

Impacto de metilcobalamina e exercício físico nos rins e fígado de ratos com Doença de Parkinson

Impact of methylcobalamin and physical exercise on the kidneys and liver of rats with Parkinson's Disease

Impacto de la metilcobalamina y el ejercicio físico en los riñones e hígado de ratas con Enfermedad de Parkinson

Ismael Augusto Lima Santos¹, Maria Eduarda Paiva Campos²,
Laila Cristina Moreira Damázio³

1.Estudante de Ciências Biológicas da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Dom Bosco. São João del-Rei-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6336-4501>

2.Estudante de Ciências Biológicas da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Dom Bosco. São João del-Rei-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0853>

3.Professora do Curso de Medicina da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Departamento de Medicina/DEMED. São João del-Rei-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7370-8892>

Resumo

Introdução. A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que causa rigidez, bradicinesia e tremor. No entanto existem outros sintomas importantes. **Objetivo.** Investigar os efeitos da combinação de nucleotídeos de metilcobalamina com a prática de exercício físico resistido progressivo na morfologia renal e hepática de animais com DP. **Método.** Foram exercitados 64 ratos, machos, durante um mês de intervenção, cinco dias na semana, por 90 minutos, na escada vertical, antes da indução da DP, por estimulação eletrolítica da substância negra do mesencéfalo. Os animais foram tratados com medicamento combinado de nucleotídeos de metilcobalamina (Etna) intraperitoneal durante seis semanas, uma vez ao dia, intraperitoneal, cinco dias na semana. No final do experimento foram retirados porção do fígado e os rins para análise histomorfométrica. O tecido foi corado com Hematoxilina e Eosina (HE). Foram contados o número de glomérulos renais, diâmetro e área dos glomérulos e hepatócitos hepáticos. **Resultados.** Não ocorreram alterações significantes na morfologia renal com relação a área do glomérulo, diâmetro do tufo glomerular, área do tufo glomerular e área do espaço de Bowman. Já com relação a morfologia hepática foram observadas diferenças significantes na contagem, diâmetro e área dos hepatócitos ($p<0,05$). **Conclusão.** A DP não causa alterações significantes na morfologia renal, mas altera o fígado, onde foi observado aumento da área e do número de hepatócitos no fígado dos animais com DP, sedentários e tratados com o medicamento.

Unitermos. Doença de Parkinson; Exercício; Medicamento; Função renal e hepática

Abstract

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that causes rigidity, bradykinesia and tremor. However, there are other important symptoms. **Objective.** To investigate the effects of the combination of methylcobalamin nucleotides with the practice of progressive resistance exercise on the renal and hepatic morphology of animals with PD. **Method.** Sixty-four male rats were exercised during a month of intervention, five days a week, for 90 minutes, on the vertical ladder, before the induction of PD, by electrolytic stimulation of the substantia nigra of the midbrain. The animals were treated with a combined drug of methylcobalamin nucleotides (Etna) intraperitoneally for six weeks, once a day, intraperitoneally, five days a week. At the end of the experiment, portions of the liver and kidneys were removed for histomorphometric analysis. The tissue was stained with Hematoxylin and Eosin (HE). The number of renal glomeruli, diameter and area of the glomeruli and hepatic hepatocytes were counted. **Results.** There were no significant changes in renal morphology regarding the glomerulus area, glomerular tuft diameter, glomerular tuft

área, and Bowman's space area. Regarding liver morphology, significant differences were observed in the count, diameter and area of hepatocytes ($p<0.05$). **Conclusion.** PD does not cause significant changes in renal morphology, but alters the liver, where an increase in the area and number of hepatocytes was observed in the liver of animals with PD, sedentary and treated with the drug.

Keywords. Parkinson's disease; Exercise; Medicine; Kidney and liver function

Resumen

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que causa rigidez, bradicinesia y temblor. Sin embargo, hay otros síntomas importantes. **Objetivo.** Investigar los efectos de la combinación de nucleótidos de metilcobalamina con la práctica de ejercicio de resistencia progresiva sobre la morfología renal y hepática de animales con EP. **Método.** Se ejercitaron sesenta y cuatro ratas macho durante un mes de intervención, cinco días a la semana, durante 90 minutos, en la escalera vertical, antes de la inducción de EP, mediante estimulación electrolítica de la sustancia negra del mesencéfalo. Los animales fueron tratados con un fármaco combinado de nucleótidos de metilcobalamina (Etna) por vía intraperitoneal durante seis semanas, una vez al día, por vía intraperitoneal, cinco días a la semana. Al final del experimento, se extrajeron porciones del hígado y los riñones para realizar análisis histomorfométricos. El tejido se tñó con hematoxilina y eosina (HE). Se contó el número de glomerulos renales, el diámetro y el área de los glomerulos y de los hepatocitos hepáticos. **Resultados.** No hubo cambios significativos en la morfología renal con respecto al área del glomerulo, diámetro del penacho glomerular, área del penacho glomerular y área del espacio de Bowman. Respecto a la morfología hepática, se observaron diferencias significativas en el recuento, diámetro y área de los hepatocitos ($p<0,05$). **Conclusión.** La PD no produce cambios significativos en la morfología renal, pero sí altera la hepática, donde se observó un aumento del área y número de hepatocitos en el hígado de animales con PD, sedentarios y tratados con el fármaco.

Palabras clave. Enfermedad de Parkinson; Ejercicio; Medicamento; Función renal y hepática

Trabalho realizado na Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). São João del-Rei-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 23/07/2024

Aceito em: 12/02/2025

Endereço para correspondência: Laila CM Damázio. DEMED, Dom Bosco Campus da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). Rua Dom Helvécio 74. CEP 36301-160. São João del-Rei-MG, Brasil.
Email: lailacmdamazio@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Parkinson é uma doença neurológica progressiva do Sistema Nervoso Central (SNC) resultante da degeneração de neurônios dopaminérgicos na porção compacta da substância negra; a morte desses neurônios diminui ou acaba com a disponibilidade de Dopamina, levando a perda de função das vias dopaminérgicas *nigro-estriatal*^{1,2}. Esta doença é caracterizada pelas condições de: bradicinesia ou lentificação dos movimentos, rigidez muscular, tremor em

repouso, instabilidade postural e em casos mais avançados da doença a demência se faz presente^{3,4}.

Em pacientes renais crônicos, a prática de exercício físico traz benefício levando em consideração a resposta hemodinâmica, pressão arterial, eficiência dialítica, aumento de hemoglobina, redução de creatinina, dentre outros^{5,6}.

No fígado, a prática de exercício físico, pode trazer melhora na homeostase glicêmica, redução da adiposidade, controle dos níveis séricos de colesterol total e LDL promovidos pela obesidade; reduz o acúmulo de lipídeos hepáticos e restabelece a respiração mitocondrial⁷. Já no sistema nervoso, promove neurogênese, neuroplasticidade, contribui para melhora da memória e também aumenta a resistência contra lesões e recuperação cerebral⁸.

O fígado é responsável por realizar a síntese de diferentes tipos de substâncias, executar diversas funções metabólicas e desempenhar um papel fundamental na homeostase. A secreção de bile é a principal função digestiva do fígado, além disso, à atividade hepática é fundamental na regulação do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, também no armazenamento de substâncias como vitaminas, e na remoção ou excreção de fármacos e hormônios^{9,10}. A patogênese da lesão hepática induzida por drogas ou toxinas geralmente envolve ativação e inibição de diversas substâncias que podem alterar a bioquímica das células¹¹.

A lesão hepática induzida por drogas ocorre quando há a ocorrência de lesão no fígado causada por medicamentos

que acarretam em alterações de exames laboratoriais, um dos fatores que possibilita isso é o fato deste órgão funcionar como uma central de biotransformação de fármacos; dentre as anormalidades podemos encontrar processos como, a apoptose, cirrose e também a esteatose hepática, que é caracterizada pelo acúmulo de gorduras no citoplasma dos hepatócitos como resultado da inibição de processos metabólicos, que possuem como fatores desencadeantes, a obesidade, diabetes e dislipidemia associado ao uso de fármacos. Concomitante a isso, à atividade física melhora os indicadores metabólicos, como triglicérides, controle de peso e HDL que interferem no desenvolvimento de esteatose hepática¹²⁻¹⁵.

Vale ressaltar que muitos medicamentos de rotina clínica podem apresentar reações nocivas consideradas não intencionais, como é o caso de terapias medicamentosas, o que pode resultar em lesão hepática induzida por medicamentos^{16,17}.

Outro órgão importante nas funções fisiológicas do organismo são os rins, ele está localizado na região retroperitoneal do corpo, ao qual, pelo seu lado medial passam veias, artérias, vasos linfáticos e o ureter, que funciona como canal para transporte de urina até a bexiga^{10,18}.

O corpo humano está constantemente produzindo restos metabólicos que passam a ser desnecessários e até prejudiciais ao organismo, e para que o organismo mantenha a homeostase, esses restos metabólicos precisam ser

excretados na mesma taxa em que são produzidos. Além de manter a regulação de água, os rins também participam ativamente na regulação da pressão arterial, regulação da produção de hemácias, síntese de Glicose e secreção de produtos metabólicos que incluem os metabólitos de vários hormônios e substâncias estranhas, incluindo muitos fármacos comuns. Em muitas situações, o rim trabalha em parceria com o fígado. O fígado metaboliza muitas moléculas orgânicas transformando-as em formas hidrossolúveis, que são processadas e eliminadas com mais facilidade pelos rins^{10,18}. Por ser um órgão que também sofre efeitos de substâncias, ele também não sai ileso de sofrer alterações devido a toxicidade, uma dessas lesões está a nível glomerular, o que afeta diretamente a função principal do rim de excreção de substâncias¹⁹.

Alguns medicamentos combinam nucleotídeos de metilcobalamina que são medicamentos utilizados para recomposição de nervos periféricos causados por fraturas ósseas e entorses a partir do fornecimento de nucleotídeos e vitamina B12. Até o presente momento, não é conhecido os efeitos do medicamento no fígado e também em dosagens altas, porém, sabe-se que ele pode elevar os níveis de creatinina, sendo necessário exames para avaliar a função renal²⁰.

Por isso, faz-se necessário avaliar os efeitos do tratamento de metilcobalamina associado a nucleotídeos nos rins e fígado de ratos com Doença de Parkinson (DP), e também avaliar se a prática de exercícios físicos de alta

intensidade é um fator que contribui para à integridade celular desses órgãos.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo investigar os efeitos histomorfométricos da combinação de nucleotídeos de metilcobalamina e a prática de exercício físico resistido progressivo no rim e fígado de ratos com Doença de Parkinson.

MÉTODO

Amostra

A pesquisa é do tipo experimental e exploratória onde foi utilizado no presente estudo 64 ratos, machos (*Rattus norvegicus*, var. *albinus*) com peso médio entre 250 e 450 g, média de 40 dias de vida, que foram mantidos em gaiolas com 4 animais cada, com livre acesso a água e ração, fotoperíodo de 12 horas, temperatura ambiente entre 21 °C e 22 °C e umidade relativa do ar de 60% a 70%. Os animais foram distribuídos em 8 grupos de 8 animais cada, totalizando 64 animais, sendo 4 grupos de animais com Doença de Parkinson e 4 grupos de animais com a falsa cirurgia (sham). Esses grupos foram subdivididos em animais sedentários sem o medicamento (DPSENT e SHSENT); animais sedentários com o medicamento (DPSEET e SHSEET); animais exercitados com exercícios resistidos progressivos após indução da Doença de Parkinson (DPEXNT e SHEXNT); animais exercitados com exercícios resistidos progressivos associado a medicação (DPEXET e SHEXET). O

projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de Animais (CEUA) sob protocolo de número 007/2020.

Procedimento

Os animais foram treinados na modalidade de exercício de alta intensidade do tipo resistido progressivo. Inicialmente foram adaptados à escada por três dias antes do início do treinamento realizando três tentativas por dia, sem sobrecarga. Foram posicionados na câmara de alojamento por 60 segundos para se familiarizarem, em seguida foram submetidos a três tentativas, iniciando a 35cm, 55cm, e 110cm em cada tentativa, respectivamente. A escada apresenta as seguintes dimensões: 10cm de comprimento, 18cm de largura e 80° de inclinação. A caixa de alojamento na extremidade superior da escada possui 20cm de altura, 20cm de largura e 20cm de extensão.

O treinamento consistiu em exercícios de subida na escada por quatro semanas, cinco dias por semana, durante 90 minutos por sessão. O protocolo de treinamento se deu da seguinte forma: oito séries de escalada contendo de oito a 12 movimentos repetidos (subidas) em cada série, para chegar na câmara de alojamento na primeira, segunda e terceira semana, totalizando 64 subidas. Na quarta semana, serão realizadas seis séries de oito escaladas para cargas de 90%, totalizando 48 subidas e quatro séries de seis escaladas para cargas de 100% do peso, totalizando 24 subidas.

Os animais foram treinados com uma carga de 15% do peso corporal, 25% e 50% do peso corporal na primeira, segunda e terceira semana respectivamente; na quarta semana, os dois primeiros dias terão carga de 75%, dois dias seguintes uma carga de 90% e o último dia uma carga de 100% do peso do animal. As mudanças nos pesos das cargas ocorreram sempre nas segundas-feiras da 1^a, 2^a e 3^a semana proporcionando um descanso adequado e mudança de intensidade dos estímulos. Os animais subiram cerca de 64 vezes em cada sessão (dia) de treinamento.

O medicamento foi administrado para quatro grupos (DPSEET e SHSEET; DPEXET e SHEXET), após a cirurgia, por meio de injeção intraperitoneal, por 6 semanas, cinco dias na semana, uma vez ao dia. A concentração foi baseada numa proporção com base na dose estipulada para adultos que é de uma cápsula ao dia para um indivíduo com 65kg. Para isso a cápsula do medicamento combinado de nucleotídeos de metilcobalamina (Etna®) foi fracionada e diluída em água para ser aplicada nos animais de acordo com o peso corporal do animal. A dosagem utilizada teve referência aos aplicados em humanos.

Os ratos passaram por anestesia intraperitoneal com Cetamina (75mg/Kg) e Xilazina (10mg/Kg), seguido do posicionamento da cabeça do animal na mesa esterotáxica. A cirurgia consistiu na tricotomia e limpeza com álcool iodado da região, retirando o periosteio até chegar à região entre o Lambda e o Bregma, seguido da aplicação de um eletrodo para estimulação eletrolítica. As coordenadas para a

aplicação do eletrodo foi: região AP igual a -4,9, ML igual a 1,7 e DV igual a 8,1²¹. O eletrodo fez uma lesão na substância negra a partir de uma carga de corrente de 1mA por 10 segundos que ficou no local após a lesão por cerca de três minutos. Por fim, foi feita a sutura com linha cirúrgica.

O animal foi eutanasiado após o treinamento físico com 100% de isoflurano. O rim direito e o lobo direito do fígado foram retirados da cavidade abdominal, no qual, após fixação dos órgãos por imersão em solução de formol tamponado a 10% por 24 horas, foi armazenado em álcool 70% para posterior corte das amostras e processamento histológico.

No rim e no fígado foram realizados cortes transversais, colocada e identificada nos cassetes e seguiram para processamento, sendo este constituído pela desidratação em soluções alcoólicas crescentes nas concentrações de 70%, 80%, 90% e 100%, clarificação em Xilol, impregnação em parafina a 60°C e inclusão²². Após o processamento das amostras foi feita a microtomia com espessura de 5 µm e corado com Hematoxilina e Eosina (HE).

A montagem das lâminas seguiu os seguintes processos: desparafinização (Xilol 1 e 2), hidratação (álcool 100%, 100%, 95%, 70%), coloração com Hematoxilina, lavagem em água corrente, coloração em Eosina, lavagem em água corrente, desidratação (álcool 70%, 95%, 100% e 100%) e fixação (Xilol 1 e 2). Dessa forma foi possível observar a morfologia dos hepatócitos e glomérulos²³.

Após as montagens das lâminas e coloração, as amostras foram fotomicrografadas a fim de tornar possível a avaliação da presença de células mortas e esteatoses. A análise da morfometria dos órgãos foi realizada com o auxílio do programa software Image J, ao qual foram separados campos de análise aleatória para cada animal. Nos rins foram mensurado diâmetro do tufo glomerular, área do tufo glomerular, área do espaço de Bowman e diâmetro do córtex renal de 10 fotos por animal tiradas com objetiva de 40x, além de contagem de glomérulos realizada na objetiva de 4x com auxílio da malha gradeada do software image j na dimensão de $940000\mu\text{m}^2$, contado nos dois campos centrais de 5 fotografias²⁴. No fígado foi aferido o número de hepatócitos com objetiva de 20x de 1 foto por animal com auxílio da malha gradeada posicionada no centro da imagem na dimensão de $94.0\mu\text{m}^2$, contabilizando hepatócitos presentes na intersecção eliminando as bordas. A contagem também foi realizada contando todos os hepatócitos presentes dentro de dois campos centrais na dimensão de $9400\mu\text{m}^2$ utilizando objetiva de 40x²⁵. O Diâmetro dos hepatócitos foram calculados em diâmetro teórico conforme descrito na fórmula $D_t = \frac{\sqrt{4.\text{Área}}}{\pi}$, de 10 hepatócitos aleatórios²⁵.

Análise estatística

As análises dos dados foram realizadas com auxílio do programa estatístico GraphPad Prism 8.0, utilizando o programa de análise de variância entre as médias dos grupos

(ANOVA One-way), seguido do *post-hoc de Tukey*, considerando o valor de *p* de 0,05. Os resultados foram expressos em média ± erro padrão da média (SEM).

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo demonstraram que ocorreu diferença significante no número de glomérulos nos rins em todos os grupos experimentais em comparação com o grupo *sham* exercitado sem tratamento (SHEXNT) ($p<0,0001$), sendo que, este grupo apresentou maior média do número de glomérulos em relação aos outros grupos, conforme descrito na Figura 1 e Tabela 1. Já com relação a a área do glomérulo ($p=0,1381$), diâmetro do tufo glomerular ($p=0,5386$), área do tufo glomerular ($p=0,4442$) e área do espaço de Bowman ($p=0,6587$) não foi observada diferenças significantes entre os grupos experimentais.

Figura 1. Médias do número de glomérulos dos grupos. Anova One Way ($p<0,05$).

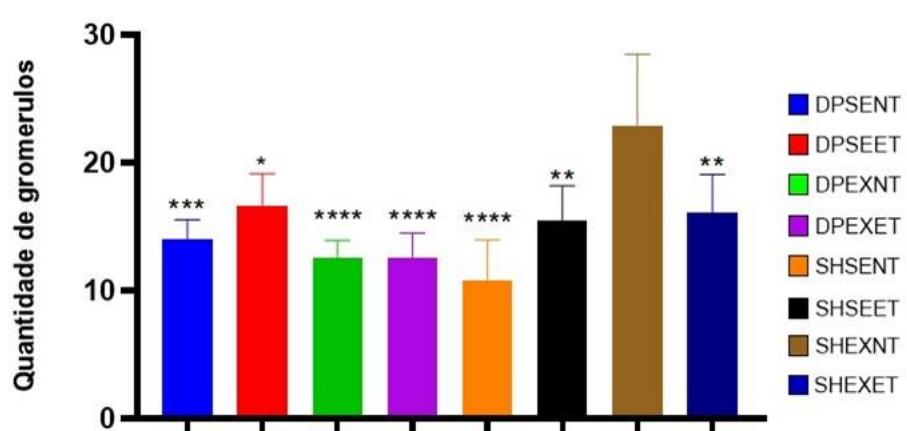


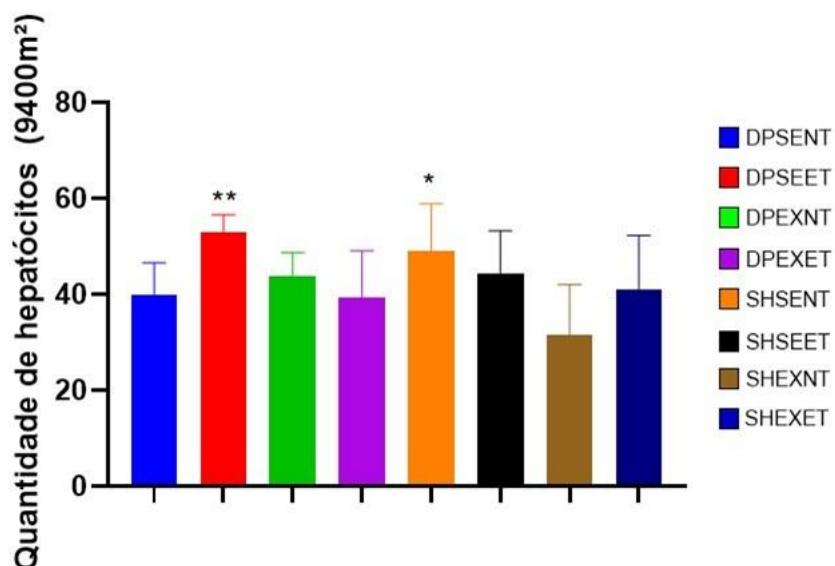
Tabela 1. Dados descritivos dos parâmetros morfológicos dos rins dos subgrupos.

	DPSENT	DPSEET	DPEXNT	DPEXET	SHSENT	SHSEET	SHEXNT	SHEXET
Q. Glomérulo (P<0,0001)								
Média±desvio padrão	14,00±1,530	16,65±2,500	12,51±1,414	12,54±1,935	10,83±3,138	15,48±2,717	22,87±5,619	16,07±3,016
Erro padrão da média	0,6841	1,250	0,5343	0,7312	1,281	0,9606	2,294	1,231
Área Glomerular (P = 0,1381)								
Média±desvio padrão	5402±1070	6000±1192	6621±1077	5454±1118	5073±802,0	6725±1961	5501±755,2	6082±724,4
Erro padrão da média	478,3	596,2	407,1	422,5	327,4	693,4	308,3	295,7
Área Tufo G. (P=0,4442)								
Média±desvio padrão	4192±894,6	4391±603,4	4862±1005	4329±692,2	4103±558,1	4872±690,6	4161±1270	4723±480,9
Erro padrão da média	400,1	301,7	379,9	261,6	227,8	244,2	518,4	196,3
Espaço de Bowan (P = 0,6587)								
Média±desvio padrão	1056±384,2	1529±479,5	1652±294,5	960,2±535,1	1096±779,0	1431±1127	1239±570,1	1281±894,1
Erro padrão da média	171,8	239,8	111,3	202,2	318,0	398,6	232,8	365,0
Diâmetro tufo Gr. (P= 0,5386)								
Média±desvio padrão	73,76±9,919	8,95±7,310	77,68±15,55	70,19±19,86	74,50±12,17	79,36±15,52	82,70±18,13	70,32±18,04
Erro padrão da média	4,436	3,655	5,876	7,505	4,968	5,486	7,400	7,364

A contagem de hepatócitos também não apresentou diferença significativa ($p=0,4135$), porém, a contagem realizada em dois campos centrais com área gradeada de 9400 μm^2 , demonstrou diferença significativa entre os grupos com Doença de Parkinson Sedentário tratado com o medicamento (DPSEET) e o grupo Sham sedentário não tratado (SHSENT), em comparação com o grupo Sham

exercitado não tratado (SHEXNT), com valor de p igual a 0,0039 (Figura 2 e Tabela 2).

Figura 2. Média do número de hepatócitos. Anova One Way ($p<0,05$).



A análise do diâmetro dos hepatócitos demonstrou diferença significativa entre os grupos DPSEET e SHSENT em comparação ao grupo SHEXET ($p=0,0011$; Figura 3). Também foi observado diferença significativa entre os grupos DPEXET, SHSEET e SHEXNT em comparação ao grupo DPSEET. Os grupos DPEXNT e SHSENT em relação ao grupo SHSEET demonstraram diferença significativa com relação a análise da área dos hepatócitos, com $p<0,0001$ (Figura 4 e Tabela 2).

Tabela 2. Dados descritivos dos parâmetros morfológicos dos fígados dos subgrupos.

	DPSENT	DPSEET	DPEXNT	DPEXET	SHSENT	SHSEET	SHEXNT	SHEXET
Q. Hepatócitos (20x) (p = 0,4135)								
Média±desvio padrão	43,60±16,91	39,17±8,886	36,63±18,35	40,57±14,19	45,17±6,145	28,00±5,657	36,83±10,36	45,67±5,132
Erro padrão da média	7,560	3,628	6,486	5,362	2,509	2,530	4,230	2,963
Q. Hepatócitos (40x) (p = 0,0039)								
Média±desvio padrão	39,800±6,7971	53,000±3,5777	43,750±5,0071	39,286±9,8101	49,000±9,8995	44,400±8,8204	31,500±10,616	41,000±11,269
Erro padrão da média	3,0397	1,4606	1,7703	3,7079	4,0415	3,9446	4,3340	6,5064
Diâmetro do Hps (P=0,0011)								
Média±desvio padrão	204,4±18,33	215,1±11,66	206,9±17,77	205,5±19,54	231,5±7,147	210,0±9,273	208,6±11,33	175,8±16,04
Erro padrão da média	8,198	4,758	6,282	7,384	2,918	4,147	4,625	9,258
Área do Hps (P = 0,0011)								
Média±desvio padrão	39,80±6,797	53,00±3,578	43,75±5,007	39,29±9,810	45,17±6,145	28,00±5,657	31,50±10,62	41,00±11,27
Erro padrão da média	3,040	1,461	1,770	3,708	2,509	2,530	4,334	6,506

Figura 3. Média do diâmetro dos hepatócitos. Anova One Way (p<0,05).

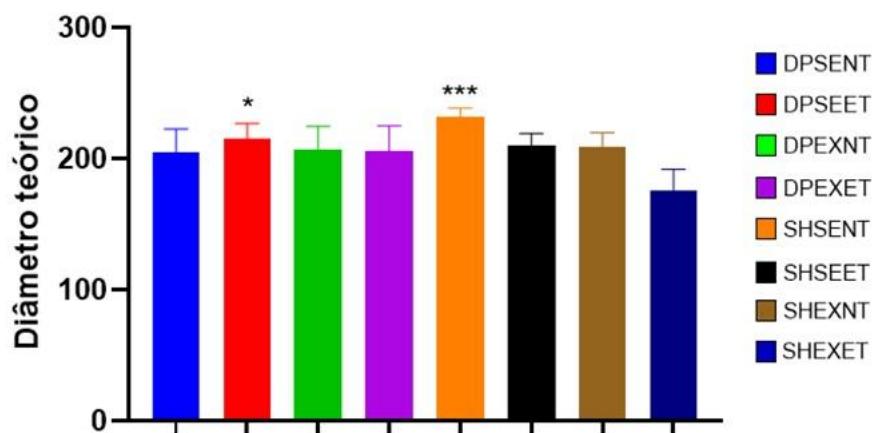
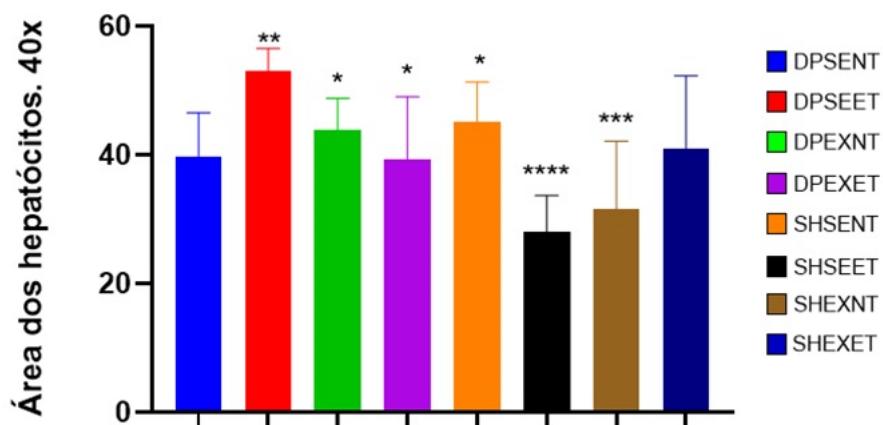


Figura 4. Média da área total dos hepatócitos. Anova One Way ($p<0,05$).



DISCUSSÃO

O estudo mostrou que a DP não causa alterações significativas na morfologia renal, mas altera a hepática. Também foi observado que o tratamento com a combinação de nucleotídeos e metilcobalamina podem aumentar a área e o número de hepatócitos no fígado de animais com DP, sedentários e tratados com o medicamento.

Não foi observada diferença significativa na morfologia glomerular entre os grupos. Sendo que, o número de glomérulos renais no grupo sem a DP, mas que exerceu foi maior que os outros grupos. Desta forma, pode-se observar que o medicamento não prejudicou ou beneficiou a função renal dos animais. O protocolo de exercício físico utilizado no presente estudo foi o progressivo resistido de alta intensidade, o qual beneficiou a função renal dos animais do grupo sem DP e que não foram tratados com o medicamento, mas realizaram o programa de exercício físico. Foi

evidenciado melhor desempenho motor e coordenação motora dos ratos com DP exercitados com exercícios físicos progressivos resistidos, durante quatro semanas, de 30 a 45 minutos, 5 vezes na semana, na escada vertical²⁶.

Com relação ao número e ao diâmetro dos hepatócitos foi observado maior número e diâmetro no grupo de animais com DP tratados com o medicamento em comparação com os animais não tratados. Os animais do grupo sem DP, sedentários e que não foram tratados com o medicamento também apresentaram maior número e diâmetro de hepatócitos.

Com relação a área total dos hepatócitos foi observado maior área no grupo de animais com DP, sedentários e tratados com o medicamento e menor área total no grupo sem DP, sedentário e tratado com o medicamento. Isto pode ser explicado pelos achados de estudo, onde foi identificado que os polimorfismos de nucleotídeos encontrados no cérebro e hepatócitos dos indivíduos foi características dos indivíduos com DP²⁷. Estes dados também corroboram com o estudo onde foi observado que o fígado apresenta capacidade reduzida de depuração da β -amiloide ($A\beta$) contribuindo para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a DP e a Doença de Alzheimer²⁸.

Foi observada que a cognição dos pacientes com DP é prejudicada pela presença de fibroses hepáticas²⁹. Desta forma, os indivíduos com DP podem apresentar estas alterações, e estratégias preventivas e terapêuticas são importantes nestes indivíduos, com a prática de exercícios

físicos. Foi evidenciado efeitos neuroprotetores do exercício físico de alta intensidade no cérebro de ratos com DP, quando executado cinco vezes por semana, durante quatro semanas por 30 a 45 minutos diários³⁰.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a DP não causa alterações significantes na morfologia renal, mas altera a hepática. Também foi observado que o tratamento com a combinação de nucleotídeos e metilcobalamina podem aumentar a área e o número de hepatócitos no fígado de animais com DP, sedentários e tratados com o medicamento.

REFERÊNCIAS

1. Machado A. Neuroanatomia Funcional. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
2. Monteiro D, Coriolano MGWS, Belo LR, Lins OG. Relação entre disfagia e tipos clínicos na doença de Parkinson. Rev CEFAC 2014;16:620-7. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201419212>
3. Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. Acta Paul Enferm 2007;20:62-8. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000100011>
4. Junior HC. A doença de Parkinson e os parkinsonismos atípicos: a importância da ressonância magnética como potencial biomarcador. Redol Bras 2017;50:5-6. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.50.4e1>
5. Henrique DMN, Reboredo MM, Chaoubah A, Paula RB. Aerobic exercise improves physical capacity in patients under chronic hemodialysis. Arq Bras Cardiol 2010;94:823-8. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010005000043>
6. Junior JER. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol 2004;26(3 suppl 1):1-3. <https://www.bjnephrology.org/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>
7. Gaspar RC. Papel do exercício físico na regulação da proteína Notch1 em camundongos obesos: efeitos sobre a lipogênese e gliconeogênese hepática (Tese). Limeira: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas; 2021; 90.

- <https://unicamp.br/unicamp/teses/2021/06/28/papel-do-exercicio-fisico-na-regulacao-da-proteina-notch1-em-camundongos-obesos/>
- 8.Rocha AKAA, Lima E, Rocha KAA, Júnior EDS. Plasticidade do Sistema Nervoso Central Influenciada pelo Exercício Físico: Importância Clínica. Brasília Med 2014;51: 237-44. <https://doi.org/10.14242/2236-5117.2016v51n34a286p237>
- 9.Schinoni MI. Fisiologia Hepática. Gaz Med Bahia 2006;76(suppl 1):S5-9. <https://doi.org/10.14242/2236-5117.2016v51n34a286p237>
- 10.Guyton AC, HALL JE. Tratado de fisiologia médica. 13^a. ed. São Paulo: Elsevier; 2017.
- 11.Leitoles PJNC, Lenhardt MM, Silva BKF, Tenfen A. Interações fisiológicas causadas por medicamentos em exames bioquímicos de perfil renal e hepático. Braz J Develop 2021;7:10329-48. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-702>
- 12.Albuquerque CB, Lima JA, Santos JB, Dallastella M, Schiavo TSB, Boller C. Esteatose Hepática. Faculdade Pequeno Príncipe; 2017. <https://fpp.edu.br/wp-content/uploads/2024/06/ESTEATOSE-HEPATICA.pdf>
- 13.Silva AICP. Suscetibilidade genética da hepatite tóxica medicamentosa idiossincrática (Dissertação). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2013. <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/36379?mode=full>
- 14.Parise ER. Esteatose Hepática. Atheros 2002;13:52-5. <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/publicacoes/atheros2002/07%20Esteatose%20Hepatica.pdf>
- 15.Pinto FM, Anção MS, Sakumoto M, Ferreira SRG. Contribuição da nefropatia diabética para a insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. J Bras Nefrol 1997;19:256-63. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/12/269756/jbn_v19n3-2-256-263.pdf
- 16.Bertolami MC. Mecanismos de hepatotoxicidade. Arq Bras Cardiol 2005;85:25-7. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400007>
- 17.Prado NMBL, Messias GC, Nunes VS, Schinonni, MI, Paraná R. Prospective monitoring of drug use: drug-induced liver injury in a primary healthcare center. Arq Gastroenterol 2019;56:390-3. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.20190000-73>
- 18.Eaton DC. Funções renais, anatomia e processos básicos: Função 1: Excreção dos produtos de degradação metabólica e de outras substâncias estranhas. In: Eaton DC, Pooler J, Barros EJG. Fisiologia Renal de Vander. 8^a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
- 19.ABC da Saúde. Nefrotoxicidade. 2021 (Acessado em 15/05/2021). Disponível em: <https://www.abcdasaudade.com.br/nefrologia/nefrotoxicidade/>
- 20.Laboratório Gross S.A. ETNA®: Capsula. 2019 (Acessado em: 13/03/2022). Disponível em: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/BulaEtna-Capsula-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1624462881&embedded=true

21. Lezcano LB, Pedre LDCL, Verdecia CIF, Sánchez TS, Fuentes NP, Turner LF. Aplicacion del teste de la barra transversal modificado para evaluar ratas hemiparkinsonizadas. *Acta Biol Colomb* 2010;15:2. https://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2010000200013
22. Junqueira C. Histología básica. Texto e Atlas. 12^a. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional; 2013.
23. Feldman AWD, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods Mol Biol New York* 2014;11:31-43. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1050-2_3
24. Zanuzo K. Efeitos da suplementação crônica com vitamina D associado à natação regular sobre aspectos histomorfométricos renais em roedores obesos (Dissertação). Francisco Beltrão: Universidade Estadual do Oeste do Paraná. 2019; 89p. <https://tede.unioeste.br/handle/tede/4400>
25. Caldeira MEC, Veloso EVL, Sales JES, Machado RAS, Araújo PPB, Silva RCM, et al. Testes de morfometria, estereologia e bioquímica hepática em ratos albinos infantis submetidos à ingestão residual de pregabalina no leite materno. *Pesq Soc Desenvol* 2021;10:e491101624117. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.24117>
26. Mesquita CMC, Souza LMA, Teixeira AL, Souza JT, Damázio LCM. Exercícios resistidos progressivos como terapia motora para ratos com Doença de Parkinson. *Rev Neurocienc* 2023;31:1-18. <https://doi.org/10.34024/rnc.2023.v31.15282>
27. Coetzee S, Pierce S, Brundin P, Brundin L, Hazelett DJ, Coetzee GA. Enrichment of risk SNPs in regulatory regions implicate diverse tissues in Parkinson's disease etiology. *Sci Rep* 2016;6:30509. <https://doi.org/10.1038/srep30509>
28. Vegas-Suárez S, Simón J, Martínez-Chantar ML, Moratalla R. Metabolic Diffusion in Neuropathologies: The Relevance of Brain-Liver Axis. *Front Physiol* 2022;13:864263. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.864263>
29. Zolin A, Zhang C, Ooi H, Sarva H, Kamel H, Parikh NS. Association of liver fibrosis with cognitive decline in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2024;119:10-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.11.019>.
30. Silva SV, Moreira GMS, Campos-Junior PHA, Damazio LCM. The benefits of high-intensity physical exercise before and after Parkinson's disease induction in rats. *Braz J Biol* 2024;84:e282438. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.282438>