. **Acute Effect of Aerobic and Strength Exercise on Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity in Men With Autonomic Dysfunction.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 33, n. 10, p. 2743–2752, 1 out. 2019.

FALVO, M.; SCHILLING, B.; EARHART, G. **Parkinson's disease and resistive exercise: Rationale, review, and recommendations.** *Movement Disorders*, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2008.

FASANO, A.; LOZANO, A. **Deep brain stimulation for movement disorders.** *Current Opinion in Neurology*, v. 28, n. 4, p. 423-436, 2015.

FRIEDMAN, J. H.; ABRANTES, A. M. **Self perceived weakness in Parkinson's disease.** *Parkinsonism & Related Disorders*, (2012). v. 18, n. 7, p. 887-889, 2012.

GARBER, C. et al. **Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults.** *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GENTILUCCI M.; et al. **Impaired control of an action after supplementary motor area lesion: a case study.** *Neuropsychologia*, v.38, p.1398-404, 2000.

GENTILUCCI, M.; NEGROTTI, A. **The control of an action in Parkinson's disease.** *Experimental Brain Research*, v.129, p.269-77, 1999.

GOETZ, C. et al. **Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results.** Movement Disorders, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008.

GOETZ, C. et al. **Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease.** Movement Disorders, v. 19, n. 9, p. 1020-1028, 2004.

GRABLI, D. et al. **Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease: Figure 1.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v.83, n.10, p. 979-985, 2012.

GRAYBIEL, A.M. et al. **The basal ganglia and adaptive motor control.** Science, v.265, p. 1826-31, 1994.

GRILLNER, S. et al. **Mechanisms for selection of basic motor programs - roles for the striatum and pallidum.** Trends in Neuroscience, v.28, p.364-70, 2005.

GUSATFSSON, H. et al. **Low muscle strength in late adolescence and Parkinson disease later in life.** Neurology. v. 84, n. 18, 2015.

HAMANI, C. et al. **Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation for parkinson disease.** Neurosurgery, v. 62, n. suppl_2, p. 1313-1324, 2008.

HERNANDEZ, D.; REED, X.; SINGLETON, A. **Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance.** Journal of Neurochemistry, v. 139, p. 59-74, 2016.

HERRERO, M.; PAGONABARRAGA, J.; LINAZASORO, G. **Neuroprotective Role of Dopamine Agonists.** The Neurologist, v. 17, p. S54-S66, 2011.

HIRSCH, M. A et al. **Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.** Translational Neurodegener. v. 7, n. 7, 2018.

HIRSCH, M. A.; FARLEY, B; G. **Exercise and neuroplasticity in persons with Parkinson's disease.** Eur J Phys Rehabil Med, v. 45, n. 2, p. 215-29, 2009.

HIRSCH, M. A.; YER, S. S.; SANJAK, M. **Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us?** Parkinsonism Relat Disord, v. 22 Suppl 1, p. S78-81, 2016

HIRSCH, M.; et al. **Exercise for management and treatment of Parkinson's Disease.** Am Fam Physician, v. 79, n. 12, p. 1043, 2009.

HOEHN, M.; YAHR, M. **Parkinsonism: onset, progression, and mortality.** Neurology, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.

HRUDA, K.; HICKS, A.; MCCARTNEY, N. **Training for Muscle Power in Older Adults: Effects on Functional Abilities.** Canadian Journal of Applied Physiology, v. 28, n. 2, p. 178-189, 2003.

ICKENSTEIN, G. et al. **Static posturography in aging and Parkinson's disease.** Frontiers in Aging Neuroscience, v. 4, 2012.

In: FREITAS, E. **Tratado de geriatria e gerontologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016. p. 360-370;1393-1394

JAIN, S. & Goldstein, D. S. **Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis.** Neurobiol. Dis. 46, 572–580 (2012).

JANKOVIC, J. **Parkinson's disease: clinical features and diagnosis.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008.

JUEPTNER M.; WEILLER C. **A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies.** Brain, v.121, p.1437-49, 1998.

KELLY, V.; EUSTERBROCK, A.; SHUMWAY-COOK, A. **A Review of Dual-Task Walking Deficits in People with Parkinson's Disease: Motor and Cognitive Contributions, Mechanisms, and Clinical Implications.** Parkinson's Disease, v. 2012, p. 1-14, 2012.

KOTAGAL, V. et al. **Educational attainment and motor burden in Parkinson's disease.** Movement Disorders, v. 30, n. 8, p. 1143-1147, 2015.

LIMA, L.; SCIANNI, A.; RODRIGUES-DE-PAULA, F. **Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review.** Journal of Physiotherapy, v. 59, n. 1, p. 7-13, 2013.

LIU, T.-W. et al. **Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 8, p. 4148, 8 abr. 2022.

MARTINS, W. et al. **Elastic resistance training to increase muscle strength in elderly: A systematic review with meta-analysis.** Archives of Gerontology and Geriatrics, v. 57, n. 1, p. 8-15, 2013.

MILAZZO, V. et al. **Reverse blood pressure dipping as marker of dysautonomia in Parkinson disease.** Parkinsonism Relat Disord. 2018

MUIR, A. L. et al. **Is neuroplasticity promoted by task complexity?** Journal of Physiotherapy, v.37, n.3, p.136-146, 2009.

MUSLIMOVIĆ, D. et al. **Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study.** Journal of the International Neuropsychological Society, v. 15, n. 03, p. 426, 2009.

NCBI. **Primer designing tool.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>>.

NI, M. et al. **Power training induced change in bradykinesia and muscle power in Parkinson's disease.** Parkinsonism & Related Disorders, v. 23, p. 37-44, 2016

NOCERA, J.R. et al. **Tests of dorsolateral frontal function correlate with objective tests of postural stability in early to moderate stage Parkinson's disease.** Parkinsonism & Related Disorders, v. 16, n. 9, p. 590-594, 2010.

NYHOLM, D. et al. **Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial.** European Journal of Neurology, v. 19, n. 6, p. 820-826, 2011.

OLANOW, C.; STERN, M.; SETHI, K. **The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease** (2009). *Neurology*, v. 72, n. Issue 21, Supplement 4, p. S1-S136, 2009.

ONLA-OR, S.; WINSTEIN, C. **Function of the ‘direct’ and ‘indirect’ pathways of the basal ganglia motor loop: evidence from reciprocal aiming movements in Parkinson’s disease**. *Cognitive Brain Research*, v.10, p.326-32, 2001.

PALASZ, E. et al. **BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson’s Disease**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 3, 10 fev. 2020.

PALMA, J. A. et al. **Is cardiac function impaired in premotor Parkinson’s disease? A retrospective cohort study**. *Mov. Disord.* 28, 591–596, 2013.

PAUMIER, K. L. et al. **Intrastriatal injection of pre-formed mouse α -synuclein fibrils into rats triggers α -synuclein pathology and bilateral nigrostriatal degeneration**. *Neurobiology of disease*, v. 82, p. 185-199, 2015.

PARKINSON, J. **An Essay on the Shaking Palsy**. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 14, n. 2, p. 223–236, 2002.

PEREIRA, A. et al. **Effects of high-speed power training on functional capacity and muscle performance in older women**. *Experimental Gerontology*, v. 47, n. 3, p. 250-255, 2012.

PEREIRA, L.S.M et al. **Fisioterapia em Gerontologia**. In: FREITAS, E. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016.

PEREZ, T. et al. **Cardiocirculatory manifestations in Parkinson’s disease patients without orthostatic hypotension**. *J. Hum. Hypertens.* 29, 604–609, 2015.

PFAFFL M.W. **A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR**. *Nucleic Acids Research*, v. 29, n. 9, p. 2002-2007, 2001.

PINHEIRO, J.E.; BARBOSA, M. **Doença de Parkinson e Outros Distúrbios do Movimento em Idosos**. In: FREITAS, ELIZABETE VIANA; PY, LIGIA (Org.). **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

POSTUMA, R. B., Lanfranchi, P. A., Blais, H., Gagnon, J. F. & Montplaisir, J. Y. **Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder.** *Mov. Disord.* 25, 2304–2310, 2010.

POSTUMA, R. et al.. **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease.** *Movement Disorders*, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

ROCHA, R.M. et al.. **Variabilidade da frequência cardíaca e ritmo circadiano em pacientes com angina estável.** *Rev Socerj*, 2005.

RODRIGUEZ-OROZ, M.; MARIN, C.; DE FABREGUES, O. **Continuous Dopaminergic Stimulation.** *The Neurologist*, v. 17, p. S30-S37, 2011.

SCALZO, P. et al. **Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease.** *Journal of Neurology*, v. 257, n. 4, p. 540–545, 2009.

SCHERR, J. et al. **Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity.** *European Journal of Applied Physiology*, v. 113, n. 1, p. 147–155, 2012.

SOBREIRA-NETO, M. et al. **High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life.** *Eur Neurol.* V. 78, P.330-337, 2017.

SOUSA, A. et al. **Efeitos das pistas visuais na marcha em paciente com Parkinson.** *E-Balonmano.com: Revista de Ciencias del Deporte*, [S.l.], v. 11, p. 185-186, 2015. Disponível em: <<http://www.e-balonmano.com/ojs/index.php/revista/article/view/276>>. Acesso em: 08 março de 2018

SOUZA, C.O., et al. **Relation between educational status and motor scales (UPDRS-III, Berg Balance Scale and timed Up and Go Test) in individuals with Parkinson's disease.** *Movement Disorders*, v. 27, Suppl 1:328. 2012.

SPIILDOOREN, J. et al. **Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning.** *Movement Disorders*, v. 25, n. 15, p. 2563-2570, 2010.

STOCO-OLIVEIRA, M. C et al.. **Parkinson 's disease effect on autonomic modulation: an analysis using geometric indices.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 114–121, 2021.

UCHIDA, M. et al. **Thera-band® elastic band tension: reference values for physical activity.** Journal of Physical Therapy Science, v. 28, n. 4, p. 1266-1271, 2016.

VALAPPIL, R. A. et al. **Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease.** Mov. Disord. 25, 2296–2303, 2010.

VAN DER KOLK, N. et al. **A personalized coaching program increases outdoor activities and physical fitness in sedentary Parkinson patients; a post-hoc analysis of the ParkFit trial.** Parkinsonism & Related Disorders, v. 20, n. 12, p. 1442-1444, 2014.

VERBAAN, D. et al. **Cognitive impairment in Parkinson's disease.** Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 78, n. 11, p. 1182-1187, 2007.

VISANJI, N.P. et al.. **Heart rate variability in leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson's disease.** Mov. Disord. 32, 610–614, 2017.

WEBBER, S.; PORTER, M. **Effects of Ankle Power Training on Movement Time in Mobility-Impaired Older Women.** Medicine & Science in Sports & Exercise, v. 42, n. 7, p. 1233-1240, 2010.

YE, J. et al. **Primer-BLAST: A tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction.** BMC Bioinformatics, v. 13, n. 1, 18 jun. 2012.

8. ORÇAMENTO

ORÇAMENTO DE PROJETO DE PESQUISA	
Título do Projeto: EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO DE FORÇA POTENTE NOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E OS BIOMARCADORES NEUROTÓFICOS E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON DE LEVE A MODERADO.	
Pesquisador Responsável: Pedro Braga Neto	
Instituição/Unidade/Departamento: Hospital Universitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará	
Fonte(s) dos recursos (Instituição ou pessoa): Recursos Próprios	
ITEM	VALOR R\$
4 cardiofrequencímetro RS800cx Polar™, Kempele, Finland	7,596.00
1 Manguito para aplicação da força de compressão externa	447
1 adipômetro científico da marca Cescorf®	570.6
1 Balança digital (Design Clean HD313 - Tanira®)	734.99
1 estadiômetro (E120p - Tonelli®)	567
1 fita métrica da marca Sanny	35
1 eletrocardiograma ADInstruments, Austrália	5,595.12
PowerLab, sistema de aquisição de dados de 4 canais, ADInstruments, Austrália	18,367.69
1 Notebook Lenovo Core I5 intel	3,073.93
Impressora HP pt1100	1,237.90
Escalpe Descartável - CX/100UND	32
50 tubos k3 edta 4ml tampa roxa - Vacuette	60
Adaptador De Agulha Escalpe Para Coleta A Vácuo Com 250un	110
Microtubo De Centrifugação 2,0 mL. Graduado transparente. 500 Un/pct.	125
Microtubos Pcr 200 µl Tampa Chata Transparente. 1000 Un/pct.	280
Ponteira 0,1 - 10 UI Com Filtro. Estéril. 1000 Un/Pct	102
Ponteira 10 - 100 UI Com Filtro. Estéril. 1000 Un/Pct	199
Primers	1,500.00
Master mix Promega	3,700.00
Trizol	1,100.00
Salivette	540
Material de consumo (Faixas theraband + tubing)	4,200.00
TOTAL FINAL: R\$ 50.173,23	

Os equipamentos (material permanente) já estão disponíveis e os recursos são de fonte própria

Fortaleza, 29 de junho de 2024.

 Documento assinado digitalmente
PEDRO BRAGA NETO
Data: 03/07/2024 10:26:34-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Pesquisador responsável