

ANA FLÁVIA FERNANDES FERREIRA

Efeitos do exercício físico na função e biogênese mitocondrial em modelo da doença de Parkinson induzido por 6-hidroxidopamina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto G. Britto

Versão Corrigida

São Paulo
2020

RESUMO

FERREIRA, AFF. **Efeitos do exercício físico na função e biogênese mitocondrial em modelo da doença de Parkinson induzido por 6-hidroxidopamina**. 2020. 85f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum entre os idosos. É caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNc) e diminuição de dopamina em áreas de projeção, como o estriado (CPu). Estudos recentes têm demonstrado a presença de alterações mitocondriais, tanto em modelos animais quanto em pacientes com DP. As alterações envolvem redução da atividade e da quantidade dos complexos respiratórios e a diminuição dos níveis de fatores transcricionais, como PGC-1 α , NRF-1 e TFAM, responsáveis pela biogênese mitocondrial. Por outro lado, o exercício físico tem se mostrado uma ferramenta importante tanto por atuar na melhora dos sintomas parkinsonianos como por reduzir o risco do desencadeamento da doença. Além disso, diversos estudos em outros modelos apontam seu efeito benéfico ao estimular a biogênese e função mitocondrial. Porém, a relação entre exercício físico e alterações mitocondriais na DP não estão bem estabelecidas, e não se sabe qual a duração necessária de treinamento físico para o surgimento dos efeitos benéficos. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do exercício em esteira, em diferentes durações, sobre a expressão de proteínas mitocondriais envolvidas na biogênese (PGC-1 α , NRF-1, TFAM) e na função mitocondrial através da avaliação do sistema de fosforilação oxidativa (OXPHOS). Para tal, ratos Wistar machos foram submetidos à cirurgia estereotáxica com microinfusão de 6-OHDA e ao protocolo de exercício em esteira (40 minutos, 10 m/min, 3x/semana, em dias alternados) por uma ou quatro semanas. Após o término do protocolo de exercício, foram realizados os testes comportamentais (teste de rotação por apomorfina e de marcha). Os níveis de proteínas na SNc e CPu foram mensurados por imuno-histoquímica e *immunoblotting*. A função da atividade dos complexos mitocondriais foi avaliada pelo ensaio da atividade enzimática da cadeia transportadora de elétrons. Os resultados indicaram uma alteração

comportamental motora dos ratos injetados com 6-OHDA, que foi revertida após quatro semanas de treinamento, assim como uma melhora do sistema dopaminérgico. Com relação a mitocôndria, foram encontrados diferenças apenas na SNc. Os benefícios do exercício parecem ocorrer de maneira progressiva ao proteger contra a redução de PGC-1 α e NRF-1 após uma semana de treinamento, e impedir o comprometimento da expressão de PGC-1 α , NRF-1, TFAM e do complexo I, além de sua atividade, após quatro semanas de exercício em esteira. Assim, esse estudo demonstra o provável envolvimento da biogênese e função mitocondrial entre os mecanismos pelo qual o exercício físico intermitente em esteira é capaz de promover uma neuroproteção na DP, mesmo em fases iniciais do treinamento físico.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Exercício físico. Biogênese mitocondrial. Complexos respiratórios mitocondriais. Atividade do complexo I.

ABSTRACT

FERREIRA, AFF. **Effects of physical exercise on mitochondrial biogenesis and function on a Parkinson's disease model induced by 6-hydroxidopamine.** 2020. 85f. Dissertation (Master's degree in Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder among elderly. It is characterized by a progressive loss of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta (SNc) and a decreased of dopamine on its projection areas such as striatum (CPu). Recent studies have shown the presence of mitochondrial alterations, both in animal models and in patients with PD. Alterations involves reduced activity and quantity of respiratory complexes and decreased levels of the transcription factors responsible for mitochondrial biogenesis, such as PGC-1 α , NRF-1 and TFAM. On the other hand, physical exercise has proved to be an important tool as it can improve parkinsonian symptoms and reduce the risk of getting the disease. In addition, several studies point to its beneficial effect of stimulating biogenesis and mitochondrial function. However, the relationship between exercise and mitochondrial alterations in PD is not well established, neither which is the duration of physical exercise capable of promote beneficial effects. In this sense, the objective of this work was to evaluate the effect of different durations of treadmill exercise in the expression of mitochondrial proteins involved in mitochondrial biogenesis (PGC-1 α , NRF-1, TFAM) and function trough the oxidative phosphorylation system (OXPHOS). Male Wistar rats underwent stereotactic surgery with 6-OHDA microinfusion and treadmill exercise protocol (40 minutes, 10 m/min, 3 x/week, one day and another) for one or four weeks. After the end of the protocol, behavioral tests (apomorphine rotation and gait test) were performed. Protein levels in SNc and CPu were measured by immunohistochemistry and immunoblotting. Mitochondrial respiratory function was assessed by the enzymatic activity assay of the electron transport chain. Results indicate a motor behavioral change in rats injected with 6-OHDA that was reversed after four weeks of training, as well as an improvement in the dopaminergic system. Regarding mitochondria, alterations were found only in SNc. Beneficial exercise effects appears to act progressively

by protecting against the reduction of PGC-1 α and NRF-1, after one week of training, and preventing an impaired expression of PGC-1 α , NRF-1, TFAM and complex I, and also its activity, after four weeks of treadmill exercise. Thus, this study demonstrates the possible involvement of mitochondrial biogenesis and function among the mechanisms by which an intermittent physical exercise is capable of promote neuroprotection in PD, even in early phases of physical exercise.

Keywords: Parkinson's disease. Physical exercise. Mitochondrial biogenesis. Mitochondrial respiratory chain. Complex I activity.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Parkinson

A expectativa de vida da população mundial tem se tornado cada vez maior, acompanhada, conseqüentemente, por um aumento no número de pessoas idosas. Em 2015, 12,3% da população mundial era composta por pessoas com mais de sessenta anos de idade, e essa proporção é estimada para 16,5% em 2030 e para 21,5% em 2050 (UNDESA, 2019). Logo, esse cenário se torna preocupante, visto que o envelhecimento está associado a diversas doenças crônicas e debilitantes, como diabetes, câncer, doenças cardíacas e neurodegenerativas, tal como a doença de Parkinson (FONTANA, 2009; GUSDON *et al.*, 2017).

A DP é uma doença crônica progressiva, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum entre os idosos, logo depois da doença de Alzheimer (PRINGSHEIM *et al.*, 2014). É caracterizada por déficits das funções motoras que levam ao aparecimento de sintomas como bradicinesia (lentidão de movimento ou dificuldade em iniciá-lo), acinesia (ausência de movimento), tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade postural e disfunções na marcha. Há também sintomas não motores, como hiposmia (perda parcial do olfato), mudanças de personalidade, distúrbios de sono, dor muscular e neuropática central, depressão, alucinações, delírio e demência. Os sintomas não motores geralmente surgem antes dos sintomas motores, e são na maioria das vezes negligenciados, o que dificulta o diagnóstico precoce da doença, e conseqüentemente o prognóstico clínico (WHO, 2006).

Com relação à prevalência, a DP afeta entre 1 e 2 indivíduos a cada 1000 habitantes, sendo que o aparecimento da doença antes dos 40 anos de idade se restringe a menos de 5% dos casos. Com a progressão da idade, ocorre um acréscimo no número de casos da doença, acometendo 1% da população em torno de 60 anos e 4% acima de 80 anos (PRINGSHEIM *et al.*, 2014). Causas genéticas envolvem apenas 5-10% dos casos, sendo, portanto, mais comum a forma esporádica da doença (TYSNES; STORSTEIN, 2017). Estima-se que o custo anual da DP por paciente na cidade de São Paulo seja cerca de dezoito

mil reais, o que a torna um fator preocupante para a saúde pública (BOVOLENTA *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da DP é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNc), um dos componentes dos núcleos da base. Neurônios dessa região se projetam para o estriado (núcleos caudado e putâmen) (CPu) pelo trato nigroestriatal, ocorrendo, conseqüentemente, uma redução nos níveis de dopamina nessa estrutura (WHO, 2006; DEXTER; JENNER, 2013). Os núcleos da base participam, principalmente, da circuitaria de controle motor. Entretanto, somente quando cerca de 40-60% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra foram degenerados os sintomas motores aparecem e a DP é diagnosticada (GIGUERE; BURKE NANNI; TRUDEAU, 2018).

Estudos que busquem compreender melhor a patogênese e a progressão da DP são fundamentais. Nesse sentido, foram desenvolvidos diversos modelos animais da doença, os quais mimetizam algumas alterações e sintomas observados em humanos. Os modelos com toxina são capazes de induzir a morte dos neurônios dopaminérgicos observada na patologia, e têm sido muito utilizados. Dentre essas toxinas estão o 1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), o paraquat, a rotenona e a 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (SIMOLA; MORELLI; CARTA, 2007; GHATAK *et al.*, 2018).

O modelo de indução da DP pela 6-OHDA foi utilizado pela primeira vez em 1968 (UNGERSTEDT, 1968), e desde então tem sido um dos modelos mais empregados para o estudo dessa patologia (SIMOLA; MORELLI; CARTA, 2007). Tendo em vista que a toxina não atravessa a barreira hematoencefálica é necessário administrá-la por meio de uma injeção intracerebral. A neurotoxina é análoga a dopamina e tem afinidade pelo seu transportador, desse modo é levada para o interior de neurônios dopaminérgicos onde é oxidada a peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e paraquinona (GHATAK *et al.*, 2018). Após a oxidação, ocorre inibição do complexo respiratório mitocondrial I resultando na produção de radicais livres. Estas reações contribuem para um quadro de estresse oxidativo que, por fim, induz a morte neuronal (KONNOVA; SWANBERG, 2018).

A indução do modelo em roedores geralmente é feita por uma injeção unilateral da toxina no estriado, visto que a bilateral pode aumentar a mortalidade dos animais e quando administrada diretamente na substância negra a morte

neuronal é acelerada e severa. Logo, a injeção unilateral no estriado caracteriza um modelo de progressão lenta da neurodegeneração, sendo mais próxima do observado em humanos com a DP, onde há um predomínio na degeneração do hemisfério cerebral correspondente ao lado contralateral em que se tem início os sintomas clínicos (KONNOVA; SWANBERG, 2018). É importante ressaltar que a 6-OHDA tem seu pico de ação entre o terceiro e o sétimo dia após sua administração, sendo que depois de um mês o processo de morte neuronal já ocorreu, ou seja, a quantidade de neurônios se mantém estável após a ação da 6-OHDA (ALVAREZ-FISCHER *et al.*, 2008; GARCIA; REAL; BRITTO, 2017). Deste modo, com esse modelo podemos avaliar estágios mais precoces da doença, o que se torna útil quando se pretende estudar algum tipo de intervenção terapêutica (HOU *et al.*, 2017).

1.2 Função e Biogênese Mitocondrial

Mitocôndrias são organelas essenciais para a função celular, principalmente por serem capazes de fornecer a energia necessária, por meio da síntese de ATP, para que todos os processos celulares fisiológicos ocorram (VAN DER BLIEK; SEDENSKY; MORGAN, 2017). Além disso, essa organela também exerce outras funções, dentre elas a regulação da homeostase do cálcio, dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de processos apoptóticos (OTERA; MIHARA, 2012; HEKIMI; WANG; NOE, 2016; ROMERO-GARCIA; PRADO-GARCIA, 2019).

A estrutura mitocondrial é composta por um sistema de membranas duplas, uma externa (HOOD *et al.*, 2015) e uma interna (MMI), entre as quais está o espaço intermembranar. Na MMI estão inseridos cinco complexos enzimáticos, dos quais os quatro primeiros (I-IV) fazem parte da cadeia transportadora de elétrons (CTE), e o último deles é responsável pela produção de ATP (Complexo V ou ATP sintase). Dentro da MMI está a matriz mitocondrial, local onde os processos do ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico, ocorrem (TILOKANI *et al.*, 2018).

Pela atividade do ciclo de Krebs elétrons são formados e coenzimas (NADH e FADH) são requeridas para transportá-los até a CTE acoplada ao sistema de fosforilação oxidativa (OXPHOS). Esses elétrons fluem pelos quatro

complexos (I-IV) através de uma série de reações de redução e oxidação, sendo o último complexo responsável pela transferência dos elétrons para o acceptor final, uma molécula de oxigênio, formando então água. Nesse processo são bombeados prótons H^+ para o espaço intermembranar, criando um gradiente eletroquímico que é utilizado pela ATP sintase para fosforilar uma molécula de ADP, resultando na formação de ATP (PROCACCIO *et al.*, 2014; VAN DER BLIEK; SEDENSKY; MORGAN, 2017).

A sequência de eventos que vai desde a oxidação das coenzimas NADH e FADH até a fosforilação do ADP para a síntese do ATP, com a participação dos cinco complexos da enzímicos mitocondriais (I, II, III, IV e V), recebe o nome de respiração celular (WILSON, 2017). Após esse processo, a célula passa a dispor de energia que será utilizada em diversas de suas atividades.

Quando um elétron é transferido para o oxigênio de modo precoce pelos complexos I ou III, ocorre a formação de ânion superóxido (O_2^-). Essa molécula contém um elétron desemparelhado, e por isso se torna instável e tende a interagir com outras moléculas na tentativa de se estabilizar. Para reduzir essa instabilidade a enzima superóxido desmutase (SOD) converte o O_2^- em H_2O_2 . Por sua vez, H_2O_2 também pode ser transformado no radical hidroxila ($\bullet OH$), o qual apresenta maior reatividade (MAILLOUX, 2015). Todas essas moléculas são altamente reativas, e por isso são chamadas de EROs. Quando a produção de EROs excede a capacidade antioxidante da célula um quadro de estresse oxidativo se instala, no qual os EROs podem interagir com proteínas, lipídeos e DNA, causando diversos danos celulares (ANDREYEV *et al.*, 2015).

Diante desse quadro oxidativo, a manutenção da integridade das mitocôndrias se mostra importante. Para tal, novas proteínas precisam ser sintetizadas e esse processo ocorre tanto no núcleo celular quanto na própria organela, que utiliza seu DNA mitocondrial (DNAm) para produzir 13 proteínas, 22 tRNAs e 2 RNAs (DEBALSI; HOFF; COPELAND, 2017). As novas proteínas são integradas às mitocôndrias pré-existentes e, associado ao processo de fissão mitocondrial, resulta na manutenção da densidade e conteúdo mitocondrial e na formação de novas organelas. Esse processo corresponde à biogênese mitocondrial, e é regulado por vários fatores transcricionais (PROCACCIO *et al.*, 2014).

Dentre os fatores transcricionais mencionados, o co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1 α) é considerado o regulador central da biogênese mitocondrial, por coordenar a transcrição e expressão de importantes proteínas pelo DNA nuclear (DNAn) e mitocondrial (SCARPULLA, 2008). PGC-1 α regula a expressão e a ativação do fator respiratório nuclear 1 (NRF-1), que, por sua vez, atua em genes nucleares que codificam as subunidades da CTE. Juntos, PGC-1 α e NRF-1 ativam a expressão do fator transcricional mitocondrial (TFAM), que atuará no próprio material genético mitocondrial, levando à síntese de proteínas que compõem as subunidades da cadeia respiratória (HOOD *et al.*, 2015; PALIKARAS *et al.*, 2017).

A atividade de PGC-1 α também pode ser modulada por alguns fatores, dentre eles se destacam a ação de sirtuínas (SIRT) e da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). As SIRT, em humanos, compõem uma família de proteínas constituída por sete tipos (SIRT1-7), os quais regulam inúmeros processos, como a expressão gênica, metabolismo celular, apoptose, reparo do DNA, ciclo celular, entre outros (GRABOWSKA; SIKORA; BIELAK-ZMIJEWSKA, 2017). Ademais, também atuam diretamente ativando PGC-1 α ao removerem um grupo acetil da molécula (JODEIRI FARSHBAF *et al.*, 2016). Já o AMPK é uma proteína sensível às alterações nos níveis de AMP/ATP, e assim regula a homeostase energética bem como estimula a ação de PGC-1 α através de sua fosforilação (JODEIRI FARSHBAF *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2016).

Diante de todas essas funções mitocondriais essenciais para a sobrevivência celular, alterações nesta organela podem levar a danos intracelulares que, por conseguinte, desencadeiam modificações teciduais e/ou orgânicas, afetando o funcionamento adequado dos diversos sistemas fisiológicos. Têm sido reportadas alterações mitocondriais em várias patologias, como no glaucoma, na diabetes, no câncer e nas doenças neurodegenerativas (CHATURVEDI; FLINT BEAL, 2013; JODEIRI FARSHBAF *et al.*, 2016). Uma menor produção de ATP, distúrbios na biogênese e mitofagia, alterações na morfologia e na atividade dos complexos respiratórios são exemplos de alterações encontradas (MORTIBOYS *et al.*, 2018).

A associação entre danos mitocondriais e a DP foi primeiramente relatada no estudo de Langston e colaboradores (1983). Neste estudo indivíduos que

fizeram uso de droga injetável contaminada com MPTP, um bloqueador do complexo I mitocondrial que é um subproduto da síntese de heroína, apresentaram sintomas característicos de pacientes com DP (LANGSTON *et al.*, 1983). Anos depois, no estudo de Schapira *et al.* (1990), déficits no complexo I mitocondrial foram confirmados em amostras *post-mortem* na substância negra de pacientes diagnosticados com DP (SCHAPIRA *et al.*, 1990).

Desde então, inúmeras pesquisas foram realizadas na tentativa de compreender melhor essa relação, tanto utilizando humanos quanto modelos animais (GRUNEWALD; KUMAR; SUE, 2019). Alterações na biogênese mitocondrial foram evidenciadas em estudos realizados com a substância negra de humanos *post-mortem*, tais como expressão reduzida de PGC-1 α (ZHENG *et al.*, 2010) e baixos níveis proteicos de TFAM (GRUNEWALD *et al.*, 2016). Ademais, a diminuição no número dos complexos I e II também foi observada (GRUNEWALD *et al.*, 2016). Em modelo animal *knockout* para PGC-1 α foi observada uma maior susceptibilidade de neurônios dopaminérgicos da substância negra ao estresse oxidativo (ST-PIERRE *et al.*, 2006) e à morte celular, além de elevada vulnerabilidade à perda de dopamina no estriado (JIANG *et al.*, 2016). Uma redução da atividade dos complexos I e IV foi observada em ratos submetidos ao modelo de 6-OHDA (KUTER *et al.*, 2016).

Tendo em vista a presença de alterações na função mitocondrial na DP, abordagens que interferem em vias e funções desta organela, tanto por meio da utilização de fármacos ou da manipulação genética, passaram a ser alvo de pesquisas e tem-se mostrado uma linha bastante promissora (MACDONALD *et al.*, 2018). Estudos demonstraram que a superexpressão de PGC-1 α em neurônios dopaminérgicos gerou um efeito neuroprotetor em modelo animal (MUDO *et al.*, 2012) e *in vitro* da DP (ESCHBACH; VON EINEM; MULLER; *et al.*, 2015). Além disso, trabalho realizado com ratos envelhecidos demonstrou que a superexpressão de TFAM aumentou a taxa respiratória mitocondrial e reduziu o estresse oxidativo no tecido cerebral (THOMAS *et al.*, 2012).

Com relação às intervenções farmacológicas, a ativação de PGC-1 α por MitoQ, um suplemento alimentar antioxidante, preveniu morte de neurônios dopaminérgicos em modelo animal com 6-OHDA (XI *et al.*, 2018). O uso de resveratrol, ativador de SIRT1, melhorou sintomas motores e patológicos em modelo MPTP (GUO *et al.*, 2016) e reduziu disfunção mitocondrial e apoptose

celular induzida por rotenona em cultura celular (WANG *et al.*, 2018). Por fim, o uso de AICAR, ativador de AMPK, reduziu danos patológicos em modelo *in vitro* (ESCHBACH; VON EINEM; MÜLLER; *et al.*, 2015).

Apesar dos diversos estudos já publicados, a etiologia da DP ainda se mostra bastante complexa, envolvendo diferentes sintomas e modificações fisiológicas e moleculares. Com isso, torna-se difícil o estabelecimento de uma intervenção eficaz capaz de amenizar todas essas manifestações e impedir o avanço da doença (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016). Atualmente, o tratamento mais utilizado é com o fármaco levodopa (L-DOPA), molécula precursora da dopamina. Seu uso melhora a transmissão dopaminérgica no estriado e, desse modo, ameniza os sintomas motores (LEWITT, 2015). Entretanto, efeitos adversos da droga são descritos após seu uso crônico. Dentre eles estão complicações motoras, principalmente as discinesias características (discinesia induzida por L-DOPA) (TRAN *et al.*, 2018) e não-motoras, como distúrbios psiquiátricos, disfunções autonômicas e dor (AQUINO; FOX, 2015). O uso prolongado do fármaco é a principal causa do aparecimento desses sintomas, mas existem outros fatores de predisposição, como a gravidade e duração da doença, a idade do paciente e fatores genéticos (TRAN *et al.*, 2018).

Por conseguinte, diversas pesquisas buscam encontrar terapias alternativas que atuem reduzindo ou retardando os sintomas da DP. Dentre elas, o exercício físico tem sido foco de estudos pela sua capacidade de melhorar a qualidade de vida, o bem estar (KAUSHAL *et al.*, 2019) e a cognição (WANG *et al.*, 2019), de reduzir o risco de quedas (SHERRINGTON *et al.*, 2019) e de prevenir a perda de mobilidade (PERROTIN *et al.*, 2019) em idosos. Ademais, quando nos referimos aos efeitos dessa terapia especificamente na DP, observa-se que indivíduos praticantes de exercício físico apresentaram menor risco de desenvolver a doença (XU *et al.*, 2010) e, ainda, que a prática de treinamento físico resulta em melhora da sintomatologia (KWOK; CHOI; CHAN, 2016).

1.3 Exercício Físico

Na prática clínica, as recomendações para os pacientes diagnosticados com a DP indicam a prática do exercício físico para aqueles que se encontram

nas fases iniciais e intermediárias da doença, nas quais os pacientes ainda são capazes de se exercitar. Um dos motivos deve-se ao fato de que os estágios mais tardios da DP requerem uma abordagem mais intensiva a fim de alcançar algum tipo de melhora sintomática para o indivíduo (GALLO; GARBER, 2011; OLIVEIRA DE CARVALHO *et al.*, 2018). Além disso, existem estudos que indicam a impossibilidade de uma proteção ou recuperação do sistema dopaminérgico em estados tardios da DP, pois nessa fase a neurodegeneração se encontra em um estágio muito avançado, com total ou quase ausência de neurotransmissão dopaminérgica, impossibilitando as ações neuroprotetoras do exercício físico (HOU *et al.*, 2017). Nesse sentido, o exercício físico iniciado antes do comprometimento total dos neurônios dopaminérgicos possibilita ações de mecanismos compensatórios, protetores e até restauradores do sistema dopaminérgico. Ademais, para investigação dos efeitos protetores do exercício o mesmo deve ser iniciado antes ou logo depois da lesão dopaminérgica.

Os efeitos do exercício podem ser representados por uma curva em U invertido, na qual o primeiro ponto representa a inatividade/sedentarismo, fator de risco para várias doenças como obesidade, diabetes, doenças cardíacas e coronárias (MERGHANI; MALHOTRA; SHARMA, 2016), e o último ponto, a extremidade direita da curva, representa o exercício intenso/extenuante, capaz de trazer diversos efeitos negativos. Nesse sentido, um exercício leve-moderado seria o mais adequado, e este seria representado pelo ponto de inflexão da curva (GRADARI *et al.*, 2016). Diversos estudos relatam essa dualidade entre as intensidades do exercício. Um treinamento de baixa-moderada intensidade é capaz de estimular respostas anti-inflamatórias, porém altas intensidades podem resultar em elevados níveis de EROs, gerando um quadro de estresse oxidativo, o qual se torna prejudicial ao cérebro (CAMILETTI-MOIRON *et al.*, 2013). Hormônios estimulados pelo exercício, como os glicocorticoides, também podem estar relacionados a essa dualidade. Exercício leve-moderado resulta em baixos níveis de glicocorticoides que, por sua vez, tem efeitos positivos no hipocampo ao favorecer vias de sobrevivência e suporte neuronal, enquanto que os altos níveis hormonais, induzidos por exercício de alta intensidade, desencadeiam efeitos deletérios no hipocampo (MCEWEN, 2012).

Ainda com relação aos diferentes exercícios várias pesquisas tentam entender qual seria o melhor tipo de treinamento. Muitos estudos relatam

benefícios para treinamentos aeróbico, anaeróbicos, de resistência, intervalado, de alta intensidade, entre outros. Porém, para o sistema nervoso central o tipo de exercício aeróbico parece promover mais efeitos positivos. No estudo de Nokia et al. (2016), ratos submetidos a três diferentes tipos de treinamento (aeróbico, resistência e intervalado de alta intensidade) mostraram que o exercício aeróbico foi capaz de promover melhores efeitos no cérebro desses animais por estimular a neurogênese do hipocampal (NOKIA *et al.*, 2016).

Por fim, quanto aos tipos de exercício aeróbicos utilizados em pesquisa animal dois são os mais comuns, sendo eles: o forçado e o voluntário. O exercício voluntário geralmente é feito com a instalação de uma roda giratória na gaiola dos animais, os quais tem livre acesso ao objeto. Nesse tipo de exercício a intensidade e a frequência de atividade são dependentes da vontade do animal (OLIVEIRA; DESLANDES; SANTOS, 2015). Enquanto o exercício forçado, como a esteira ergométrica, a intensidade, duração e frequência do exercício são controladas pelo pesquisador. Assim, o exercício forçado facilita o monitoramento dos animais pelo pesquisador e permite avaliar diferentes protocolos ao alterar duração, inclinação da esteira, velocidade e cronicidade do exercício (ARIDA *et al.*, 2011). Além disso, existem diferenças entre os efeitos dos treinamentos, como exemplo tem-se que o exercício forçado é capaz de induzir uma maior neurogênese do hipocampo do que o exercício voluntário (LEASURE; JONES, 2008).

Após definido o tipo e intensidade do exercício mais apropriados para cada estudo, os pesquisadores buscam entender os mecanismos pelos quais o exercício físico é capaz de promover benefícios, e para o presente trabalho merecem destaque os estudos que relatam efeitos do exercício na DP. Para tal muitas pesquisas utilizam modelos animais, visto a facilidade de manipulação e possibilidade de analisar o que acontece com o sistema nervoso. Estudos em modelos da DP indicam que o exercício físico aumenta a expressão de receptores de dopamina (VUCKOVIC *et al.*, 2010), evita a neurodegeneração por reduzir o estresse oxidativo (DA COSTA *et al.*, 2017), estimula o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), que atua na diferenciação celular, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal, no estriado (HSUEH *et al.*, 2018), e previne o aumento do quadro inflamatório no estriado e na substância negra (REAL; GARCIA; BRITTO, 2017).

Ainda, o exercício físico parece estimular a capacidade oxidativa mitocondrial por atuar na função e morfologia dessa organela (TANAKA *et al.*, 2019). Estudo com ratos envelhecidos submetidos a nado forçado por 12 semanas demonstrou aumento da expressão de PGC-1 α , SIRT e AMPK no músculo (HUANG *et al.*, 2016). Em humanos, elevados níveis de mRNA para PGC-1 α e níveis proteicos de TFAM também foram relatados no músculo de indivíduos submetidos a exercício de alta intensidade (FIORENZA *et al.*, 2018). O aumento da expressão proteica de SIRT1 e PGC-1 α , da atividade de AMPK e do complexo IV, e a elevação dos genes que codificam NRF-1, TFAM, complexos I-V foi observada no músculo de camundongos exercitados (LIU; CHANG, 2018).

As alterações foram encontradas não somente no tecido muscular, mas também no cérebro de diversos modelos animais. Animais submetidos a treinamento por oito semanas apresentaram um aumento da expressão proteica de PGC-1 α (E; BURNS; SWERDLOW, 2014), e da expressão gênica de PGC-1 α e SIRT1 (STEINER *et al.*, 2011). Um treinamento mais curto, de três semanas, também demonstrou aumento da atividade do complexo I e da taxa respiratória mitocondrial em diversas regiões cerebrais de ratos idosos (GUSDON *et al.*, 2017).

1.4 Exercício e mitocôndrias na DP

Com relação à DP são poucos os estudos que investigaram a atuação do exercício nas mitocôndrias. Algumas pesquisas mencionam os benefícios do treinamento em esteira na manutenção da expressão de proteínas transportadoras mitocondriais (KOO; CHO; LEE, 2017), restauração da taxa de respiração mitocondrial e dos níveis de ATP (LAU *et al.*, 2011), restauração dos níveis de TFAM e NRF-1 e da expressão dos complexos II e V (JANG *et al.*, 2018) no modelo MPTP, recuperação dos níveis proteicos dos complexos I-IV (CHUANG *et al.*, 2017) e aumento dos níveis de SIRT1 (TUON *et al.*, 2015) no modelo 6-OHDA. Entretanto, a maioria desses trabalhos fizeram uso de treinamentos intensos (velocidades: ex. 12 e 15m/min) (LAU *et al.*, 2011; CHUANG *et al.*, 2017; JANG *et al.*, 2018), prolongados (duração: ex. 50 e 60 minutos) (TUON *et al.*, 2015; KOO; CHO; LEE, 2017; JANG *et al.*, 2018),

contínuos (treinamentos todos os dias e até duas vezes ao dia) e duradouros (ex. 6, 8, 12 e 18 semanas) (LAU *et al.*, 2011; TUON *et al.*, 2015; KOO; CHO; LEE, 2017; JANG *et al.*, 2018). Nesse sentido faltam estudos que avaliem protocolos de exercício intermitente de intensidade leve a moderada, o que estaria mais próximo da população, especialmente daqueles indivíduos de idade mais avançada.

Sob este aspecto, são indispensáveis estudos para melhor compreensão da relação entre exercício físico e a função e biogênese mitocondrial na DP, facilitando o direcionamento de novos alvos farmacológicos, o que possibilita o desenvolvimento de novos tratamentos e terapias, além de estratégias de prevenção, diagnóstico e monitoramento da doença. Ademais, é importante também identificar quais as durações de protocolo resultam em benefícios, auxiliando no estabelecimento de guias práticos para a população. Vale salientar que é fundamental a identificação de efeitos positivos em treinamentos de menor duração e intensidade, uma vez que se tornam mais realísticos com o cotidiano do paciente, o que acaba por encorajá-los à prática (KAUSHAL *et al.*, 2019).

Nosso grupo de pesquisa tem estudado os mecanismos envolvidos na DP e os efeitos do exercício físico nessa patologia. Resultados anteriores confirmaram os benefícios do treinamento em esteira no modelo animal com a neurotoxina 6-OHDA (REAL *et al.*, 2013; GARCIA; REAL; BRITTO, 2017; REAL; GARCIA; BRITTO, 2017; BINDA *et al.*, 2019). Assim, esse trabalho busca contribuir com o conhecimento até então adquirido ao investigar os possíveis efeitos protetores do exercício em esteira, em duas diferentes durações de protocolo, no modelo animal unilateral da DP induzido por 6-OHDA e, também, avaliar se esses efeitos podem estar relacionados com a melhora da função e biogênese mitocondrial.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesse trabalho permitem concluir que um protocolo intermitente de exercício é capaz de proteger contra as alterações do sistema dopaminérgico, comportamento motor, biogênese mitocondrial e complexo I encontradas em modelo animal da DP induzido por 6-OHDA. Nossos dados também demonstraram que o protocolo do exercício físico previne progressivamente o comprometimento da função e da biogênese mitocondrial, podendo esse ser um possível mecanismo envolvido nos efeitos neuroprotetores dessa terapia na DP.

REFERÊNCIAS *

AGUIAR, A. S., JR. et al. Moderate-Intensity Physical Exercise Protects Against Experimental 6-Hydroxydopamine-Induced Hemiparkinsonism Through Nrf2-Antioxidant Response Element Pathway. **Neurochem Res**, v. 41, n. 1-2, p. 64-72, Feb 2016. ISSN 0364-3190.

ALVAREZ-FISCHER, D. et al. Characterization of the striatal 6-OHDA model of Parkinson's disease in wild type and alpha-synuclein-deleted mice. **Exp Neurol**, v. 210, n. 1, p. 182-93, Mar 2008. ISSN 0014-4886

ANDREYEV, A. Y. et al. Mitochondrial ROS Metabolism: 10 Years Later. **Biochemistry (Mosc)**, v. 80, n. 5, p. 517-31, May 2015. ISSN 0006-2979.

AQUINO, C. C.; FOX, S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Mov Disord**, v. 30, n. 1, p. 80-9, Jan 2015. ISSN 0885-3185.

ARIDA, R. M. et al. Exercise paradigms to study brain injury recovery in rodents. **Am J Phys Med Rehabil**, v. 90, n. 6, p. 452-65, Jun 2011. ISSN 0894-9115.

ARKADIR, D.; BERGMAN, H.; FAHN, S. Redundant dopaminergic activity may enable compensatory axonal sprouting in Parkinson disease. **Neurology**, v. 82, n. 12, p. 1093-8, Mar 25 2014. ISSN 0028-3878.

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**, p. 146521, 2019/11/04/ 2019. ISSN 0006-8993. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689931930575X> >.

BOVOLENTA, T. M. et al. Average annual cost of Parkinson's disease in Sao Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clin Interv Aging**, v. 12, p. 2095-2108, 2017. ISSN 1176-9092.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, p. 248-54, May 7 1976. ISSN 0003-2697

BURKE, R. E.; O'MALLEY, K. Axon degeneration in Parkinson's disease. **Exp Neurol**, v. 246, p. 72-83, Aug 2013. ISSN 0014-4886.

CAMILETTI-MOIRON, D. et al. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. **Scand J Med Sci Sports**, v. 23, n. 4, p. e202-12, Aug 2013. ISSN 0905-7188.

CHATURVEDI, R. K.; FLINT BEAL, M. Mitochondrial diseases of the brain. **Free Radic Biol Med**, v. 63, p. 1-29, Oct 2013. ISSN 0891-5849.

CHEN, P.-H. et al. Gait Disorders in Parkinson's Disease: Assessment and Management. **International Journal of Gerontology**, v. 7, 12/01 2013.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NRB 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

CHO, H. S. et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. **J Exerc Rehabil**, v. 9, n. 3, p. 354-61, 2013. ISSN 2288-176X

CHOE, M. A. et al. Effects of Treadmill Exercise on the Recovery of Dopaminergic Neuron Loss and Muscle Atrophy in the 6-OHDA Lesioned Parkinson's Disease Rat Model. **Korean J Physiol Pharmacol**, v. 16, n. 5, p. 305-12, Oct 2012. ISSN 1226-4512.

CHUANG, C. S. et al. Modulation of mitochondrial dynamics by treadmill training to improve gait and mitochondrial deficiency in a rat model of Parkinson's disease. **Life Sci**, v. 191, p. 236-244, Dec 15 2017. ISSN 0024-3205.

COHEN, A. D.; ZIGMOND, M. J.; SMITH, A. D. Effects of intrastriatal GDNF on the response of dopamine neurons to 6-hydroxydopamine: time course of protection and neurorestoration. **Brain research**, v. 1370, p. 80-88, 2011. ISSN 1872-6240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062624> >.

CROWLEY, E. K.; NOLAN, Y. M.; SULLIVAN, A. M. Exercise as a therapeutic intervention for motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Evidence from rodent models. **Prog Neurobiol**, v. 172, p. 2-22, Jan 2019. ISSN 0301-0082.

DA COSTA, R. O. et al. The Treadmill Exercise Protects against Dopaminergic Neuron Loss and Brain Oxidative Stress in Parkinsonian Rats. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2017, p. 2138169, 2017. ISSN 1942-0994.

DEBALS, K. L.; HOFF, K. E.; COPELAND, W. C. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. **Ageing Res Rev**, v. 33, p. 89-104, Jan 2017. ISSN 1568-1637.

DEXTER, D. T.; JENNER, P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. **Free Radic Biol Med**, v. 62, p. 132-144, Sep 2013. ISSN 0891-5849.

DUNNETT, S. B.; TORRES, E. M. Rotation in the 6-OHDA-Lesioned Rat. In: LANE, E. L. e DUNNETT, S. B. (Ed.). **Animal Models of Movement Disorders: Volume 1**. Totowa, NJ: Humana Press, 2012. p.299-315. ISBN 978-1-61779-298-4.

E, L.; BURNS, J. M.; SWERDLOW, R. H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. **Neurobiol Aging**, v. 35, n. 11, p. 2574-2583, Nov 2014. ISSN 0197-4580.

ESCHBACH, J. et al. Mutual exacerbation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha deregulation and alpha-synuclein oligomerization. **Ann Neurol**, v. 77, n. 1, p. 15-32, Jan 2015. ISSN 0364-5134.

ESCHBACH, J. et al. Mutual exacerbation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha deregulation and alpha-synuclein oligomerization. **Ann Neurol**, v. 77, n. 1, p. 15-32, Jan 2015. ISSN 0364-5134

FELIX, J. V.; MICHELINI, L. C. Training-induced pressure fall in spontaneously hypertensive rats is associated with reduced angiotensinogen mRNA expression within the nucleus tractus solitarii. **Hypertension**, v. 50, n. 4, p. 780-5, Oct 2007. ISSN 0194-911x.

FERRETTA, A. et al. Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin-associated familial Parkinson's disease. **Biochim Biophys Acta**, v. 1842, n. 7, p. 902-15, Jul 2014. ISSN 0006-3002 (Print)

FIORENZA, M. et al. Metabolic stress-dependent regulation of the mitochondrial biogenic molecular response to high-intensity exercise in human skeletal muscle. **J Physiol**, v. 596, n. 14, p. 2823-2840, Jul 2018. ISSN 0022-3751.

FLØNES, I. H. et al. Neuronal complex I deficiency occurs throughout the Parkinson's disease brain, but is not associated with neurodegeneration or mitochondrial DNA damage. **Acta Neuropathologica**, v. 135, n. 3, p. 409-425, March 01 2018. ISSN 1432-0533. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1794-7> >.

FONTANA, L. Modulating human aging and age-associated diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1790, n. 10, p. 1133-1138, 2009/10/01/2009. ISSN 0304-4165.

FOTI, S. C. et al. Cerebral mitochondrial electron transport chain dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 6559, 2019/04/25 2019. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42902-7> >.

GALLO, P. M.; GARBER, C. E. Parkinson's disease: a comprehensive approach to exercise prescription for the health fitness professional. **ACSM's Health & Fitness Journal**, v. 15, n. 4, p. 8-17, 2011. ISSN 1091-5397.

GARCIA, P. C.; REAL, C. C.; BRITTO, L. R. The Impact of Short and Long-Term Exercise on the Expression of Arc and AMPARs During Evolution of the 6-Hydroxy-Dopamine Animal Model of Parkinson's Disease. **J Mol Neurosci**, v. 61, n. 4, p. 542-552, Apr 2017. ISSN 0895-8696.

GATT, A. P. et al. Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency. **Movement Disorders**, v. 31, n. 3, p. 352-359, 2016. ISSN 0885-3185. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.26513> >.

GELDENHUYS, W. J. et al. A novel biomechanical analysis of gait changes in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. **PeerJ**, v. 3, p. e1175, 2015.

GHATAK, S. et al. Parkinson's disease: what the model systems have taught us so far. **J Genet**, v. 97, n. 3, p. 729-751, Jul 2018. ISSN 0022-1333.

GIGUERE, N.; BURKE NANNI, S.; TRUDEAU, L. E. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. **Front Neurol**, v. 9, p. 455, 2018. ISSN 1664-2295

GRABOWSKA, W.; SIKORA, E.; BIELAK-ZMIJEWSKA, A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. **Biogerontology**, v. 18, n. 4, p. 447-476, Aug 2017. ISSN 1389-5729.

GRADARI, S. et al. Can Exercise Make You Smarter, Happier, and Have More Neurons? A Hormetic Perspective. **Front Neurosci**, v. 10, p. 93, 2016. ISSN 1662-4548

GRUNEWALD, A.; KUMAR, K. R.; SUE, C. M. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. **Prog Neurobiol**, v. 177, p. 73-93, Jun 2019. ISSN 0301-0082.

GRUNEWALD, A. et al. Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain-Deficient Parkinson Disease Neurons. **Ann Neurol**, v. 79, n. 3, p. 366-78, Mar 2016. ISSN 0364-5134.

GUO, Y. J. et al. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of alpha-synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. **Mol Nutr Food Res**, v. 60, n. 10, p. 2161-2175, Oct 2016. ISSN 1613-4125.

GUSDON, A. M. et al. Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice. **Exp Gerontol**, v. 90, p. 1-13, Apr 2017. ISSN 0531-5565.

HAVLÍČKOVÁ KARBANOVÁ, V. et al. Compensatory upregulation of respiratory chain complexes III and IV in isolated deficiency of ATP synthase due to TMEM70 mutation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1817, n. 7, p. 1037-1043, 2012/07/01/ 2012. ISSN 0005-2728. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272812000795> >.

HEKIMI, S.; WANG, Y.; NOE, A. Mitochondrial ROS and the Effectors of the Intrinsic Apoptotic Pathway in Aging Cells: The Discerning Killers! **Front Genet**, v. 7, p. 161, 2016. ISSN 1664-8021.

HERNANDEZ-BALTAZAR, D.; ZAVALA-FLORES, L. M.; VILLANUEVA-OLIVO, A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: Novel findings in an older model. **Neurología (English Edition)**, v. 32, n. 8, p. 533-539, 2017/10/01/ 2017. ISSN 2173-5808.

HOOD, D. A. et al. Exercise and the Regulation of Mitochondrial Turnover. **Prog Mol Biol Transl Sci**, v. 135, p. 99-127, 2015. ISSN 1877-1173.

HOU, L. et al. Exercise-Induced Neuroprotection of the Nigrostriatal Dopamine System in Parkinson's Disease. **Front Aging Neurosci**, v. 9, p. 358, 2017. ISSN 1663-4365 (Print).

HSUEH, S. C. et al. Voluntary Physical Exercise Improves Subsequent Motor and Cognitive Impairments in a Rat Model of Parkinson's Disease. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 2, Feb 8 2018. ISSN 1422-0067.

HUANG, C. C. et al. Effect of Exercise Training on Skeletal Muscle SIRT1 and PGC-1alpha Expression Levels in Rats of Different Age. **Int J Med Sci**, v. 13, n. 4, p. 260-70, 2016. ISSN 1449-1907.

JANG, Y. et al. Modulation of mitochondrial phenotypes by endurance exercise contributes to neuroprotection against a MPTP-induced animal model of PD. **Life Sci**, v. 209, p. 455-465, Sep 15 2018. ISSN 0024-3205.

JIANG, H. et al. Adult Conditional Knockout of PGC-1 α Leads to Loss of Dopamine Neurons. **eNeuro**, v. 3, n. 4, Jul-Aug 2016. ISSN 2373-2822.

JODEIRI FARSHBAF, M. et al. Does PGC1alpha/FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? **Neuromolecular Med**, v. 18, n. 1, p. 1-15, Mar 2016. ISSN 1535-1084.

KAUSHAL, N. et al. Investigating dose-response effects of multimodal exercise programs on health-related quality of life in older adults. **Clin Interv Aging**, v. 14, p. 209-217, 2019. ISSN 1176-9092.

KIM, J. et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. **Exp Mol Med**, v. 48, p. e224, Apr 1 2016. ISSN 1226-3613.

KONNOVA, E. A.; SWANBERG, M. **Animal Models of Parkinson's Disease. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.** Brisbane (AU): Codon Publications: 83-106 p. 2018.

KOO, J. H.; CHO, J. Y.; LEE, U. B. Treadmill exercise alleviates motor deficits and improves mitochondrial import machinery in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. **Exp Gerontol**, v. 89, p. 20-29, Mar 2017. ISSN 0531-5565.

KOULI, A.; TORSNEY, K. M.; KUAN, W. L. **Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis.** Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]. STOKER, T. B. e GREENLAND, J. C. Brisbane (AU): Codon Publications 2018.

KUTER, K. et al. Adaptation within mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and membrane viscosity during degeneration of dopaminergic neurons in an animal model of early Parkinson's disease. **Biochim Biophys Acta**, v. 1862, n. 4, p. 741-753, Apr 2016. ISSN 0006-3002

KWOK, J. Y.; CHOI, K. C.; CHAN, H. Y. Effects of mind-body exercises on the physiological and psychosocial well-being of individuals with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Complement Ther Med**, v. 29, p. 121-131, Dec 2016. ISSN 0965-2299.

LANGSTON, J. W. et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. **Science**, v. 219, n. 4587, p. 979-80, Feb 25 1983. ISSN 0036-8075

LAU, Y. S. et al. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. **Eur J Neurosci**, v. 33, n. 7, p. 1264-74, Apr 2011. ISSN 0953-816x.

LEANDRO, C. G. et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. **J Strength Cond Res**, v. 21, n. 3, p. 751-6, Aug 2007. ISSN 1064-8011 (Print).

LEASURE, J. L.; JONES, M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. **Neuroscience**, v. 156, n. 3, p. 456-65, Oct 15 2008. ISSN 0306-4522.

LEE, C. S. et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. **Ann Neurol**, v. 47, n. 4, p. 493-503, Apr 2000. ISSN 0364-5134.

LEWITT, P. A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Mov Disord**, v. 30, n. 1, p. 64-72, Jan 2015. ISSN 0885-3185.

LIU, H. W.; CHANG, S. J. Moderate Exercise Suppresses NF- κ B Signaling and Activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Axis to Attenuate Muscle Loss in Diabetic db/db Mice. **Front Physiol**, v. 9, p. 636, 2018. ISSN 1664-042X.

MACDONALD, R. et al. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? **Biochem Soc Trans**, v. 46, n. 4, p. 891-909, Aug 20 2018. ISSN 0300-5127.

MAILLOUX, R. J. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species. **Redox Biol**, v. 4, p. 381-98, 2015. ISSN 2213-2317.

MCEWEN, B. S. The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. **Dev Neurobiol**, v. 72, n. 6, p. 878-90, Jun 2012. ISSN 1932-8451.

MEI, D. et al. Progression of Behavioral and CNS Deficits in a Viable Murine Model of Chronic Neuronopathic Gaucher Disease. **PLoS One**, v. 11, p. e0162367, 2016.

MENZIES, P. et al. Blood lactate clearance during active recovery after an intense running bout depends on the intensity of the active recovery. **J Sports Sci**, v. 28, n. 9, p. 975-82, Jul 2010. ISSN 0264-0414.

MERGHANI, A.; MALHOTRA, A.; SHARMA, S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. **Trends Cardiovasc Med**, v. 26, n. 3, p. 232-40, Apr 2016. ISSN 1050-1738.

MORTIBOYS, H. et al. Translational approaches to restoring mitochondrial function in Parkinson's disease. **FEBS Lett**, v. 592, n. 5, p. 776-792, Mar 2018. ISSN 0014-5793.

MUDO, G. et al. Transgenic expression and activation of PGC-1 α protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. **Cell Mol Life Sci**, v. 69, n. 7, p. 1153-65, Apr 2012. ISSN 1420-682x.

NOKIA, M. S. et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. **J Physiol**, v. 594, n. 7, p. 1855-73, Apr 1 2016. ISSN 0022-3751.

OLIVEIRA, B. R.; DESLANDES, A. C.; SANTOS, T. M. Differences in exercise intensity seems to influence the affective responses in self-selected and imposed exercise: a meta-analysis. **Front Psychol**, v. 6, p. 1105, 2015. ISSN 1664-1078

OLIVEIRA DE CARVALHO, A. et al. Physical Exercise For Parkinson's Disease: Clinical And Experimental Evidence. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, v. 14, p. 89-98, 2018. ISSN 1745-0179.

OTERA, H.; MIHARA, K. Mitochondrial Dynamics: Functional Link with Apoptosis. **International Journal of Cell Biology**, v. 2012, p. 10, 2012.

PALIKARAS, K. et al. Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover. **Pharmacol Ther**, v. 178, p. 157-174, Oct 2017. ISSN 0163-7258.

PAXINOS, G.; FRANKLIN, K. B. **Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates**. Academic press, 2019. ISBN 0128161582.

PENG, K. et al. The Interaction of Mitochondrial Biogenesis and Fission/Fusion Mediated by PGC-1alpha Regulates Rotenone-Induced Dopaminergic Neurotoxicity. **Mol Neurobiol**, v. 54, n. 5, p. 3783-3797, Jul 2017. ISSN 0893-7648.

PERROTIN, S. et al. A multimodal and multidisciplinary program to prevent loss of mobility in patients aged over 70 years: study protocol of a multicenter cluster randomized study in primary care (the PRISME-3P study). **BMC Geriatrics**, v. 19, n. 1, p. 48, 2019/02/19 2019. ISSN 1471-2318.

PILEGAARD, H.; SALTIN, B.; NEUFER, P. D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. **J Physiol**, v. 546, n. Pt 3, p. 851-8, Feb 1 2003. ISSN 0022-3751.

PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, v. 29, n. 13, p. 1583-90, Nov 2014. ISSN 0885-3185.

PROCACCIO, V. et al. Perspectives of drug-based neuroprotection targeting mitochondria. **Rev Neurol (Paris)**, v. 170, n. 5, p. 390-400, May 2014. ISSN 0035-3787

RAFFERTY, M. R. et al. Effects of 2 years of exercise on gait impairment in people with Parkinson Disease: The PRET-PD randomized trial. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 41, n. 1, p. 21-30, 2017.

REAL, C. C. et al. BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 237, p. 118-29, May 1 2013. ISSN 0306-4522.

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. **J Mol Neurosci**, v. 63, n. 1, p. 36-49, Sep 2017. ISSN 0895-8696.

ROBINSON, T. E.; CASTANEDA, E.; WHISHAW, I. Q. Compensatory changes in striatal dopamine neurons following recovery from injury induced by 6-OHDA or methamphetamine: a review of evidence from microdialysis studies. **Can J Psychol**, v. 44, n. 2, p. 253-75, Jun 1990. ISSN 0008-4255

ROMERO-GARCIA, S.; PRADO-GARCIA, H. Mitochondrial calcium: Transport and modulation of cellular processes in homeostasis and cancer (Review). **Int J Oncol**, v. 54, n. 4, p. 1155-1167, Apr 2019. ISSN 1019-6439.

ROSTOSKY, C. M.; MILOSEVIC, I. Gait Analysis of Age-dependent Motor Impairments in Mice with Neurodegeneration. **J Vis Exp**, n. 136, Jun 18 2018. ISSN 1940-087x.

SCARPULLA, R. C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. **Physiol Rev**, v. 88, n. 2, p. 611-38, Apr 2008. ISSN 0031-9333

SCHAPIRA, A. H. et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. **J Neurochem**, v. 54, n. 3, p. 823-7, Mar 1990. ISSN 0022-3042.

SHERRINGTON, C. et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, 01/31 2019.

SIMOLA, N.; MORELLI, M.; CARTA, A. R. The 6-Hydroxydopamine model of parkinson's disease. **Neurotoxicity Research**, v. 11, n. 3, p. 151-167, September 01 2007. ISSN 1476-3524.

SONG, D. D.; HABER, S. N. Striatal responses to partial dopaminergic lesion: evidence for compensatory sprouting. **J Neurosci**, v. 20, n. 13, p. 5102-14, Jul 1 2000. ISSN 0270-6474.

SPINAZZI, M. et al. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. **Nat Protoc**, v. 7, n. 6, p. 1235-46, May 31 2012. ISSN 1750-2799.

ST-PIERRE, J. et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. **Cell**, v. 127, n. 2, p. 397-408, Oct 20 2006. ISSN 0092-8674

STEINER, J. L. et al. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. **J Appl Physiol (1985)**, v. 111, n. 4, p. 1066-71, Oct 2011. ISSN 0161-7567.

STOTT, S. R.; BARKER, R. A. Time course of dopamine neuron loss and glial response in the 6-OHDA striatal mouse model of Parkinson's disease. **Eur J Neurosci**, v. 39, n. 6, p. 1042-56, Mar 2014. ISSN 0953-816x.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **J Neurochem**, v. 139 Suppl 1, p. 318-324, Oct 2016. ISSN 0022-3042.

TANAKA, T. et al. Mitochondrial dynamics in exercise physiology. **Pflugers Arch**, Feb 1 2019. ISSN 0031-6768.

THOMAS, R. R. et al. RhTFAM treatment stimulates mitochondrial oxidative metabolism and improves memory in aged mice. **Aging (Albany NY)**, v. 4, n. 9, p. 620-35, Sep 2012. ISSN 1945-4589.

TILLERSON, J. L. et al. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 119, n. 3, p. 899-911, 2003. ISSN 0306-4522

TILOKANI, L. et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. **Essays Biochem**, v. 62, n. 3, p. 341-360, Jul 20 2018. ISSN 0071-1365.

TRAN, T. N. et al. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 125, n. 8, p. 1109-1117, Aug 2018. ISSN 0300-9564.

TUON, T. et al. Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2015, p. 261809, 2015. ISSN 1942-0994.

TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 901-905, August 01 2017. ISSN 1435-1463.

UNDESA. World Population Prospects 2019. **Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat** 2019. Disponível em: < <https://population.un.org/wpp/> >.

UNGERSTEDT, U. 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. **European Journal of Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 107-110, 1968/12/01/ 1968. ISSN 0014-2999. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299968901647> >.

VAN DER BLIEK, A. M.; SEDENSKY, M. M.; MORGAN, P. G. Cell Biology of the Mitochondrion. **Genetics**, v. 207, n. 3, p. 843-871, Nov 2017. ISSN 0016-6731.

VAN HOOREN, B.; PEAKE, J. M. Do We Need a Cool-Down After Exercise? A Narrative Review of the Psychophysiological Effects and the Effects on Performance, Injuries and the Long-Term Adaptive Response. **Sports Med**, v. 48, n. 7, p. 1575-1595, Jul 2018. ISSN 0112-1642.

VUCKOVIC, M. G. et al. Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: in vivo imaging with [(1)(8)F]fallypride. **Mov Disord**, v. 25, n. 16, p. 2777-84, Dec 15 2010. ISSN 0885-3185.

WANG, H. et al. Resveratrol Suppresses Rotenone-induced Neurotoxicity Through Activation of SIRT1/Akt1 Signaling Pathway. **Anat Rec (Hoboken)**, v. 301, n. 6, p. 1115-1125, Jun 2018. ISSN 1932-8486.

WANG, S. et al. Efficacy of different types of exercises on global cognition in adults with mild cognitive impairment: a network meta-analysis. **Aging Clin Exp Res**, v. 31, n. 10, p. 1391-1400, Oct 2019. ISSN 1594-0667.

WHO. Neurological Disorders: Public Health Challenges. **WORLD HEALTHY ORGANIZATION** Geneva, p. 232, 2006. Disponível em: <
http://www.who.int/mental_health/publications/neurological_disorders_ph_challenges/en/ >.

WILSON, D. F. Oxidative phosphorylation: regulation and role in cellular and tissue metabolism. **J Physiol**, v. 595, n. 23, p. 7023-7038, Dec 1 2017. ISSN 0022-3751.

XI, Y. et al. MitoQ protects dopaminergic neurons in a 6-OHDA induced PD model by enhancing Mfn2-dependent mitochondrial fusion via activation of PGC-1alpha. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1864, n. 9 Pt B, p. 2859-2870, Sep 2018. ISSN 0925-4439

XU, Q. et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. **Neurology**, v. 75, n. 4, p. 341-8, Jul 27 2010. ISSN 0028-3878.

YOON, M. C. et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. **Neurosci Lett**, v. 423, n. 1, p. 12-7, Aug 9 2007. ISSN 0304-3940

ZHENG, B. et al. PGC-1alpha, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. **Sci Transl Med**, v. 2, n. 52, p. 52ra73, Oct 6 2010. ISSN 1946-6234.