

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/12/2020.

**Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia**

**Mileide Cristina Stoco de Oliveira**

**MODULAÇÃO AUTÔNOMICA NA DOENÇA DE  
PARKINSON: INFLUÊNCIA DO TEMPO DE  
DIAGNÓSTICO E ANÁLISE POR MÉTODOS  
GEOMÉTRICOS**

**Presidente Prudente**

**2018**

## **Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia**

**Mileide Cristina Stoco de Oliveira**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Câmpus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Coorientador: Prof. Dr. Augusto Cesinando de Carvalho

**Presidente Prudente**

**2018**

## FICHA CATALOGRÁFICA

O48m Stoco de Oliveira, Mileide Cristina.  
Modulação autonômica na doença de Parkinson: influência do tempo de diagnóstico e análise por métodos geométricos / Mileide Cristina Stoco de Oliveira. - Presidente Prudente: [s.n.], 2018  
90 f.

Orientador: Luiz Carlos Marques Vanderlei  
Coorientador: Augusto Cesinando de Carvalho  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente

1. Doença de Parkinson. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Disautonomia. I. Vanderlei, Luiz Carlos Marques. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Título.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

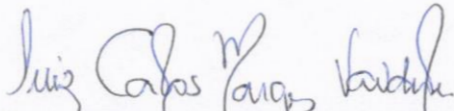
**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:** Modulação Autonômica na doença de Parkinson: influência do tempo de diagnóstico e análise por métodos geométricos.

**AUTORA: MILEIDE CRISTINA STOCO DE OLIVEIRA**

**ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI**

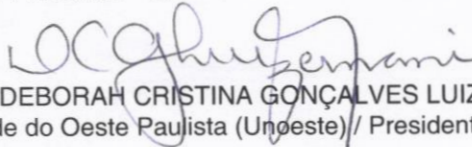
**COORIENTADOR: AUGUSTO CESINANDO DE CARVALHO**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em FISIOTERAPIA, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:

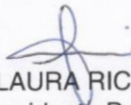


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / UNESP - Campus de Presidente Prudente - SP



Profa. Dra. DEBORAH CRISTINA GONÇALVES LUIZ FERNANI  
Universidade do Oeste Paulista (Unopeste) / Presidente Prudente



Profª. Drª. ANA LAURA RICCI VITOR  
Faculdade de Presidente Prudente - FAPEPE

Presidente Prudente, 17 de dezembro de 2018

*Dedicatória*

*Dedico esta dissertação àqueles que sempre estiveram do meu lado, a minha mãe Roseli, aos meus irmãos Clayton e Emylli e ao meu avô Nelson Stoco (em memória).*

*Agradecimentos*



*Agradeço primeiramente a Deus, por sua infinita bondade e sabedoria, por Ele me fazer forte e capaz em todas as etapas da minha vida e principalmente por Ele sempre colocar pessoas especiais e boas em minha vida.*

*A minha família que sempre esteve ao meu lado, a minha mãe Roseli, que sempre me apoiou e me incentivou a ser forte, corajosa e a nunca desistir. Aos meus irmãos Clayton e Emylli, por serem um presente em minha vida.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei, agradeço pela oportunidade, confiança, paciência, bondade, compreensão, incentivos e por me ensinar que a VFC não é impossível de entender. E principalmente obrigada por acreditar em mim.*

*Agradeço ao meu coorientador Prof. Dr. Augusto Cesinando de Carvalho, por toda a ajuda, ensinamentos, conselhos e incentivos que foram primordiais para que eu chegasse até aqui. E principalmente por ter aberto as portas do setor da neurologia.*

*Ao laboratório de Fisiologia do Estresse por todo acolhimento, ensinamentos e paciência ao longo dessa trajetória. Em especial, aos que estiveram lado a lado comigo durante esta trajetória, me ajudando, ensinando e apoiando: Anne, Ana Laura, Carol Takahashi, Mayara, Felipe, Luana, Dayane, Rayana, Isabelle, Paula, Vitor, João Pedro e Thamyres. Em especial a Laís por toda parceria, paciência e ajuda nas coletas e análise dos dados.*

*As minhas orientandas Mariana e Heloisa, pelo companheirismo, amizade e ensinamentos ao longo desses dois anos.*

*Agradeço também as meninas do setor da Neurologia: Carla, Katiane, Andressa, Valesca e Thayna, pela ajuda nas coletas e a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lucia Martins Barbatto, pelo acesso ao setor da neurologia. Em especial a Larissa pela amizade, parceria e ajuda desde a graduação até aqui.*

*Ao Centro Municipal de Reabilitação e Fisioterapia de Presidente Prudente, em especial a Fisioterapeuta Mônica e a secretária Vera, e a UBS - Vila Real, em especial a fisioterapeuta*

*Josiane e enfermeira Lucimeire, que disponibilizaram o espaço físico e os voluntários para as coletas.*

*Também agradeço aos residentes Cinthia, Débora, Paula, Amanda que me ajudaram a encontrar os voluntários.*

*E aos meus amigos Caroline Nunes, Carol Bortolato, Altair, Laís Lima, Dayane de Souza, Stela e Lauriana por toda compreensão, auxílio e amizade ao longo dessa trajetória.*

*Também agradeço ao Silas Borges e aos seus pais por acolherem eu e minha família como membros da sua família.*

*Agradeço a todos os voluntários que participaram desta pesquisa, pois foram fundamentais para que esse trabalho acontecesse. Muito obrigada.*

*Aos funcionários da FOT/UNESP por toda atenção e dedicação, principalmente ao pessoal da Pós-Graduação, Centro de Estudos e Atendimento em Fisioterapia e Reabilitação (CEAFIR) e o técnico do laboratório Willian. Muito obrigada.*

*Agradeço também a banca avaliadora tanto do exame geral de qualificação como da defesa pública de mestrado: Prof.ª Dr.ª Ana Laura e Prof.ª Dr.ª Débora, primeiramente por aceitarem o convite, e pelas contribuições dadas, que certamente foram muito importantes para a finalização deste trabalho.*

*Por fim, agradeço a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta para que mais essa etapa pudesse ser completada. A todos vocês, muito obrigada!*

*O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CNPq) - Código de Financiamento 001.*

*Epígrafe*

*“Não temas, porque eu sou contigo; não te assombres, porque eu sou teu Deus; eu te fortaleço, e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça”.*

*Isaias 41:10.*

## *Sumário*

## Sumário

Apresentação .....	14
Resumo.....	16
Abstract .....	19
Introdução .....	22
Artigo 1 .....	29
Artigo 2 .....	56
Conclusões.....	82
Referências .....	84



*Apresentação*

Este é um modelo alternativo de dissertação e contempla a pesquisa intitulada: **Modulação autonômica na doença de Parkinson: influência do tempo de diagnóstico e análise por métodos geométricos**, realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente dissertação está dividida da seguinte forma:

- ✓ Introdução, contendo a contextualização do tema pesquisado;
- ✓ Artigo I: Oliveira-Stoco MC, Carvalho AC, Vanderlei LCM. O tempo de diagnóstico na doença de Parkinson interfere na variabilidade da frequência cardíaca?;
- ✓ Artigo II: Oliveira-Stoco MC, Carvalho AC, Vanderlei LCM. Influência da doença de Parkinson sobre a modulação autonômica: análise por meio dos índices geométricos;
- ✓ Conclusões, obtidas por meio da pesquisa realizada; e
- ✓ Referências da Introdução, cujo formato é recomendado pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos (ICMJE – *International Committee of Medical Journal Editors*), para apresentação das fontes utilizadas na redação.

Ressalta-se que os artigos estão formatados e apresentados conforme as normas para apresentação da dissertação, porém serão submetidos de acordo com as normas de periódicos especializados.

*Resumo*

**Introdução:** a doença de Parkinson (DP) pode promover desordem no sistema nervoso autônomo, contudo estudos que verifiquem a relação entre o tempo de diagnóstico da doença e a modulação autonômica ainda não foram encontrados. Além disso, poucos estudos avaliaram a modulação autonômica na DP por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) utilizando métodos geométricos.

**Objetivos:** 1) investigar a relação entre o tempo de diagnóstico e a modulação autonômica em indivíduos com a DP e comparar com indivíduos sem a doença. 2) investigar a modulação autonômica em indivíduos com DP, por meio de índices da VFC obtidos por métodos geométricos.

**Materiais e métodos:** foram avaliados 50 voluntários com idade entre 55 a 83 anos, divididos em 2 grupos: o grupo Parkinson (GP; 26 voluntários) e o grupo controle (GC; 24 voluntários), pareados pelo sexo e idade. Para investigação do tempo de diagnóstico o GP foi subdividido em dois grupos conforme a mediana [mediana = 5,5 anos], sendo: GP1 (abaixo da mediana: menor tempo de diagnóstico; 13 voluntários) e GP2 (acima da mediana: maior tempo de diagnóstico; 13 voluntários). O protocolo experimental foi desenvolvido em duas etapas: na primeira foram coletados dados pessoais, peso, altura, composição corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, avaliação pelo Mini-exame do Estado Mental e os voluntários com DP foram avaliados pela Escala de Estágios de Incapacidade de *Hoehn e Yahr*. Na segunda etapa foi realizada análise da modulação autonômica. Para essa análise, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento com os indivíduos em decúbito dorsal por 30 minutos utilizando um cardiófrequencímetro e índices de VFC foram calculados utilizando métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência, e por métodos geométricos; além disso foi considerada para análise a influência do tempo de diagnóstico da DP.

**Resultados:** não houve diferenças significantes para os índices da VFC entre os grupos GP1 e GP2. Foi observada diminuição significativa dos índices RMSSD, SDNN, pNN50, LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup> nos grupos GP1 e GP2 em relação ao GC. Já em relação aos índices geométricos, houve diferenças significantes entre GP e GC, demonstradas por diminuição significativa dos índices RRtri, TINN, SD1 e SD2. A análise visual do *plot* de *Poincaré* mostrou que indivíduos com DP tem menor dispersão batimento a batimento dos intervalos RR e na distribuição dos intervalos RR a longo prazo observa-se que no GP ocorre maior concentração dos pontos à direita do *plot*, sugerindo a presença de intervalos RR com maiores

valores nesse grupo. **Conclusão:** o tempo de diagnóstico da DP não influenciou a modulação autonômica, contudo nesses indivíduos redução da modulação parassimpática e da variabilidade global foi observada em relação a indivíduos sem a doença, sugerindo que a presença exclusiva da doença afeta o SNA independente do tempo de diagnóstico. Índices geométricos também detectaram diminuição da modulação autonômica parassimpática e da variabilidade global em indivíduos com a DP, as quais foram independentes de sexo, idade e IMC, sugerindo que esses índices são eficazes para avaliação clínica de manifestações autonômicas da doença e acompanhamento de condutas terapêuticas realizadas nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Sistema nervoso autônomo; Disautonomia; Doenças neurodegenerativas.

*Abstract*

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) can promote disorder in the autonomic nervous system, but studies that verify the relationship between the time of diagnosis of the disease and the autonomic modulation have not yet been found. In addition, few studies have evaluated autonomic PD modulation through heart rate variability (HRV) using geometric methods. **Objectives:** 1) to investigate the relationship between the time of diagnosis and the autonomic modulation in individuals with PD and to compare with individuals without the disease. 2) to investigate the autonomic modulation in individuals with PD, through HRV indices obtained by geometric methods. **Materials and Methods:** Fifty volunteers aged 55 to 83 years were divided into two groups: the Parkinson group (GP, 26 volunteers) and the control group (CG, 24 volunteers), matched by sex and age. In order to investigate the time of diagnosis, GP was subdivided into two groups according to the median (median = 5.5 years): GP1 (below median: lower diagnostic time; 13 volunteers) and GP2 (above median: longer time 13 volunteers). The experimental protocol was developed in two stages: the first one was collected personal data, weight, height, body composition, heart rate, blood pressure, Mental State Mini-exam and the volunteers with PD were evaluated by the Disability Stages Scale of Hoehn and Yahr. In the second stage, the analysis of the autonomic modulation was performed. For this analysis, heart rate was recorded beat-to-beat with individuals in dorsal decubitus for 30 minutes using a cardiofrequency meter and HRV indices were calculated using linear methods in time and frequency domains, and by geometric methods; was also considered for analysis. the influence of the time of diagnosis of PD. **Results:** There were no significant differences for the HRV indices between GP1 and GP2 groups. Significant decrease of the RMSSD, SDNN, pNN50, LFms2 and HFms2 indices was observed in the GP1 and GP2 groups with respect to GC. Regarding the geometric indices, there were significant differences between GP and CG, demonstrated by a significant decrease in RRtri, TINN, SD1 and SD2 indices. The visual analysis of the Poincaré plot showed that individuals with PD have less dispersion beat to beat of RR intervals and in the distribution of RR intervals in the long term it is observed that in the GP there is a higher concentration of points to the right of the plot, suggesting the presence of RR intervals with higher values in this group. **Conclusion:** the time of diagnosis of PD did not influence autonomic modulation, however, in these individual's reduction of

parasympathetic modulation and global variability was observed in relation to individuals without the disease, suggesting that the exclusive presence of the disease affects the ANS regardless of the time of diagnosis. Geometric indexes also detected a decrease in parasympathetic autonomic modulation and global variability in individuals with PD, which were independent of gender, age and BMI, suggesting that these indices are effective for clinical evaluation of autonomic manifestations of the disease and follow-up of therapeutic conducts performed in these patients.

**Key-words:** Parkinson's disease; Autonomic nervous system; Dysautonomia; Neurodegenerative diseases.



*Introdução*

A doença de Parkinson (DP), descrita pela primeira vez por James Parkinson's em 1817 e denominada doença de Parkinson por Jean-Martin Charcot em 1879<sup>1</sup>, é uma doença neurodegenerativa extrapiramidal caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra compacta e nos gânglios da base no mesencéfalo<sup>2,3</sup>. A perda da via dopaminérgica causa diminuição da neurotransmissão da dopamina no corpo estriado e, principalmente, para os núcleos putâmen e caudado<sup>2,4</sup>.

A doença acomete aproximadamente 1,6% da população acima de 60 anos, com prevalência estimada de 150/100.000 indivíduos<sup>2</sup>, sendo o segundo tipo mais frequente dos transtornos do movimento e a segunda doença neurodegenerativa mais comum<sup>5</sup>. No Brasil, a prevalência está por volta de 300 mil casos e a tendência demográfica global prevê o dobro do número de casos até 2050<sup>6</sup>.

Devido às alterações neurais na DP ocorre sinais e sintomas caracterizados por quatro componentes: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso<sup>7</sup> e instabilidade postural<sup>8</sup>. A bradicinesia ocorre devido a lentidão no planejamento do movimento, o que leva ao aumento do tempo de reação<sup>9</sup>. A rigidez promove um aumento da resistência para executar movimentos, com redução da amplitude articular<sup>9</sup>. O tremor de repouso ocorre nas extremidades distais e tende a diminuir após o início do movimento, podendo também ser um fator que prolonga os tempos de reação<sup>9</sup>. Já a instabilidade postural acontece devido a incapacidade para corrigir o deslocamento do corpo, durante seu movimento<sup>8</sup>.

Além desses quatro componentes, ocorre diminuição do equilíbrio, das respostas posturais automáticas, dos movimentos dos braços durante a marcha

e das reações de proteção, deixando o indivíduo mais propenso a sofrer quedas<sup>10</sup>. Com a evolução da doença, também ocorrem déficits cognitivos que afetam a memória, linguagem, atenção e noção espacial e promovem redução da qualidade de vida desses indivíduos<sup>11,12</sup>. Existem também evidências que a DP produz alterações nos fluxos inspiratório e expiratório<sup>13</sup> e restrição e obstrução das vias aéreas superiores<sup>14</sup>, as quais estão relacionadas a maior rigidez dos indivíduos com DP<sup>15</sup>.

Apesar da DP não ter cura, o tratamento farmacológico atenua os sintomas motores, sendo a Levodopa, um precursor de dopamina L-3,4-dihidroxifenilalanina, o fármaco mais utilizado para tratamento<sup>16</sup>. Durante o seu uso o indivíduo passa por um período de flutuação (fenômeno “*on-off*”) que ocorre quando o efeito da medicação está diminuindo, sendo que no período “*off*”, o indivíduo apresenta sonolência, aumento da lentidão, tremores e rigidez<sup>17</sup>.

Outras manifestações incluem: sudorese excessiva, distúrbios vasomotores, hipotensão ortostática, desregulação da temperatura, arritmias cardíacas, dispneia, sialorreia, disfagia, constipação intestinal, disfunção vesical e impotência sexual<sup>18-19</sup>. Essas manifestações indicam uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por distúrbios no sistema nervoso autônomo (SNA)<sup>20</sup>.

Disfunções autonômicas são comuns nas síndromes parkinsonianas, em particular como consequência da degeneração na região regulatória autonômica no cérebro e nos gânglios autonômicos periféricos<sup>21</sup>. Também há evidências que a medicação utilizada para tratamento da doença possa causar alterações no

SNA, mas elas geralmente aparecem em estágios mais avançados da doença<sup>18,22</sup>.

Uma das formas de avaliar o SNA é por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)<sup>23</sup>, um método não invasivo e de fácil utilização que analisa os intervalos entre os batimentos sinusais (intervalos RR)<sup>24</sup>. A VFC pode ser avaliada por métodos lineares, analisados tanto no domínio do tempo quanto da frequência, e métodos não lineares<sup>24</sup>.

Os métodos estatísticos no domínio de tempo usam técnicas matematicamente simples para mensurar a variabilidade dos intervalos RR presente num período de tempo pré-estabelecido, já os métodos geométricos convertem os intervalos RR em padrões geométricos e permitem analisar a VFC por meio das propriedades geométricas ou gráficas do padrão resultante<sup>23,24</sup> enquanto que os métodos espectrais utilizam-se da análise que permite decompor a variação da frequência cardíaca num determinado tempo nos seus componentes oscilatórios fundamentais, ou seja, o sinal do eletrocardiograma oriundo da série temporal é decomposto em diferentes componentes de frequência, nas chamadas bandas de frequências, utilizando algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT) ou o modelo auto-regressivo (AR)<sup>24,25</sup>.

Os métodos não lineares são mais sensíveis e baseiam-se na teoria do caos, são mais complexos e podem ser utilizados para interpretar, compreender e prever o comportamentos de fenômenos biológicos<sup>24,26</sup>. Dentre os métodos não lineares para análise da VFC podemos citar a análise de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de *Hurst*, dimensão fractal e o expoente de *Lyapunov*<sup>24,26</sup>.

Especificamente sobre os índices extraídos em cada um dos métodos descritos acima, no domínio do tempo, os mais comuns obtidos estatisticamente são o SDNN, RMSSD e o pNN50<sup>27</sup>, enquanto que, geometricamente, os mais comuns são o índice triangular (RRtri), a interpolação triangular de histograma de intervalos RR (TINN) e os índices derivados do *plot* de *Poincaré*<sup>27</sup>. É importante ressaltar que o *plot* de *Poincaré* é considerado por alguns autores como um método não linear, representando a natureza de flutuações de séries temporais<sup>28-30</sup>. Com a análise espectral, a VFC é decomposta em componentes oscilatórios, onde podemos destacar flutuações de alta frequência (HF – de *High Frequency*) com faixa de variação de 0,15 a 0,4 Hertz, flutuações de baixa frequência (LF – de *Low Frequency*), com faixa de variação entre 0,04 a 0,15 Hertz, flutuações de muito baixa frequência (VLF – de *Very Low Frequency*), com faixa de variação entre 0 e 0,04 Hertz e flutuações de ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) que tem a variação <0,003 Hz<sup>24,25</sup>.

A VFC está alterada em muitas condições patológicas<sup>31-33</sup>, incluindo a DP<sup>21,24,30</sup>, devido a existência de um desequilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático.

Diversas condições podem influenciar a VFC como a ventilação pulmonar, ritmo circadiano, termorregulação e a atividade barorreflexa<sup>34</sup>. Ainda, mudanças no comportamento da VFC apresentam estreita relação com diferentes faixas etárias, gênero<sup>35,36</sup>, alterações hormonais e metabólicas<sup>36,37</sup> composição corporal<sup>31</sup>, nível de atividade física<sup>37,38</sup> e fatores de risco cardiovasculares<sup>39,40</sup>. Especificamente na DP fatores como a degeneração no sistema nervoso central, principalmente no hipotálamo, núcleo vagal dorsal, e na via dopaminérgica nigroestriatal<sup>41</sup> influenciam a VFC. Contudo, apesar da VFC

ser influenciada por diversas condições como descrito acima, após busca na literatura pertinente não encontramos estudos que avaliaram as possíveis influências do tempo de diagnóstico da DP sobre as alterações na modulação autonômica.

Considerando os aspectos acima descritos, algumas lacunas na literatura podem ser exploradas, ou seja: o tempo de diagnóstico da DP exerce influência sobre a modulação autonômica? Índices de VFC obtidos por meio de métodos geométricos, cujo *plot* de *Poincaré* é considerado por alguns autores como um método não linear, podem identificar alterações na modulação autonômica em indivíduos com DP? Se identificarem, quais as alterações que podem ser observadas? Além dessas questões, pretendemos também comparar a modulação autonômica de indivíduos com DP ao de indivíduos sem a doença utilizando métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência.

Para os profissionais que trabalham com pacientes com DP, como é o caso da fisioterapia, informações dessa natureza permitirão, além do acréscimo de informações sobre a temática descrita, a identificação de uma possível característica que possa influenciar a dinâmica do SNA nesses indivíduos. E um melhor entendimento dessa variável pode contribuir para melhores condições de avaliação e identificação de comprometimentos na saúde nesses indivíduos.

Para responder as questões acima descritas, foi realizado um estudo que proporcionou a elaboração de dois artigos científicos.

O primeiro deles foi intitulado: “**O tempo de diagnóstico na doença de Parkinson interfere na variabilidade da frequência cardíaca?**”, o qual teve por objetivo investigar a relação entre o tempo de diagnóstico e a modulação autonômica em indivíduos parkinsonianos e comparar com indivíduos sem a

doença. Os resultados desse estudo apontaram que não houve diferença na modulação autonômica em relação ao tempo de diagnóstico da DP, contudo, diminuição da modulação parassimpática e da variabilidade global foi observada nesses indivíduos em relação a indivíduos sem a doença, sugerindo que a presença exclusiva da doença afeta o SNA independente do tempo de diagnóstico.

O segundo artigo intitulado: “Influência da doença de Parkinson sobre a modulação autonômica: análise por meio dos índices geométricos”, teve por objetivo estudar em indivíduos com DP a modulação autonômica, por meio de índices de VFC obtidos pelos métodos geométricos (RRtri, TINN e plot de Poincaré). Os resultados desse estudo sugerem que indivíduos com DP apresentam alterações autonômicas caracterizadas por redução da variabilidade global e da modulação parassimpática e que, os índices utilizados são eficazes para avaliação clínica de manifestações autonômicas da doença e acompanhamento de condutas terapêuticas realizadas nesses pacientes.

## CONCLUSÃO

Os resultados mostram que não houve diferença na modulação autonômica em relação ao tempo de diagnóstico da DP, contudo nesses indivíduos diminuição da modulação parassimpática e da variabilidade global foi observada nesses indivíduos em relação a indivíduos sem a doença.



## REFERÊNCIAS

1. Khadrawy YA, Salem AM, El-Shamy KA, Ahmed EK, Fadl NN, Hosny EN. Neuroprotective and therapeutic effect of caffeine on the rat model of parkinson's disease induced by rotenone. *J Diet Suppl.* 2017;14(5):553-572.
2. Schapira AH. Science, medicine, and the future: Parkinson's disease. *BMJ.* 1999;318:311-314.
3. Schapira AH. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(1):41-47.
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-386.
5. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol.* 2017;817:86-95.
6. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Giovannini E, Filippi G, Rossetto F, et al. Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 2017;32(1):28-34.
7. Harro CC, Shoemaker MJ, Frey OJ, Gamble AC, Haring KB, Karl KL, et al. The effects of speed-dependent treadmill training and rhythmic auditory-cued overground walking on balance function, fall incidence, and quality of life in individuals with idiopathic Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(3):557-572.
8. Silva FS, Pabis JVPC, Alencar AG, Silva KB, Navarro-Peternella FM. Evolução da doença de Parkinson e comprometimento da qualidade de vida. *Rev Neurocienc.* 2010;18(4):463-468.
9. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2011;26(13):2305-2315.
10. Torsney K, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb.* 2017;47(1):35-39.

11. Nicaretta DH, Pereira JS, Pimentel MLV. Distúrbios autonômicos na doença de Parkinson. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(2):120-122.
12. Kim JS, Ryu DW, Oh JH, Lee YH, Park SJ, Jeon K et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2017;13(1):15-20.
13. Amano S, Roemmich RT, Skinner JW, Hass CJ. Ambulation and parkinson disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(2):371-392.
14. Pumpila J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):1-14.
15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-217.
16. Brisinda D, Sorbo AR, Di Giacopo R, Venuti A, Bentivoglio AR, Fenici R. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2014;336(1–2):197-202.
17. Ke JQ, Shao SM, Zheng YY, Fu FW, Zheng GQ, Liu CF. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):e6523.
18. Rocha RSB, Rocha LSO, Pena ESM, Caldas LCP, Moreno MA. Analysis of autonomic modulation of heart rate in patients with Parkinson's disease and elderly individuals submitted to game therapy training. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(1):20-25.
19. Paschoal M, Volanti V, Pires C, Fernandes F. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10(4):413-419.
20. Neves VFC, Silva de Sá MF, Gallo L, Catai AM, Martins LEB, Crescêncio JC, et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Brazilian J Med Biol Res.* 2007;40(4):491-499.
21. Silva AK, Christofaro DG, Vanderlei FM, Barbosa MP, Garner DM, Vanderlei LC. Association of cardiac autonomic modulation with physical

- and clinical features of young people with type 1 diabetes. *Cardiol Young*. 2017;27(1):37-45.
22. Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokić E. Association between anthropometric measures of regional fat mass and heart rate variability in obese women. *Nutr Diet*. 2017;74(1):51-60.
  23. Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, Vanderlei LCM et al. Cutoffs of short-term heart rate variability parameters in brazilian adolescents male. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39:1397-1403.
  24. Ricci-Vitor AL, Vanderlei LCM, Santos AAS, Vanzella LM, Christofaro DGD, Abreu LC, Ramos EMC . et al. The exclusive presence of the chronic pulmonary disease could be more important in affecting autonomic cardiac modulation than the severity of airflow obstruction: Analysis using heart rate variability. *Biomed Signal Process Control*. 2018;42:101-106.
  25. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2011;165(2):195-200.
  26. Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Body weight and dysautonomia in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):560-567.
  27. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110(9):997-1011.
  28. Carpenter MG, Allum JHJ, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1245-1254.
  29. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442.
  30. Brucki SMD, Nitrin R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3 B):777-781.
  31. Boudreau P, Dumont G, Kin NM, Walker CD, Boivin DB. Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:681-684.

32. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. ABESO.2016;4:1-186.
33. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-556.
34. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83.
35. Goulart F, Pereira XL. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Fisioter Pesqui.*2005;2(1):49-56
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198.
37. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(1):1-7.
38. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-171.
39. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004; 76(1):73-81.
40. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D, The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Edu.* 2013;12(3):345-351.
41. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016;46:292-300.
42. Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Godoy MF. Índices Geométricos de Variabilidade da Frequência Cardíaca em Crianças Obesas e Eutróficas. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95:35-40.
43. Li HR, Lu TM, Cheng HM, Lu DY, Chiou CW, Chuang SY, et al. Additive value of heart rate variability in predicting obstructive coronary artery disease beyond framingham risk. *Circ J.* 2016;80(2):494-501.

44. Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2001;70:305-310.
45. Soares FHR, Rebouças GM, Lopes PFF, Felipe TR, Bezerra JCL, Brandão NJ, et al. Measures of heart rate variability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013;3(4):130.
46. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013;4:26.