

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA REGENERAÇÃO DA BAINHA DE MIELINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

NATAN FETER¹; MATHEUS PINTANEL FREITAS²; NICOLE GOMES GONZALES³;
JAYNE SANTOS LEITE⁴; AIRTON JOSÉ ROMBALDI⁵

¹Escola Superior de Educação Física/UFPEL – nfeter.esef@ufpel.edu.br

² Escola Superior de Educação Física/UFPEL – matheus.pintanel@hotmail.com

³ Escola Superior de Educação Física/UFPEL – nicolegomesgonzales@yahoo.com.br

⁴ Escola Superior de Educação Física/UFPEL – jajayne_santos@hotmail.com

⁵ Escola Superior de Educação Física/UFPEL – rombaldi@brturbo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória desmielinizante, e afeta em torno de 2.5 milhões de pessoas no mundo (TULLMAN, 2013). No entanto, a etiologia desta doença é ainda desconhecida (LOMA; HEYMAN, 2011). Recentemente, estudos têm identificado certos fatores genéticos que podem levar a uma resposta imune e danos à bainha de mielina, células mielinizantes, e axônios (TULLMAN, 2013). Porém, fatores ambientais podem apresentar maiores riscos para a doença do que a questão genética (MAHDI et al., 2009).

Além da etiologia, grande parte das doenças desmielinizantes tem tratamento desconhecido (TULLMAN, 2013). No entanto, pesquisas evidenciam o efeito benéfico da atividade física no crescimento de axônios após lesão nervosa, e a sua resposta para induzir a expressão de indicadores de crescimento sinápticos (VAYNMAN et al., 2006; GHIANI et al., 2007). Da mesma forma, diferentes tipos e intensidades de exercício físico podem afetar o curso da regeneração do axônio ou da bainha de mielina de maneiras diferentes (BOBINSKI et al., 2011, ILHA et al., 2008). No entanto, existem alguns estudos mostrando nenhum efeito do exercício físico sobre regeneração neuronal ou da bainha de mielina (VAN MEETEREN et al., 1998; GOLDSHMIT et al., 2008). Portanto, o objetivo deste estudo de revisão é identificar os efeitos do exercício físico na regeneração da bainha de mielina.

2. METODOLOGIA

Essa revisão sistemática pesquisou estudos que objetivassem verificar os efeitos do exercício físico sobre a regeneração da bainha de mielina. A pesquisa incluiu as bases de dados: MedLine/PubMed, Lilacs e Scielo. Foram definidas como palavras-chave os seguintes descritores relacionados a i) bainha de mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein, myelin sheath, myelin-associated glycoprotein, axon regeneration*) ii) exercício físico (*physical activity, physical exercise, or motor activity*) e iii) métodos de intervenção (*intervention or treatment*), com seus correspondentes em português.

Analisa-se os títulos e resumos para aplicar os critérios de exclusão, e as referências dos artigos selecionados.

Foram definidos como critérios de exclusão, artigos que não mostrassem a clara associação entre os efeitos do exercício físico sobre a regeneração da bainha de mielina e estudos que tenham usado algum medicamento concomitantemente ao exercício físico. A pesquisa pelos artigos ocorreu entre outubro e dezembro de 2014.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 resume os cinco artigos adicionados nesta revisão, mostrando maior prevalência de estudos que analisaram a espessura e a maturação da bainha de mielina ($n=5$). Ainda, alguns estudos analisaram níveis de desmielinização ($n=3$) e quantidade de fibras mielinizadas ($n=3$). As amostras foram compostas somente por ratos, e variaram de 20 à 87 animais. Ainda, o tempo médio de intervenção foi de 37.7 (14-70) dias.

Em relação aos estudos que analisaram o efeito do exercício físico na maturação e espessura da bainha de mielina, três destes reportaram resultados positivos e os demais não encontraram associação. Para analisar esses parâmetros, os estudos mediram o diâmetro do axônio e da fibra nervosa mielinizada, onde a espessura da bainha de mielina foi encontrada pela subtração entre essas variáveis, e a maturação pela divisão das mesmas (BONETTI, 2011). Para espessura da bainha de mielina, é considerado satisfatório valores entre 0.5μ e 2.5μ (SANDERS, 1948), e para a razão g, valores até 0.77 (CHOMIAK; HU, 2009). Esses valores são considerados ideias por aumentar a sensitividade e fornecerem melhor velocidade de condução, respectivamente (NASCIMENTO et al., 2013; RUSHTON, 1951).

Como todos os animais foram submetidos a mesma lesão nervosa, observa-se que o exercício aeróbico de baixa a moderada intensidade apresentou resultados positivos sobre marcadores de regeneração da bainha de mielina. Ainda, grupos que tiveram maiores intensidades de treinamento não apresentaram melhorias significativas nos mesmos marcadores. Esse fato pode ter ocorrido devido a maior liberação de substâncias como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3), receptores de tirosina kinase (TrkB e TrkC, respectivamente), e fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) (VAYNMAN; GÓMEZ-PINILLA, 2006; SKUP et al., 2002). Além disso, um estudo não apresentou informações metodológicas suficientes para que fosse possível classificar o tipo de treinamento adotado.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos nesta revisão.

Estudo	Amostra/duração da intervenção	Tipo de intervenção	Dados analisados	Resultados	Conclusões
Oliveira et al. ⁴¹	30 ratos Wistar. 22 dias.	Natação Treinamento diário, sem carga adicional, mergulhados a 40 cm, 30 minutos por dia, 5 dias por semana.	SFI, número de axônios, diâmetro de axônios e fibras nervosas, EBM, e razão G.	O exercício melhorou diâmetro do axônio significativamente quando comparado com ratos sedentários lesionados.	O exercício não melhorou remielinização em ratos lesionados em 22 dias.
Ilha et al. ⁴³	37 ratos Wistar machos. 5 semanas.	Endurance de intensidade moderada; treinamento resistido de alta intensidade; treinamento concorrente. Endurance: 9m/min, 5 vezes/semana, 1 sessão por dia. Resistido: subir uma escada de 1 m, 8-12 repetições por subida, três vezes/ semana. Concorrente: Treinamento	SFI, número de axônios, diâmetro de axônios e fibras nervosas, área de fibras mielinizadas, área de tecido conjuntivo, EBM, razão G.	Treinamento de endurance diminuiu a razão G para o mesmo nível do grupo sem lesão, reportou maior aumento na EBM comparado com os grupos experimentais e sedentários.	Treinamento de endurance resultou em maior melhora na mielinização quando comparado com outros tipos de treinamento.

de endurance + resistido.					
Teodori et al. ³⁴	20 ratos Wistar machos. 32 dias de intervenção (19 dias de treinamento físico)	Natação. 30 min por semana.	SFI, número de axônios, diâmetro de fibras nervosas e axônios, EBM e razão G.	Natação em um e 14 dias após lesão nervosa não melhorou EBM e razão G, mas acelerou regeneração nervosa e eliminação sináptica.	Natação não melhorou marcadores de remielinização.
Bonetti et al. ³⁵	23 ratos Wistar machos. 4 semanas	Treinamento de controle motor (CM); treinamento de equilíbrio e coordenação (EC). 2500 cm por dia com (EC) e sem (CM) obstáculos, cinco vezes por semana.	Função sensomotor, diâmetro do axônio, e de fibras mielinizadas, área de fibras mielinizadas, EBM, razão G	Treinamento de EC mostrou valores significativamente melhores que os de ratos sedentários e no grupo de CM para EBM e razão G.	Grupo de EC obteve resultados positivos na maturação e espessura da bainha de mielina.
Bobinski et al. ³⁶	Camundongo machos Suiços. Grupo 1: 2 semanas (pré-operatório) Grupo 2: 2 semanas (pós-operatório) Grupo 3: 4 semanas (2 semanas pré e pós-operatório)	Exercício aeróbico de baixa intensidade em esteira. 30 min em 10 m/min sem inclinação, 5 dias por semana.	SFI, SSI, EBM, diâmetro do axônio, e fibras nervosas, razão G, TNF-alpha, IL-1 β , IL-6 receptor, e IL-10.	Exercício pré e pós lesão nervosa restauraram EBM e razão G.	Exercício pré e pós lesão nervosa restauraram completamente EBM e razão G comparado com ratos sedentários.

EBM – espessura da bainha de mielina; SCI – índice de função ciática;
IL – interleucina; SSI - Static Sciatic Index.

4. CONCLUSÕES

Concluiu-se que treinamento aeróbico de baixa a moderada intensidade resulta em melhorias significativas no processo de remielinização em ratos. Porém, faz-se necessário a realização de estudos com humanos com o objetivo de refutar ou confirmar os resultados desses estudos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOBINSKI, F.; MARTINS, D.F.; BRATTI, T.; MAZZARDO-MARTINS, L.; WINKELMANN-DUARTE, E.C.; GUGLIELMO, L.G.; SANTOS, A.R. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. *Neuroscience*, v.194, p. 337-348, 2011.
2. BONETTI, L.V.; KORB, A.; SILVA, S.A.; ILHA, J.; MARCUZZO, S.; ACHAVAL, M.; FACCIONI-HEUSER, M.C. Balance and coordination training after sciatic nerve injury. *Muscle Nerve*, v.44, n.1, p.55-62, 2011.
3. CHOMIAK, T.; HU, B. What is the optimal value of the g-ratio for myelinated fibers in the rat CNS. *A Theoretical Approach*, 2009.
4. GHIANI, C.A.; YING, Z.; DE VELLIS, J.; & GOMEZ-PINILLA, F. Exercise decreases myelin-associated glycoprotein expression in the spinal cord and positively modulates neuronal growth. *Glia*, v.55, n.9, p.966-975, 2007.

5. GOLDSHMIT, Y.; LYTHGO, N.; GALEA, M.P.; TURNLEY, A.M. Treadmill training after spinal cord hemisection in mice promotes axonal sprouting and synapse formation and improves motor recovery. **J Neurotrauma**, v.25, n.5, p.449-465, 2008.
6. ILHA, J.; ARAUJO, R.T.; MALYSZ, T.; HERMEL, E.E.; RIGON, P.; XAVIER, L.L.; ACHAVAL, M. Endurance and resistance exercise training programs elicit specific effects on sciatic nerve regeneration after experimental traumatic lesion in rats. **Neurorehabil Neural Repair**, v.22, n.4, p.355-366, 2008.
7. LOMA, I.; & HEYMAN, R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. **Current Neuropharmacology**, v.9, n.3, p.409–416, 2011.
8. MAHDI, H; FISHER, B.A.; KÄLLBERG, H. et al., Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated α -enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. **Nature Genetics**, v.41, n.12, p.1319–1324, 2009.
9. Oliveira, L.S., Sobral, L.L., Takeda, S.Y., Betini, J., Guirro, R.R., Somazz, M.C., & Teodori, R.M. Electrical stimulation and swimming in the acute phase of axonotmesis: their influence on nerve regeneration and functional recovery. **Rev Neurol**, v.47, n.1, p.11-15, 2008.
10. RUSHTON, W.A.H. A theory of the effects of fiber size in medullated nerve. **J Physiol**, v.115, p101–122, 1951.
11. SANDERS, F.K. The thickness of the myelin sheaths of normal and regenerating peripheral nerve fibres. **Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v.135, n.880, p.323-357, 1948
12. NASCIMENTO, S.P.; LOVATEL, P.; ILHA, G.A.; SCHAAAN, J.B.; ACHAVAL, M. et al. Diabetes increases mechanical sensitivity and causes morphological abnormalities in the sural nerve that are prevented by treadmill training. **Muscle & Nerve**. v.47, n.1, p.46-52, 2013.
13. SKUP, M.; DWORNIK, A.; MACIAS, M.; SULEJCZAK, D.; WIATER, M.; CZARKOWSKA-BAUCH, J. Long-term locomotor training up-regulates TrkB receptor-like proteins, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 4 with different topographies of expression in oligodendroglia and neurons in the spinal cord. **Exp Neurol**. v.176, p.289-307, 2002.
14. TEODORI, R.M.; BETINI, J.; DE OLIVEIRA, L.S.; SOBRAL, L.L.; TAKEDA, S.Y.; MONTEBELO, M.I. Swimming exercise in the acute or late phase after sciatic nerve crush accelerates nerve regeneration. **Neural Plast**, 2011.
15. TULLMAN, M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. **Am J Manag Care**. v.19, n.2, p.15-20, 2013
16. VAN MEETEREN, N.L.U.; BRAKKEE, J.H.; HELDERS, P.J.M.; GISPEN W.H. The effect of exercise training on functional recovery after sciatic nerve crush in the rat. **J Peripher Nerv Syst**. v.3, p.277-282, 2013.
17. VAYNMAN S.; GÓMEZ-PINILLA F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured CNS by using neurotrophins. **Neurorehabil Neural Repair**, v.19, p.283-295, 2006.
18. VAYNMAN, S.S.; YING, Z.; YIN, D; & GOMEZ-PINILLA, F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. **Brain Res.**, v.1070, p.124–130, 2006.