

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Mileide Cristina Stoco de Oliveira

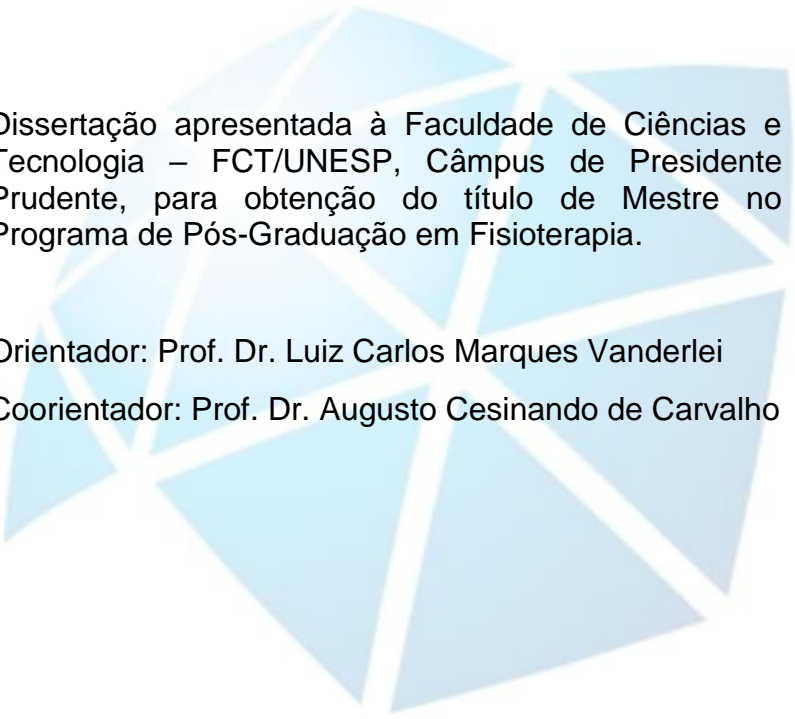
**MODULAÇÃO AUTÔNOMICA NA DOENÇA DE
PARKINSON: INFLUÊNCIA DO TEMPO DE
DIAGNÓSTICO E ANÁLISE POR MÉTODOS
GEOMÉTRICOS**

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

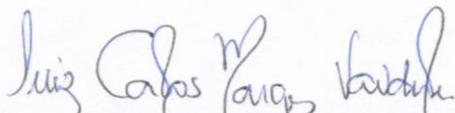
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Modulação Autonômica na doença de Parkinson: influência do tempo de diagnóstico e análise por métodos geométricos.

AUTORA: MILEIDE CRISTINA STOCO DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

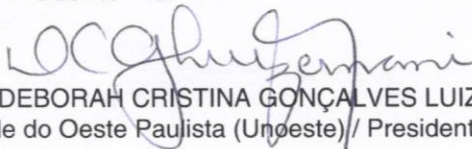
COORIENTADOR: AUGUSTO CESINANDO DE CARVALHO

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 (Uneste) / Presidente Prudente



Prof^ª. Dr^ª. 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.^a Dr.^a 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. Deborah, 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, LFms² e HFms² 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 1879¹, é uma doença neurodegenerativa extrapiramidal caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra compacta e nos gânglios da base no mesencéfalo^{2,3}. A perda da via dopaminérgica causa diminuição da neurotransmissão da dopamina no corpo estriado e, principalmente, para os núcleos putâmen e caudado^{2,4}.

A doença acomete aproximadamente 1,6% da população acima de 60 anos, com prevalência estimada de 150/100.000 indivíduos², sendo o segundo tipo mais frequente dos transtornos do movimento e a segunda doença neurodegenerativa mais comum⁵. No Brasil, a prevalência está por volta de 300 mil casos e a tendência demográfica global prevê o dobro do número de casos até 2050⁶.

Devido às alterações neurais na DP ocorre sinais e sintomas caracterizados por quatro componentes: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso⁷ e instabilidade postural⁸. A bradicinesia ocorre devido a lentidão no planejamento do movimento, o que leva ao aumento do tempo de reação⁹. A rigidez promove um aumento da resistência para executar movimentos, com redução da amplitude articular⁹. 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 reação⁹. Já a instabilidade postural acontece devido a incapacidade para corrigir o deslocamento do corpo, durante seu movimento⁸.

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 quedas¹⁰. 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^{11,12}. Existem também evidências que a DP produz alterações nos fluxos inspiratório e expiratório¹³ e restrição e obstrução das vias aéreas superiores¹⁴, as quais estão relacionadas a maior rigidez dos indivíduos com DP¹⁵.

Apesar da DP não ter cura, o tratamento farmacológico atenua os sintomas motores, sendo a Levodopa, um precursor de dopamina L-3,4-dihidrofenilalanina, o fármaco mais utilizado para tratamento¹⁶. 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 rigidez¹⁷.

Outras manifestações incluem: sudorese excessiva, distúrbios vasomotores, hipotensão ortostática, desregulação da temperatura, arritmias cardíacas, dispneia, sialorreia, disfagia, constipação intestinal, disfunção vesical e impotência sexual¹⁸⁻¹⁹. Essas manifestações indicam uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por distúrbios no sistema nervoso autônomo (SNA)²⁰.

Disfunções autonômicas são comuns nas síndromes parkinsonianas, em particular como consequência da degeneração na região regulatória autonômica no cérebro e nos gânglios autonômicos periféricos²¹. 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^{18,22}.

Uma das formas de avaliar o SNA é por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)²³, um método não invasivo e de fácil utilização que analisa os intervalos entre os batimentos sinusais (intervalos RR)²⁴. A VFC pode ser avaliada por métodos lineares, analisados tanto no domínio do tempo quanto da frequência, e métodos não lineares²⁴.

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^{23,24} 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)^{24,25}.

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 comportamento de fenômenos biológicos^{24,26}. 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*^{24,26}.

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 pNN50²⁷, 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*²⁷. 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 temporais²⁸⁻³⁰. 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^{24,25}.

A VFC está alterada em muitas condições patológicas³¹⁻³³, incluindo a DP^{21,24,30}, 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 barorreflexa³⁴. Ainda, mudanças no comportamento da VFC apresentam estreita relação com diferentes faixas etárias, gênero^{35,36}, alterações hormonais e metabólicas^{36,37} composição corporal³¹, nível de atividade física^{37,38} e fatores de risco cardiovasculares^{39,40}. Especificamente na DP fatores como a degeneração no sistema nervoso central, principalmente no hipotálamo, núcleo vagal dorsal, e na via dopaminérgica nigroestriatal⁴¹ 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.

Artigo 1

O TEMPO DE DIAGNÓSTICO NA DOENÇA DE PARKINSON INTERFERE NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA?

Mileide Cristina Stoco de Oliveira; Augusto Cesinando de Carvalho², Luiz
Carlos Marques Vanderlei².

¹Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

²Professor Doutor do Departamento de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: as alterações intrínsecas da doença de Parkinson (DP) têm impacto no sistema nervoso autônomo e a evolução da doença pode agravar essa condição inicial. Em outras populações a relação entre o tempo de diagnóstico da doença e a modulação autonômica já foram estudadas, mas na DP isso ainda não foi investigado. **Objetivo:** investigar a relação entre o tempo de diagnóstico e a modulação autonômica em indivíduos com a DP e comparar esses valores aos de indivíduos sem a doença. **Materiais e métodos:** foram avaliados 50 voluntários, os quais foram divididos em 3 grupos: dois grupos com DP, divididos segundo o tempo de diagnóstico pela mediana desse tempo [mediana = 5,5 anos] (abaixo da mediana: menor tempo de diagnóstico [GP1] e acima da mediana: maior tempo de diagnóstico [GP2]) e um grupo controle (GC). Para a avaliação da modulação autonômica a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro com os indivíduos em decúbito dorsal por 30 min e índices de variabilidade da frequência cardíaca foram calculados utilizando métodos lineares nos domínios do tempo e frequência. **Resultados:** não houve diferenças significantes para os índices de VFC entre os grupos GP1 e GP2. Foram observadas diminuição significativa dos índices RMSSD, SDNN, pNN50, LFms² e HFms², dos grupos GP1 e GP2 em relação ao GC. Para os índices Mean RR, LFun, HFun e relação LF/HF diferenças significantes não foram observadas entre os grupos. **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.

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

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra compacta e nos gânglios da base no mesencéfalo^{1,2}, é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum³ e sua incidência em indivíduos com mais de 50 anos vem aumentando mundialmente, sendo previstos 8,7 milhões de casos para 2030⁴.

A doença promove distúrbio do movimento e são observados, instabilidade postural, bradicinesia, rigidez e tremor de repouso⁵, o que acarreta dificuldades na marcha logo no estágio inicial da doença⁶, além de déficits de equilíbrio e diminuição da mobilidade funcional⁷. Com a evolução da doença podem ser observadas alterações posturais⁸, no sistema respiratório e no sistema nervoso autônomo (SNA)⁹⁻¹², que agravam a condição inicial e provocam redução importante na qualidade de vida desses indivíduos¹³.

As alterações no SNA podem ser avaliadas por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)¹⁴, um método não invasivo e de fácil utilização que analisa os intervalos entre os batimentos sinusais (intervalos RR) os quais estão associados às influências do SNA sobre o nó sinusal¹⁵. Estudos utilizando esse método em indivíduos com DP têm demonstrado redução da VFC^{16,17}, sugerindo disfunção autonômica que pode ser consequência da degeneração na região regulatória autonômica no cérebro e nos gânglios autônomos periféricos¹⁶.

Diversas condições podem influenciar a VFC como as alterações metabólicas¹⁸, composição corporal¹⁹, faixas etárias e gênero^{20,21} presença de fatores de risco cardiovasculares²² e alterações patológicas¹⁸⁻²⁴. Especificamente na DP fatores como o estágio da doença de Parkinson²⁵, o índice de massa corporal²⁶ e o uso da medicação Levodopa²⁷ influenciam a VFC, contudo, 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, e que como descrito acima, elas podem agravar a DP e trazer prejuízos¹³

Nesse contexto, apesar de a literatura já demonstrar prejuízos autonômicos nessa população, o tempo de diagnóstico, que pode refletir um agravamento da doença, influencia sua modulação autonômica? Indivíduos com mais tempo de diagnóstico apresentam pior modulação autonômica que indivíduos com menos tempo de diagnóstico? Será que a modulação autonômica de indivíduos com maior ou menor tempo de diagnóstico difere de indivíduos saudáveis?

Hipotetizasse que o tempo de diagnóstico da DP influencie a modulação autonômica de forma que indivíduos com maior tempo apresentem pior modulação autonômica e que tais diferenças sejam maiores quando comparadas a indivíduos saudáveis. Informações dessa natureza são importantes para possibilitar a clínicos e pesquisadores, o direcionamento de tratamentos que promovam melhora na modulação autonômica e reduzam os riscos induzidos nesta população pelas alterações autonômicas.

Para responder a essas lacunas, este estudo teve como objetivo investigar a relação entre o tempo de diagnóstico e a modulação autonômica em indivíduos parkinsonianos e comparar esses valores aos de indivíduos sem a doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Para a realização deste estudo transversal, a coleta de dados foi realizada em duas etapas, com intervalo mínimo 24 horas e máximo de uma semana entre elas, todas realizadas durante o período “on” da medicação Levodopa dos voluntários com a DP²⁸. Na primeira etapa, foram coletados os dados pessoais (para investigação dos critérios de inclusão e exclusão, e para obtenção da idade, sexo, uso de medicamentos e tempo de diagnóstico) e realizadas as avaliações físicas (composição corporal) e clínicas [parâmetros cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial), estágio da DP e avaliação da cognição]. Posteriormente, na segunda etapa, foi realizada avaliação autonômica. Depois de completar os procedimentos os voluntários foram liberados.

Sujeitos e critério de seleção

Os voluntários deste estudo foram recrutados em postos de saúde e clínicas na cidade de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Voluntários com a DP deveriam possuir diagnóstico médico com qualquer tempo de diagnóstico, e nos estágios da doença de 1 a 3 segundo a Escala de Estágios de Incapacidade de *Hoehn e Yahr* (HY)²⁹. Os voluntários com DP foram divididos segundo a mediana do tempo de diagnóstico (mediana = 5,5 anos) em dois grupos: grupo abaixo da mediana (GP1) e grupo acima da mediana (GP2). Já os voluntários sem a doença, foram considerados o grupo controle (GC) e foram pareados pela idade dos indivíduos com a DP.

Além disso, para ambos os grupos, foram considerados voluntários que apresentaram ausência de déficits cognitivos avaliados pelo Mini-exame do

Estado Mental (MEEM)³⁰, para que eles pudessem entender os procedimentos realizados.

Não foram incluídos no estudo voluntários que apresentaram pelo menos uma das seguintes características: tabagistas, etilistas, indivíduos com infecções, déficits cognitivos, doenças cardiovasculares e respiratórias conhecidas que pudessem interferir no controle autonômico cardíaco e aqueles que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos do estudo voluntários que apresentaram erros nas séries de intervalos RR superiores a 5%.

Aspectos éticos

Todos os procedimentos utilizados no estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente (CAAE: 71395617.7.0000.5402) e estão de acordo com a Resolução do CONEP 466/12. Os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo e, após concordarem, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em uma sala com temperatura entre 21 e 23°C e umidade de 40 a 60%, entre 08:00hs e 12:00hs para minimizar a influências do ritmo circadiano³¹. As avaliações foram realizadas individualmente e os voluntários foram instruídos a não consumirem bebidas alcoólicas e/ou

substâncias estimulantes como café, chá, chocolate ou achocolatado nas 12 horas prévias as avaliações.

Avaliações físicas e clínicas

Após a coleta dos dados pessoais foram avaliados a composição corporal (peso, altura e índice de massa corporal [IMC]), os parâmetros cardiovasculares, o estágio da doença de Parkinson e a avaliação da cognição.

Composição corporal

Para avaliação da composição corporal os voluntários foram orientados a descalçarem os sapatos e estarem com roupas leves. A medida da altura foi realizada por meio de estadiômetro (*Sanny*, São Paulo, Brasil), em posição ortostática, os pés paralelos e com o peso do corpo distribuído de maneira uniforme entre eles e de costas para o estadiômetro durante a medida. Para a mensuração do peso corporal, foi utilizada a balança digital (*Welmy R/I 200*, Santa Bárbara D'Oeste/SP, Brasil). A partir dos dados obtidos, foi calculado o IMC utilizando a seguinte fórmula: $\text{peso}/\text{altura}^2$ (kg/m²) e realizada a classificação da composição corporal conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade³².

O percentual de gordura corporal e de massa magra foi obtido por meio do equipamento de Bioimpedância Maltron BF 906 *Body Fat Analyser* (Maltron, Reino Unido) com o voluntário na posição supina e orientado a permanecer em repouso durante o procedimento, sobre uma superfície não condutora, sem contato com metal. Para análise foram colocados quatro eletrodos sendo, um na base do terceiro dedo e outro próximo ao processo estilóide da mão direita, bem

como um da base do terceiro dedo do pé direito e outro entre os maléolos medial e lateral³³.

Parâmetros cardiovasculares

As pressões sistólica e diastólica foram verificadas de forma indireta por meio de um esfigmomanômetro aneróide (*WelchAllyn - Tycos*, Nova York, Estados Unidos da América) e estetoscópio (*Littman, Saint Paul, Minnesota*, Estados Unidos da América) no braço esquerdo, e classificadas de acordo com os critérios estabelecidos pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial³⁴. A mensuração da frequência cardíaca de repouso foi feita utilizando o mesmo cardiófrequencímetro que foi utilizado para avaliação da VFC (*Polar RS800CX*, *Polar Electro, Kempele Finlândia*).

Estágio da doença de Parkinson

Para avaliação do estágio da doença foi utilizada a escala HY, a qual avalia a incapacidade do indivíduo por meio dos seus sinais e sintomas²⁹, a pontuação da escala varia de 0 a 5. Os indivíduos classificados nos estágios de 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que estão nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade grave³⁵.

Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi feita pelo MEEM, o qual avalia a função cognitiva a partir de vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho)³⁶⁻³⁷ e tem como pontuação mínima

de 20 pontos e máxima de 30 pontos³⁰. A pontuação é associada ao nível de escolaridade de cada voluntário para obter o escore³⁰.

Avaliação autonômica

Para análise da modulação autonômica a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro Polar RS800CX (Polar, Finlândia). Para essa captação os voluntários foram colocados na posição supina em uma maca e permaneceram em repouso por 30 minutos, sendo instruídos para permanecerem acordados, respirando espontaneamente e evitando conversas durante o procedimento.

Os dados captados foram transferidos para o *software* Polar *Precision Performance SW* (versão 4.01.029), onde a série de intervalos RR foi obtida e passou por uma filtragem digital realizada pelo próprio *software* com filtro moderado¹⁵. Em seguida a série de intervalos RR passou por uma filtragem manual por meio do programa *Microsoft Excel*, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo³⁸. Para análise da modulação autonômica foram utilizados trechos com 1000 intervalos RR consecutivos³⁸. O *software* utilizado para cálculo dos índices de VFC foi o *Kubios HRV* versão 3.1³⁹.

A análise da VFC foi realizada por meio de métodos lineares analisados nos domínios do tempo e da frequência³⁸. Para análise da VFC no domínio do tempo foram utilizados os seguintes índices: Mean RR, RMSSD, SDNN e pNN50. O Mean RR representa o valor médio dos intervalos RR, o RMSSD é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo, expresso em ms, o SDNN é o desvio

padrão dos intervalos RR normais no intervalo de tempo e expressos em ms¹⁵ e o pNN50 representa o percentual de pares de intervalos RR consecutivos, cuja diferença é maior ou igual a 50ms.

Para análise no domínio da frequência foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (*Low Frequency* – com variação de 0,04 a 0,15 Hertz) e alta frequência (*High Frequency* - com variação de 0,15 a 0,4 Hertz), em milissegundos quadrado (ms²) e unidades normalizadas e a razão entre estes componentes (LF/HF). O algoritmo utilizado para a análise espectral foi a transformada rápida de *Fourier* – FFT¹⁵.

Análise dos dados

Para apresentação dos dados foi utilizado o método estatístico descritivo e os resultados foram apresentados com valores de médias, desvio padrão, intervalo de confiança e porcentagem. A fim de comparar os grupos entre si, foi aplicada a análise de variância de uma via para a caracterização e análise de covariância (ANCOVA) e com ajuste por medicação Betabloqueadora para comparação dos índices de VFC dos voluntários. Para investigar se houve diferença entre as medicações dos grupos foi utilizado o teste qui-quadrado, e quando houve diferenças, essas foram explicadas pelo teste de Fisher.

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. O tamanho do efeito das diferenças entre os grupos foi medido pelo *Eta-Squared*. O tamanho do efeito foi considerado pequeno de $0,01 \leq a < 0,06$, médio de $\leq 0,06$ a $< 0,14$ e alto $\geq 0,14$ ⁴⁰. A significância estatística adotada foi fixada em 5% e o intervalo de confiança em 95%. O programa utilizado nas análises será o SPSS versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

O cálculo do poder do estudo, realizado por meio de um software contido no site on-line www.lee.dante.br, considerando o índice RMSSD como variável, diferença significativa assumida de 9 ms e desvio padrão de 3 ms, com o número de sujeitos analisados e nível de significância de 5% (bicaudal) confirmou um poder maior que 80% para detectar diferenças entre as variáveis.

RESULTADOS

A distribuição e a perda amostral dos pacientes ao longo das etapas do estudo estão demonstradas na Figura 1.

#Inserir Figura 1#

A tabela 1 apresenta as características iniciais dos três grupos estudados e na tabela 2 estão relacionados os medicamentos em uso pelos voluntários separados por classe. Na tabela 1 diferenças significantes são observadas para as variáveis PAD, tempo de diagnóstico e MEEM ($p < 0,05$). Destaca-se que, de forma geral os grupos são classificados por condições de sobrepeso³², pré-hipertensão³⁴, ausência de déficits cognitivos³⁰ e os indivíduos com DP estão no estágio dois da Doença de Parkinson²⁹. Já na Tabela 2 são observadas diferenças significantes com relação as medicações antagonistas da dopamina, Levodopa e Betabloqueador.

Inserir Tabelas 1 e 2

As comparações dos índices lineares nos domínios do tempo e da frequência entre os grupos controle e Parkinson (abaixo da mediana – GP1 e

acima da mediana – GP2) são observados nas tabelas 3 e 4, respectivamente. Reduções estatisticamente significantes são observadas para os índices RMSSD, SDNN, pNN50 LFms² e HFms² nos grupos GP1 e GP2 em relação ao GC ($p < 0,05$). Para os índices Mean RR, LFun, HFun e a relação LF/HF não foram observadas diferenças significantes entre os grupos ($p > 0,05$).

Inserir Tabela 3 e 4

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por meio dos índices da VFC sugerem que o tempo de diagnóstico da DP não influenciou a modulação autonômica, contudo indivíduos com DP, independente do tempo de diagnóstico, apresentam diferenças na modulação autonômica em comparação com indivíduos sem a doença. Indivíduos com DP apresentaram uma redução da variabilidade global e da modulação parassimpática independentemente de possíveis fatores de confusão como o sexo, e o IMC, uma vez que houve diferença entre o percentual dos sexos masculino e feminino e diferença significativa entre o peso e a altura dos grupos. Neste estudo, indivíduos com DP representam a população geral, pois houve predomínio de homens⁴¹ e idosos⁴.

A PAD mostrou diferença significativa entre o GP1 e o GC, mas não sendo o valor dessa diferença clinicamente relevante. O peso mostrou diferença significativa entre o GP2 e os GP1 e GC, a altura mostraram diferença significativa entre o GP2 com o GP1, mas quando analisamos o IMC e os percentuais de gordura corporal e de massa magra não houve diferença significantes.

Com relação as medicações houve diferença significativa entre o GP1 e GP2 com relação ao GC com as medicações Antagonistas da Dopamina e Levodopa que são medicações específicas para tratar a DP, também houve diferença significativa entre o GP1 e GP2 com relação ao Beta-bloqueador, pois no GP1 a 38,5% dos voluntários fazem uso dessa classe de medicamento, enquanto no GP2 nenhum voluntário faz uso.

Os índices rMSSD, pNN50 e HF em ms^2 , que refletem a modulação parassimpática¹⁵, foram menores em ambos os grupos de indivíduos com DP em comparação ao grupo sem a doença, com tamanho de efeito considerado alto. Esses resultados mostram que em indivíduos com DP a modulação parassimpática está reduzida.

Esses resultados corroboram com o estudo de Rocha, et al.¹⁸ que também descreveram em repouso uma redução do índice rMSSD em indivíduos com DP quando comparados com indivíduos sem a doença, mostrando uma redução na modulação parassimpática desses indivíduos, todavia esse estudo não considerou a influência do tempo de diagnóstico entre os indivíduos com DP como no nosso estudo.

A redução da modulação parassimpática está associada ao aumento do risco para morbidade, mortalidade e ao desenvolvimento de vários fatores de risco⁴² e pode ser um sinal para predizer saúde cardiovascular e metabólica^{43,21}. Esses resultados reforçam a importância da intervenção em indivíduos com DP, independente do período de diagnóstico, para promover melhor resposta da modulação parassimpática e amenizar possíveis danos ao organismo.

A variabilidade global representada pelo índice SDNN, independente do tempo de diagnóstico também estão reduzidos nos indivíduos com DP em

comparação a indivíduos sem a doença e com tamanho de efeito considerado alto. Estudos apontam que essa diminuição do SDNN pode ocorrer logo no início da doença indicando o envolvimento no SNA na sua fisiopatologia⁴⁴.

Ke et al.¹⁷ também mostraram em repouso uma diminuição significativa da variabilidade global de indivíduos com a DP comparados com indivíduos sem Parkinson. Os autores relatam valores de SDNN de 45.50 ms para o grupo controle e 34.50 ms para o grupo de Parkinson. Esses valores foram superiores aos encontrados nesse estudo que foram de 26,19 ms para o grupo controle, 14,10 ms para o grupo com menor tempo de diagnóstico e 14,63 ms para o grupo com maior tempo de diagnóstico, isso pode ser devido ao tempo de análise da VFC de 24 horas no artigo de Ke et al.¹⁷, comparado a análise desse estudo de 30 minutos.

A diminuição da modulação parassimpática e da VFC mostram um desequilíbrio simpático-vagal⁴⁵ nesses indivíduos, que pode ser causado pela degeneração no sistema autonômico central como no hipotálamo, núcleo vagal dorsal e núcleo ambíguo, bem como nos neurônios simpáticos pós-ganglionares na região pré-vertebral e gânglios paravertebrais e na via dopaminérgica nigroestriatal⁴⁴. Essa diminuição da VFC também demonstra uma adaptação insuficiente do SNA¹⁵.

Tanto os índices LF e HF em unidades normalizadas quanto as relações LF/HF não apresentaram diferenças entre os grupos. Para os índices espectrais em unidades normalizadas esses resultados eram esperados, pois como esses índices são calculados a partir da área do espectro de potência e ocorre redução desse espectro nos indivíduos com DP quando analisados em ms^2 , é esperado não ocorrer diferenças nesses índices em função da sua normalização pela área

do espectro de potência. Além disso, a redução observada para os índices LFms² e HFms² nos indivíduos com DP, justifica também a ausência de diferenças significantes com tamanho de efeito considerado alto na relação LF/HF entre os grupos.

A análise do intervalo RR não apresentou diferenças significantes entre os grupos, sugerindo que apesar das alterações na modulação autonômica os valores de FC não se alteraram. Esse resultado corrobora com o estudo de Soares et al.⁴⁵ que também descreveu diminuição dos índices parassimpáticos e da VFC, mas não apresentou diminuição significativa da FC⁴⁵.

Observamos ainda nos indivíduos com a DP em comparação aos controles uma redução do índice LFms², o que pode sugerir que nesses indivíduos a modulação simpática está aumentada, como tem sido relatada por outros autores²⁷. Contudo, a literatura é controversa em relação a elevada predominância da modulação simpática quantificada pelo LF⁵⁰ e, nesse sentido, entendemos que mais estudos devem ser realizados que avaliem de forma direta a modulação simpática para confirmar as mudanças nos indivíduos com DP.

Para complementar as informações discutidas acima, algumas limitações devem ser consideradas. A grande quantidade de medicamentos em uso pelos voluntários de todos os grupos foi uma limitação, contudo é importante salientar que devido a média de idade da nossa população é comum o uso de medicamentos e isso reflete a realidade dos indivíduos. Além disso, todos os voluntários dos grupos de Parkinson foram avaliados durante o período “on” da Levodopa e foi incluído uma descrição detalhada da medicação em uso pelos grupos.

Apesar das limitações, destaca-se a originalidade desse estudo, que, pelo nosso conhecimento, é o primeiro a verificar a influência do tempo de diagnóstico sobre a modulação autonômica de parkinsonianos.

Em resumo os resultados deste estudo sugerem que a presença da DP independente do tempo de diagnóstico pode influenciar a modulação autonômica em comparação com indivíduos sem DP, mostrando que ter a DP independente do tempo de diagnóstico afeta o SNA. Também que indivíduos com DP apresentam uma redução da variabilidade global e da modulação parassimpática em relação a indivíduos sem a DP.

Estes aspectos reforçam a necessidade de prevenção e tratamento de indivíduos com DP e, neste sentido, deve ser ressaltada a importância de uma intervenção por meio de exercícios físicos aeróbicos¹⁸ que possam promover o aumento da VFC nos indivíduos com DP independente do tempo de diagnóstico.

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.

ANEXOS

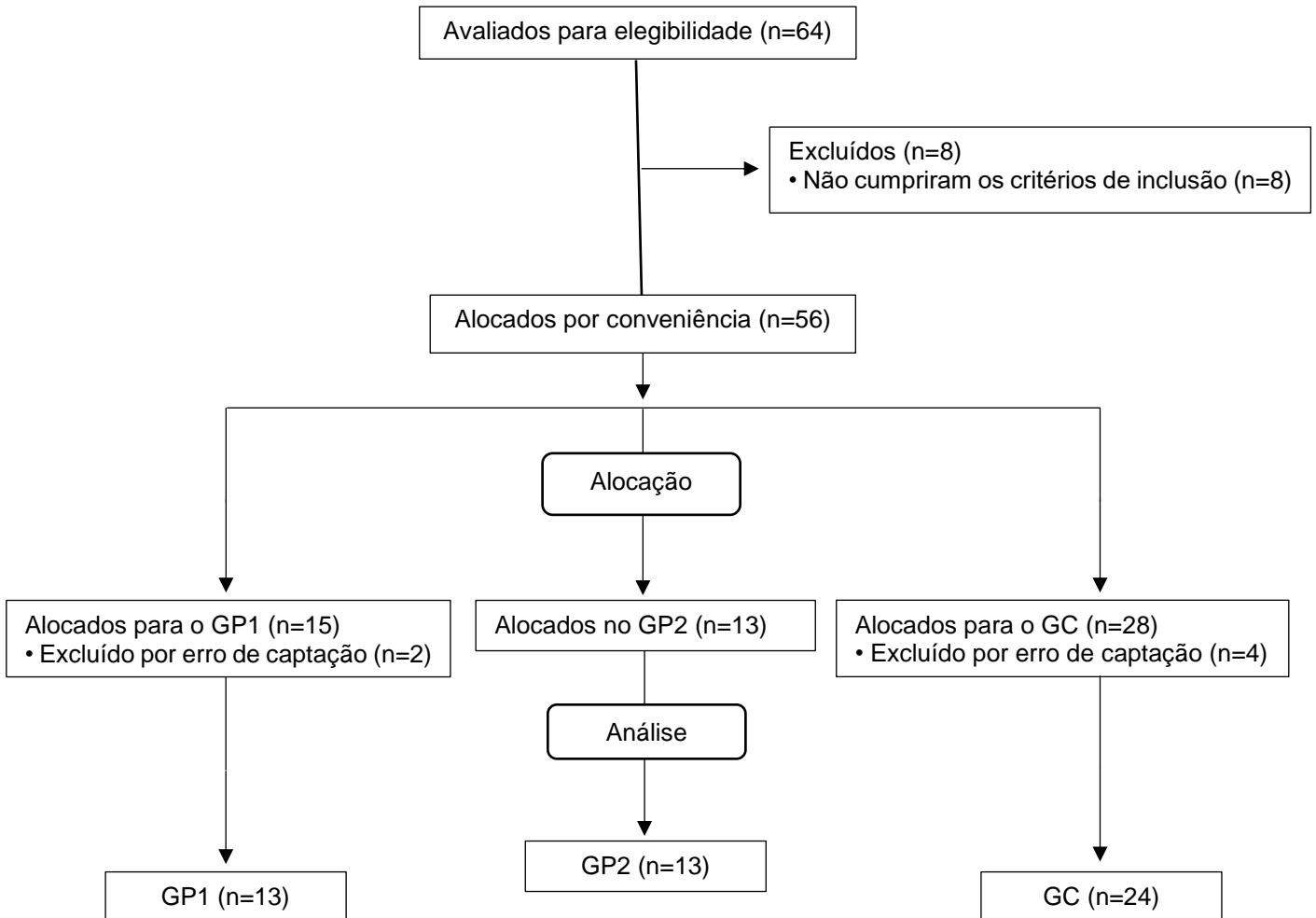
**Figura 1.** Fluxograma de perda amostral

Tabela 1. Caracterização dos grupos controle (GC) e Parkinson (GP1 e GP2) avaliados no estudo.

	GC (n=24)	GP1 (n=13)	GP2 (n=13)	p valor
Idade (anos)	70,25 ± 1,63 [66,9 – 73,6]	70,23 ± 2,30 [65,2 – 75,2]	75,23 ± 1,69 [71,6 – 79,0]	0,131
PAS (mmHg)	130,41 ± 2,72 [124,8 – 136,1]	123,84 ± 2,89 [117,5 – 130,2]	128,46 ± 3,72 [120,3 – 136,6]	0,331
PAD (mmHg)	86,66 ± 1,77 [83,0 – 90,3]	79,23 ± 2,64 ^a [73,5 – 85,0]	80,00 ± 3,20 [73,0 – 87,0]	0,045
FC (bpm)	62,75 ± 2,64 [57,3 – 68,2]	64,15 ± 1,92 [60,0 – 68,3]	65,69 ± 3,07 [59,0 – 72,4]	0,745
IMC (kg/m²)	29,42 ± 0,82 [27,7 – 31,1]	27,75 ± 0,86 [25,9 – 29,6]	26,38 ± 1,32 [23,5 – 29,3]	0,093
Gordura Corporal (%)	32,08±1,94 [28,05-36,11]	31,97±2,31 [26,92-37,02]	34,10±2,52 [28,60-39,60]	0,784
Massa Magra (%)	67,83±1,93 [63,83-71,84]	68,01±2,31 [62,96-73,06]	65,89±2,52 [60,39-71,39]	0,791
Tempo Diagnóstico (anos)	----	2,62 ± 1,61 [1,6 – 3,6]	10,54 ± 4,61 ^b [7,8 – 13,3]	<0,0001
Escala HY	----	2,15 ± 0,69 [1,74 – 2,57]	2,54 ± 0,52 [2,23 – 2,85]	0,121
MEEM	26,88 ± 3,13 [25,6 – 28,2]	25,85 ± 4,06 [23,4 – 28,3]	23,31 ± 4,66 ^a [20,5 – 26,1]	0,032

^aValor com diferença em relação ao grupo controle; ^bValor com diferença em relação ao GP1. Legenda: GC = grupo controle; GP1 = grupo de Parkinson abaixo da mediana; GP2 = grupo de Parkinson acima da mediana; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; mmHg = milímetros de mercúrio; bpm = batimentos por minuto; kg = quilograma; m = metros; m² = metros quadrados; MEEM = Mini-exame do Estado Mental.

Tabela 2. Medicamentos em uso pelos voluntários dos grupos controle (GC) e Parkinson (GP1 e GP2) avaliados no estudo.

	GC (n=24)	GP1 (n=13)	GP2 (n=13)	p valor
Antagonistas da Dopamina (%)	0,0	23,1 ^a	38,5 ^a	<0,01
Anti-agregante plaquetário (%)	20,8	30,8	15,4	0,62
Antiarrítmico (%)	0,0	7,7	15,4	0,16
Anticolinérgico (%)	0,0	0,0	15,4	0,05
Antidepressivos (%)	4,2	30,8	30,8	0,05
Beta-bloqueador (%)	8,3	38,5	0 ^b	0,01
Biguanidas (%)	16,7	23,1	15,4	0,85
Bloqueador de canais de Ca⁺ (%)	8,3	7,7	7,7	0,99
Bloqueadores da angiotensina II (%)	41,7	46,2	23,1	0,42
Ciprofibrato (%)	0	7,7	0	0,23
Cloridrato de Amantadina (%)	0	15,4	15,4	0,13
Diurético (%)	25,0	15,4	15,4	0,69
Entacapona (%)	0	7,7	7,7	0,38
Estatinas (%)	29,2	23,1	23,1	0,88
Gliclazida (%)	8,3	15,4	0	0,35
Inibidor de ECA (%)	12,5	0	0	0,17
Inibidor MAO (%)	0	15,4	15,4	0,13
Levodopa (%)	0	69,2 ^a	69,2 ^a	<0,01
Outros (%)	66,7	53,8	84,6	0,23
Vasodilatador (%)	4,2	23,1	7,7	0,17

^aValor com diferença em relação ao grupo controle; ^bValor com diferença em relação ao GP1. Legenda: GC = grupo controle; GP1 = grupo de Parkinson abaixo da mediana; GP2 = grupo de Parkinson acima da mediana; % = porcentagem; Ca⁺ = cálcio; ECA = enzima conversora da angiotensina; MAO = monoamina oxidase.

Tabela 3. Comparação dos índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo entre os grupos controle (GC) e Parkinson divididos pelo tempo de diagnóstico (abaixo da mediana – GP1 e acima da mediana - GP2).

	CG (n=24)	GP1 (n=13)	GP2 (n=13)	p valor	ES	EF
Mean RR (ms)	957,81 ± 17,95 [920,7 – 995,0]	972,08 ± 39,57 [885,9 – 1058,0]	1016,0 ± 43,62 [921,0 – 1111,1]	0,238	0,061	Baixo
SDNN (ms)	26,19 ± 2,39 [21,2 – 31,1]	14,10 ± 1,40 ^a [11,0 – 17,2]	14,63 ± 1,66 ^a [11,0 – 18,3]	<0,001	0,302	Alto
rMSSD (ms)	24,47 ± 2,10 [20,1 – 28,8]	14,92 ± 1,68 ^a [11,3 – 18,6]	15,30 ± 1,79 ^a [11,4 – 19,2]	0,001	0,258	Alto
pNN50	6,22 ± 1,42 [3,3 – 9,2]	1,10 ± 0,37 ^a [0,3 – 1,9]	0,93 ± 0,29 ^a [0,3 – 1,6]	0,003	0,229	Alto

Dados apresentados em média ± desvio padrão e intervalo de confiança, seguido de valor p, eta-squared e effect size. ^aValor com diferença em relação ao GC (p < 0,05). Legenda: CG = grupo controle; GP1 = grupo Parkinson 1; GP2 = grupo Parkinson 2; ES = Eta-Squared; EF = Effect Size; Mean RR = média dos intervalos RR; SDNN = desvio padrão de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos; RMSSD = raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expresso em milissegundos; pNN50 = porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos.

Tabela 4. Comparação dos índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência entre os grupos controle (GC) e Parkinson divididos pelo tempo de diagnóstico (abaixo da mediana – GP1 e acima da mediana - GP2).

	CG (n=24)	GP1 (n=13)	GP2 (n=13)	p valor	ES	EF
LF (un)	60,59 ± 3,57 [53,6 – 68,3]	60,25 ± 4,79 [49,8 – 70,7]	53,67 ± 4,61 [43,6 – 63,7]	0,529	0,028	Baixo
HF (un)	38,95 ± 3,56 [31,6 – 46,3]	39,61 ± 4,77 [29,2 – 50,0]	46,20 ± 4,59 [36,2 – 56,2]	0,532	0,028	Baixo
LF (ms²)	416,75 ± 82,23 [246,6 – 586,9]	107,38 ± 33,20 ^a [35,0 – 179,7]	95,38 ± 20,03 ^a [51,7 – 139,0]	0,003	0,230	Alto
HF (ms²)	231,87 ± 41,51 [146,0 – 317,7]	66,15 ± 15,36 ^a [32,7 – 99,6]	90,30 ± 20,69 ^a [45,2 – 135,4]	0,004	0,219	Alto
LF/HF (ms²)	2,08 ± 0,28 [1,5 – 2,7]	2,02 ± 0,37 [1,2 – 2,8]	1,55 ± 0,38 [0,7 – 2,4]	0,651	0,019	Baixo

Dados apresentados em média ± desvio padrão e intervalo de confiança, seguido de valor p, eta-squared e effect size. ^aValor com diferença em relação ao GC (p < 0,05). Legenda: CG = grupo controle; GP1 = grupo Parkinson 1; GP2 = grupo Parkinson 2; ES = Eta-Squared; EF = Effect Size; LF = componente de baixa frequência; HF = componente de alta frequência; un = unidades normalizadas; ms² = milissegundos ao quadrado.

Artigo 2

**INFLUÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON SOBRE A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA: ANÁLISE POR MEIO DOS
ÍNDICES GEOMÉTRICOS**

Mileide Cristina Stoco de Oliveira; Augusto Cesinando de Carvalho², Luiz
Carlos Marques Vanderlei².

¹Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

²Professor Doutor do Departamento de Fisioterapia. Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: a doença de Parkinson (DP) produz alterações autonômicas, que aponta para uma menor modulação parassimpática e da variabilidade global, mas essas alterações devem ser investigadas com relação aos métodos geométricos. **Objetivo:** investigar a modulação autonômica em indivíduos com DP, por meio de índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) obtidos pelos métodos geométricos. **Materiais e métodos:** foram avaliados 50 voluntários, entre 55 a 83 anos, os quais foram divididos em 2 grupos: o grupo Parkinson (GP) com 26 voluntários com DP e o grupo controle (GC) com 24 voluntários sem a DP. Para a avaliação da modulação autonômica a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento por meio de um cardiofrequencímetro com os indivíduos em decúbito dorsal por 30 min e índices geométricos da VFC foram avaliados (RRtri, TINN, SD1, SD2 e *plot de Poincaré*). **Resultados:** houve diferenças significantes para os índices da VFC entre os grupos GC e GP. Foram observadas diminuição significativa dos índices RRtri, TINN, SD1 e SD2. Para a relação SD1/SD2 diferenças significantes não foram observadas entre os grupos. O *plot de Poincaré* mostrou que indivíduos com DP tem menor dispersão batimento a batimento dos intervalos RR, bem como maior dispersão dos intervalos RR a longo prazo em comparação com GC. **Conclusão:** os resultados sugerem que houve diminuição da modulação autonômica parassimpática e da variabilidade global em indivíduos com a DP em relação a indivíduos sem a doença, as quais foram independentes de sexo, idade e IMC.

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

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) se divide em três partes: os nervos simpático, parassimpático e entérico¹ e disfunções nesses sistemas podem causar sinais e sintomas característicos. Como exemplo, a insuficiência colinérgica parassimpática leva a hiposialorréia e retenção urinária, enquanto que, a falha colinérgica simpática promove diminuição da sudorese. Já a insuficiência noradrenérgica simpática causa hipotensão ortostática e a disfunção no sistema entérico a diminuição do peristaltismo e, conseqüentemente, a constipação intestinal².

Várias dessas alterações são encontradas na Doença de Parkinson (DP), a qual apresenta disfunções no SNA² que pode ocorrer devido à presença de corpos de Lewy em diferentes locais dos componentes simpático e parassimpático do SNA, como no intermédio lateral da coluna vertebral, nos gânglios paravertebrais simpáticos, na medula adrenal e no núcleo motor dorsal do nervo vago³.

Uma técnica que pode ser utilizada para avaliação das alterações no SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um método não invasivo que descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R) que mostram às influências do SNA sobre o nódulo sinusal e que pode ser utilizada para identificar o estado de saúde do indivíduo⁴.

A análise da VFC pode ser feita por diversos métodos, dentre eles os métodos geométricos (índice triangular (RRtri), interpolação triangular de histograma de intervalos RR (TINN) e *plot* de *Poincaré*), os quais convertem os intervalos RR em padrões geométricos e permitem analisar a VFC pelas suas propriedades geométricas ou gráficas^{5,6}.

O TINN e o RRtri são calculados a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais, que possui no eixo x o comprimento dos intervalos RR e no eixo y a frequência com que eles ocorreram. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo de onde são retirados esses índices^{4,6}.

Já o *plot* de *Poincaré* é uma representação gráfica bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos^{4,6} e sua análise pode ser feita de forma qualitativa (visual), por meio da avaliação da figura formada pelo seu atrator, a qual mostra o grau de complexidade dos intervalos RR, ou quantitativa pelo ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, por meio dos índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2⁴.

A análise do *plot* de *Poincaré* é considerada por alguns autores como baseada na dinâmica não linear^{7,8}, a qual têm recebido atenção, pois existem evidências científicas de que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagem entre si de modo não linear⁹. Essas análises podem fornecer importantes interpretações fisiológicas da VFC⁷ e possibilitam melhor entendimento das alterações que ocorrem no corpo humano, tanto na saúde como na doença¹⁰.

Estudos têm demonstrado que a DP produz alterações autonômicas¹¹, que apontam para uma menor modulação parassimpática¹² e da variabilidade global¹³. Melhor compreensão dessa condição de desequilíbrio é importante, pois o SNA controla parte das funções internas do organismo e, nesse sentido, merece atenção.

Busca na literatura pertinente mostrou poucos estudos que avaliaram a modulação autonômica utilizando a análise quantitativa do *plot* de *Poincaré* e

não foram encontrados estudos que avaliaram o *plot* de forma qualitativa com indivíduos em repouso e nem estudos que utilizaram o RRtri e o TINN em suas análises.

Desta forma, com intuito de acrescentar elementos à literatura relacionados ao tema exposto, pretende-se, com este trabalho, investigar a modulação autonômica em indivíduos com DP, por meio de índices de VFC obtidos pelos métodos geométricos (RRtri, TINN e *plot* de *Poincaré*). Hipotetizamos que os índices de VFC obtidos por meio desses métodos possam identificar alterações na modulação autonômica de indivíduos com DP.

Informações dessa natureza são importantes para pesquisadores e clínicos que trabalham com essa população, pois permite uma melhor compreensão das alterações no SNA desses indivíduos, o que é importante para elaboração de estratégias de tratamento que possam minimizar essas alterações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e aspectos éticos

Este é um estudo transversal desenvolvido no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) - Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Campus de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

O estudo foi realizado de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente (CAAE: 71395617.7.0000.5402) e estão de acordo com a

Resolução do CONEP 466/12. Todos os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo e, após concordarem, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Sujeitos e critério de seleção

Para a realização deste estudo foram recrutados voluntários em postos de saúde e clínicas da cidade de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Os com a DP deveriam possuir diagnóstico médico da doença, com qualquer tempo de diagnóstico, e nos estágios da doença de 1 a 3 segundo a Escala de Estágios de Incapacidade de *Hoehn e Yahr* (HY)¹⁴. Já os voluntários sem a doença, foram considerados o grupo controle (GC) e foram pareados pelo sexo e idade dos indivíduos com a DP.

Também, foram considerados para ambos os grupos voluntários que apresentaram ausência de déficits cognitivos avaliados pelo Mini-exame do Estado Mental (MEEM)¹⁵, para que eles pudessem entender os procedimentos realizados.

Para qualificar esse estudo não foram incluídos voluntários que apresentaram pelo menos uma das seguintes características: tabagistas, etilistas, indivíduos com infecções, doenças cardiovasculares e respiratórias conhecidas que pudessem interferir no controle autonômico cardíaco e aqueles que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos do estudo voluntários que apresentaram erros nas séries de intervalos RR superiores a 5%.

Delineamento do estudo

Os dados foram coletados em duas etapas, com intervalo mínimo de 24 horas e máximo de uma semana entre elas, todas realizadas durante o período “on” da medicação Levodopa dos voluntários com a DP¹⁶. Na primeira etapa, foram coletados os dados pessoais (para investigação dos critérios de inclusão e exclusão, e para obtenção da idade, sexo, uso de medicamentos e tempo de diagnóstico) e realizada as avaliações físicas (composição corporal) e clínicas (parâmetros cardiovasculares [frequência cardíaca (FC) e pressão arterial], estágio da DP e avaliação da cognição). Em seguida, na segunda etapa, foi realizada a avaliação autonômica e após essa avaliação os voluntários foram liberados.

A coleta dos dados foi feita em uma sala com temperatura entre 21 e 23°C e umidade de 40 a 60%, entre 08:00hs e 12:00hs para minimizar a influências do ritmo circadiano¹⁷. Os voluntários foram instruídos a não consumirem bebidas alcoólicas e/ou substâncias estimulantes como café, chá, chocolate ou achocolatado nas 12 horas prévias as avaliações e as avaliações foram realizadas individualmente.

Avaliações físicas e clínicas

Após a coleta dos dados pessoais foram avaliados a composição corporal [peso, altura e índice de massa corporal (IMC)], os parâmetros cardiovasculares, o estágio da doença de Parkinson e a avaliação da cognição.

Para a avaliação da composição corporal, os voluntários foram orientados a descalçarem os sapatos e estarem com roupas leves. A mensuração do peso corporal foi realizada por meio da balança digital (*Welmy*

R/I 200, Santa Bárbara D'Oeste/SP, Brasil) e para medida da altura foi utilizado o estadiômetro (*Sanny*, São Paulo, Brasil) e, para essa medida, os voluntários ficaram em posição ortostática, os pés paralelos e com o peso do corpo distribuído de maneira uniforme entre eles e de costas para o estadiômetro durante a medida. A partir desses dados, conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade¹⁸, foi calculado o IMC utilizando a seguinte fórmula: peso/altura² (kg/m²) e realizada a classificação da composição corporal.

O percentual de gordura corporal e de massa magra foi obtido por meio do equipamento de Bioimpedância Maltron BF 906 *Body Fat Analyser* (Maltron, Reino Unido) com o voluntário na posição supina e orientado a permanecer em repouso durante o procedimento, sobre uma superfície não condutora, sem contato com metal. Para análise foram colocados quatro eletrodos sendo, um na base do terceiro dedo e outro pouco acima da articulação do punho, próximo ao processo estilóide da mão direita, bem como um da base do terceiro dedo do pé direito e pouco acima da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral¹⁹.

Para a verificação das pressões sistólica e diastólica foram utilizados um esfigmomanômetro aneróide (*WelchAllyn - Tyco*, Nova York, Estados Unidos da América) e estetoscópio (*Littman, Saint Paul, Minnesota*, Estados Unidos da América). As pressões foram verificadas de forma indireta no braço esquerdo e classificadas de acordo com os critérios estabelecidos pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial²⁰. A mensuração da FC de repouso foi realizada por meio do mesmo cardiofrequencímetro que foi utilizado para avaliação da VFC (Polar RS800CX, Polar *Electro*, *Kempele* Finlândia).

A avaliação do estágio da doença foi realizada pela aplicação da escala HY, a qual avalia a incapacidade do indivíduo por meio dos seus sinais e sintomas¹⁴. Os indivíduos classificados nos estágios de 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que estão nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade grave²¹. Já para avaliação cognitiva foi aplicado o MEEM, que avalia essa função a partir dos seguintes domínios: orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho²²⁻²³, e tem como pontuação mínima de 20 pontos e máxima de 30 pontos¹⁵. A pontuação é associada ao nível de escolaridade de cada voluntário para obter o escore¹⁵.

Avaliação autonômica

Para análise da modulação autonômica foi realizada a captação da FC batimento a batimento por intermédio de um cardiofrequencímetro Polar RS800CX (Polar, Finlândia). Para isso, os voluntários foram posicionados em supino em uma maca e permaneceram em repouso por 30 minutos, sendo instruídos para ficarem acordados, respirando espontaneamente e evitando conversas durante o procedimento.

Os dados captados foram transferidos para o *software* Polar *Precision Performance SW* (versão 4.01.029), onde a série de intervalos RR obtida passou inicialmente por uma filtragem digital realizada pelo próprio *software* com filtro moderado⁴ e, posteriormente, por uma filtragem manual por meio do programa *Microsoft Excel*, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo²³. Para análise da modulação autonômica foram usados trechos com

1000 intervalos RR consecutivos²⁴ e o *software* utilizado para cálculo dos índices de VFC foi o *Kubios HRV* versão 3.1²⁵.

Métodos geométricos foram utilizados para análise da VFC e foram obtidos os seguintes índices: RRTri, TINN e os índices extraídos do *plot* de *Poincaré* (SD1, SD2, relação SD1/SD2).

O RRTri foi calculado a partir da construção do histograma de densidade dos intervalos RR normais, e consiste na integral do histograma (isto é, o número total de intervalos RR) dividido pelo máximo da distribuição de densidade (frequência modal dos intervalos RR), mensurado em uma escala discreta com caixas de 7.8125 ms (1/128 segundos)²⁶. O TINN consiste na largura da linha de base da distribuição medida como a base de um triângulo, sendo que a diferença dos mínimos quadrados foi utilizada para determinação do triângulo²⁶.

O *plot* de *Poincaré* é um diagrama onde cada intervalo RR é representado como uma função de RR ($i-\tau$), onde i é o intervalo e τ é um atraso pré-definido usado para um sinal RR. O *plot* de *Poincaré* foi analisado quantitativamente sendo calculados os seguintes índices: SD1 (desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento), SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos) e a relação SD1/SD2⁶.

A análise qualitativa do *plot* foi feita por meio da análise das figuras formadas pelo seu atrator, as quais foram descritas por Tulppo et al.²⁷ em:

1) Figura na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR é observada com aumento nos intervalos, característica de um *plot* normal.

2) Figura com pequena dispersão global batimento a batimento e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo.

Análise dos dados

Para descrição dos dados do perfil da população foi utilizado o método estatístico descritivo e os resultados foram apresentados com valores de média, desvio padrão e porcentagem.

Para comparar os índices geométricos da VFC nos grupos controle (GC) e Parkinson (GP) foi realizada a análise de Covariância (ANCOVA) ajustada por possíveis fatores de confusão que foram controlados por sua relação direta com a modulação autonômica. Esses fatores de ajuste foram: sexo, idade e IMC. Para investigar se houve diferença entre as medicações dos grupos foi utilizado o teste de Fisher.

A análise qualitativa do *plot* de *Poincaré* foi realizada usando um gráfico de dispersão feito no programa *Microsoft Excel* (versão 2010, USA), utilizando todos os voluntários. Para a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. O tamanho do efeito das diferenças entre os grupos foi medido pelo *Eta-Squared*. O tamanho do efeito foi considerado pequeno de $0,01 \leq a < 0,06$, médio de $\leq 0,06$ a $< 0,14$ e alto $\geq 0,14$ ²⁸. O nível de significância foi estabelecido em 5% para todos os testes e o intervalo de confiança em 95%. O programa estatístico SPSS (versão 13.0) (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para as análises.

Para o cálculo do poder do estudo, foi utilizado o software contido no site on-line www.lee.dante.br, considerando o índice SD1 como variável, diferença significativa assumida de 7 ms e desvio padrão de 6 ms, com o número de sujeitos analisados e nível de significância de 5% (bicaudal) confirmou um poder maior que 80% para detectar diferenças entre as variáveis.

RESULTADOS

A distribuição e a perda amostral dos pacientes ao longo das etapas do estudo estão demonstradas na Figura 1.

Inserir Figura 1

A tabela 1 apresenta as características dos grupos. Diferenças significantes são observadas para as variáveis PAD, IMC e MEEM ($p < 0,05$). Já para as variáveis idade, PAS, FC, gordura corporal, massa magra, peso e altura, diferenças significantes não foram observadas ($p > 0,05$). Observa-se que os grupos apresentam sobrepeso¹⁸, pré-hipertensão²⁰, ausência de déficits cognitivos¹⁵ e os indivíduos com DP estão no estágio dois da Doença de Parkinson¹⁴. Na tabela 2 são observadas diferenças significantes com relação as medicações Antagonistas da Dopamina, Levodopa e Antidepressivos.

Inserir Tabelas 1 e 2

A comparação dos índices geométricos da VFC entre os GC e GP são observadas na tabela 3. Reduções estatisticamente significantes podem ser observadas no grupo GP para os índices RRtri, TINN, SD1 e SD2 ($p < 0,05$). Para SD1/SD2, diferenças estatisticamente significantes não foram observadas ($p > 0,05$).

Inserir Tabela 3

A figura 2 demonstra a representação visual do padrão do *plot* de *Poincaré* dos grupos avaliados. Para essa representação, os intervalos RR de todos os voluntários analisados no estudo foram utilizados para elaboração do *plot*.

Inserir Figura 2

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por meio dos índices geométricos da VFC demonstram que indivíduos com DP apresentam uma redução da variabilidade global e da modulação parassimpática, independentemente de possíveis fatores de confusão como o sexo, idade e o IMC.

A análise visual do *plot* de *Poincaré* mostrou que indivíduos com DP tem menor dispersão batimento a batimento dos intervalos RR, pois o formato do *plot* está linear indicando que indivíduos com DP apresentam menor modulação parassimpática quando comparados com indivíduos sem a doença no qual o *plot* está no formato de cometa mostrando uma maior dispersão batimento a batimento. Observa-se ainda na distribuição dos intervalos RR a longo prazo que no GP ocorre maior concentração dos pontos à direita do *plot*, sugerindo a presença de intervalos RR com maiores valores nesse grupo. Esse resultado corrobora com o estudo de Haapaniemi et al²⁹ que apresentou o *plot* com a análise por ECG de 24h e mostrou uma menos dispersão na DP em comparação com indivíduos sem a DP.

Na caracterização dos voluntários do GP, os indivíduos analisados representam a população geral de parkinsonianos, pois houve predomínio de homens³⁰ e idosos³¹. Os voluntários apresentaram média de tempo de

diagnóstico de $6,57 \pm 5,27$ anos, o que pode ser considerado pouco de acordo com a variação de 1 a 30 anos que a literatura demonstra³². Os resultados obtidos com a escala HY, que define o estágio da doença que o indivíduo se encontra de acordo com as suas incapacidades¹⁴, demonstraram que a maior parte dos voluntários apresenta comprometimento nos dois lados do corpo, mas sem déficit de equilíbrio¹⁴.

Com relação as medicações houve diferença significativa entre o GP e GC com as classes de medicamento Antagonistas da Dopamina e Levodopa que são específicas para o tratamento da DP, também houve diferença significativa entre o GP e GC com relação a classes dos Antidepressivos, pois no GP 30,8% dos voluntários que fazem uso dessa classe de medicamento, enquanto no GP2 4,2% voluntários faz uso, mas essa diferença está de acordo com a literatura que mostra que a depressão é muito comum em indivíduos com DP³³.

Em relação aos índices geométricos da VFC, o índice SD1, que reflete a modulação parassimpática⁴, foi menor no grupo de indivíduos com DP em comparação ao grupo sem a doença, com tamanho de efeito considerado alto. Esses resultados mostram que em indivíduos com DP a modulação parassimpática está reduzida.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Rocha et al.¹² que também avaliou em indivíduos com DP em repouso o índice SD1 e verificaram diminuição na modulação parassimpática nos indivíduos com DP comparados com indivíduos sem a DP. Esta redução da função vagal tem sido associada ao aumento na morbimortalidade³⁴.

Os índices que representam a variabilidade global RRtri, TINN e SD2, também estão reduzidos nos indivíduos com DP em comparação a indivíduos

sem a doença e também com tamanho de efeito considerado alto. O resultado do índice SD2 também é semelhante ao do estudo de Rocha et al.¹² que mostraram para esse índice uma diferença de 14,41 ms entre os grupos com os voluntários em repouso de 15 minutos, valor muito semelhante aos encontrados nesse estudo (14,07 ms).

A relação SD1/SD2 não apresentou diferença significativa entre os grupos, o que pode ser justificado pela redução observada em ambos os índices SD1 e SD2 nos indivíduos com DP.

A redução da variabilidade global e da modulação parassimpática pode ser observada qualitativamente no *plot* de *Poincaré* dos grupos avaliados (Figura 2). A análise demonstra que o GC apresentou uma maior dispersão batimento a batimento quando comparado aos grupos GP sugerindo que o GC apresenta maior VFC e confirmando os dados obtidos pelos índices de VFC analisados nesse estudo.

Esses resultados mostram a importância da intervenção em indivíduos com DP, para promover melhor resposta da modulação parassimpática e global e amenizar possíveis danos ao organismo, pois logo nos estágios iniciais da DP ocorre a disfunção cardiovagal, devido a degeneração nos ramos do SNA³⁵.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, o fato de ser um estudo transversal, impossibilita o acompanhamento do comportamento autonômico desses voluntários, limitando a avaliação da evolução temporal da doença. A grande quantidade de medicamentos em uso pelos voluntários de ambos os grupos deve também ser considerada como limitação do estudo, contudo, é importante destacar que todos

os voluntários do GP foram avaliados durante o período “on” da Levodopa e foi incluído uma descrição detalhada das medicações utilizadas por cada grupo.

Embora haja limitações, este estudo pelo nosso conhecimento é o primeiro a avaliar os índices RRtri e TINN e realizar uma análise qualitativa do *plot* de *Poincaré* em indivíduos com a DP em repouso. Além disso, as análises realizadas com o ajuste de possíveis fatores de confusão (sexo, idade, IMC) pode também ser considerada como um dos pontos fortes do estudo.

Em resumo os resultados sugerem que indivíduos com DP, apresentam uma redução da variabilidade global e da modulação parassimpática independentemente de possíveis fatores de confusão como o sexo, idade e o IMC. Estes resultados mostram a necessidade de prevenção e tratamento de indivíduos com DP, por meio de intervenções que possam promover o aumento da VFC nos indivíduos com DP.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram que houve diminuição da modulação autonômica parassimpática e da variabilidade global em indivíduos com a DP em relação a indivíduos sem a doença.

REFERÊNCIAS

1. Orimo S, Ghebremedhin E, Gelpi E. Peripheral and central autonomic nervous system: does the sympathetic or parasympathetic nervous system bear the brunt of the pathology during the course of sporadic PD? *Cell Tissue Res.* 2018;373(1):267-286.
2. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, Clairembault T, Le DS, Préterre C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2018;265(4):933-941.
3. Den HJWA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:283-290.
4. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Circ Cardiovasc.* 2009;24(2):205-217.
5. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(6):260-265.
6. 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.
7. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME Journal* 2006; 06(1):35-41.
8. Voss A, Schroeder R, Truebner S, Goernig M, Figulla HR, Schirdewan A. Comparison of nonlinear methods symbolic dynamics, detrended fluctuation, and Poincaré plot analysis in risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Chaos* 2007; 17(1):015120.
9. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *Journal of Electrocardiology* 2003; 36[Suppl]:95-99.
10. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med* 2002; 75(5-6):247-260.

11. Brisinda D, Sorbo AR, Di Giacomo 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.
12. Rocha RSB, Oliveira Rocha LS, 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.
13. 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.
14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-442.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. *ABESO.* 2016;4:1-186.
19. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-556.
20. Malachias MVB, Souza WKSB, 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.
21. Goulart F, Pereira XL. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Fisioter Pesqui.* 2005;2(1):49-56.
22. 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.
23. 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.
 24. 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.
 25. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004; 76(1):73-81.
 26. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5):1043-1065.
 27. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol.* 1998; 274(2Pt 2):H424-429.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Moreira CS, Martins KFC, Neri VC, Araújo PG. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. *Revista Científica da FMC.* 2007;2(2):19-29.
 33. Rodgers SH, Schütze R, Gasson N, Anderson RA, Kane RT, Starkstein S,

- et al. Modified Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depressive Symptoms in Parkinson's Disease: a Pilot Trial. *Behav Cogn Psychother.* 2019; 18:1-16.
34. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007; 74: 224-242.
35. Delgado G, Estañol B, Rodríguez-Violante M, Martínez-Memije R, Infante-Vázquez O, Bertado-Ramírez N. Cardiovascular variability in Mexican patients with Parkinson's disease. *ArqNeuropsiquiatr* 2014;72(10):762-767.

ANEXOS

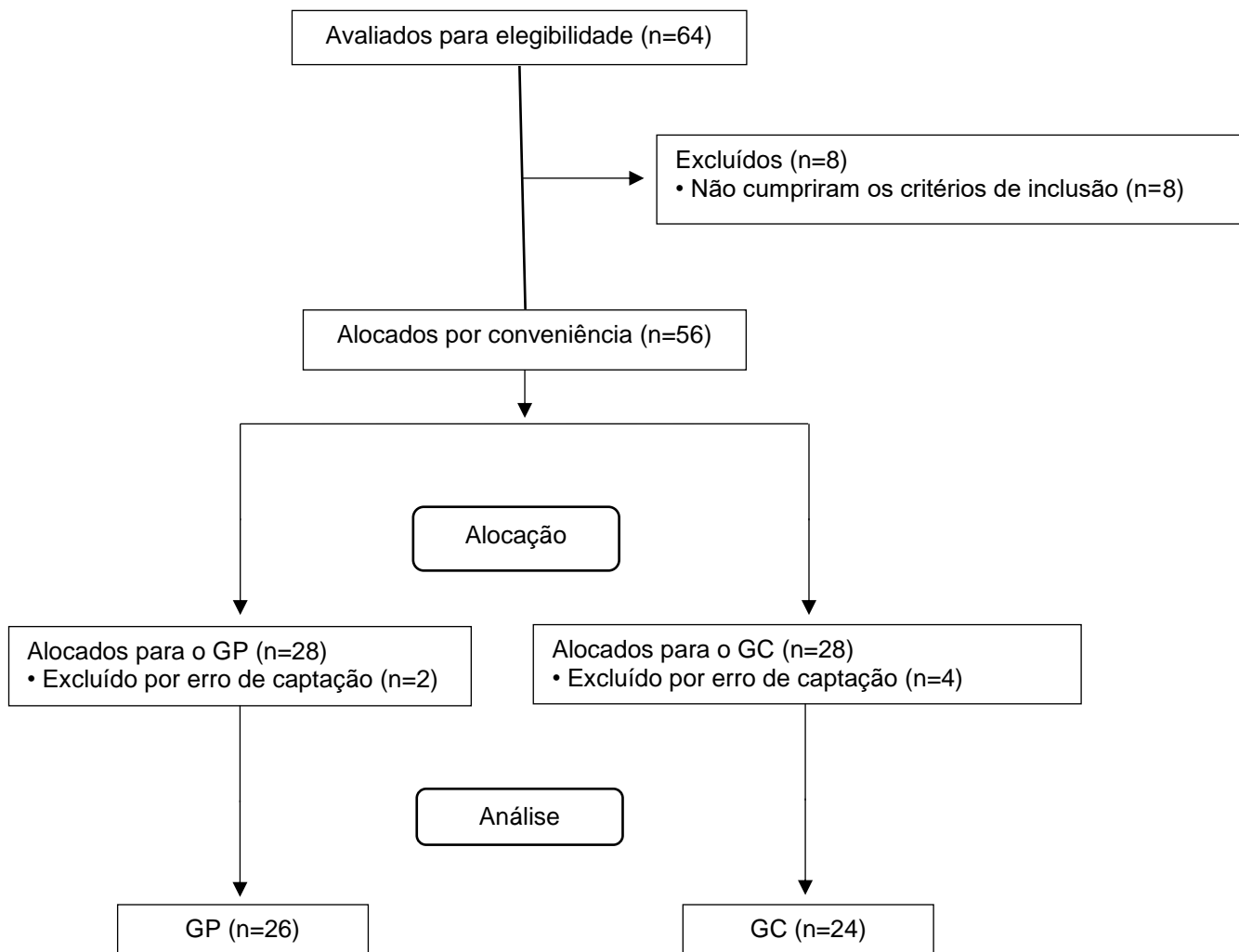


Figura 1. Fluxograma de perda amostral

Tabela 1. Caracterização dos grupos controle (GC) e Parkinson (GP) avaliados no estudo.

	GC (n = 24)	GP (n = 26)	p valor
Idade (anos)	70,25 ± 8,02	72,76 ± 7,64	0,261
PAS (mmHg)	130,41 ± 13,34	126,15 ± 12,02	0,241
PAD (mmHg)	86,66 ± 8,68	79,61 ± 10,38	0,013
FC (bpm)	62,75 ± 12,93	64,92 ± 9,10	0,493
Gordura Corporal (%)	32,08 ± 9,54	33,04 ± 8,62	0,712
Massa Magra (%)	67,83 ± 9,48	66,95 ± 8,62	0,732
Peso (Kg)	78,25 ± 10,77	72,94 ± 13,74	0,137
Altura (m)	1,63 ± 0,06	1,63 ± 0,09	0,783
IMC	29,42 ± 4,04	27,02 ± 4,01	0,044
MEEM	26,87 ± 3,12	24,57 ± 4,47	0,042
Tempo Diagnóstico (anos)	-----	6,57 ± 5,27	----
Escala HY	-----	2,34 ± 0,62	----

Média ± desvio padrão. Legendas: GC = grupo controle; GP = grupo Parkinson; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IMC = índice de massa corporal; HY = Escala de Estágios de Incapacidade de *Hoehn e Yahr*; MEEM = mini exame do estado mental; mmHg = milímetros de mercúrio; bpm = batimentos por minuto; % = porcentagem; Kg = quilogramas; m = metros; m² = metros quadrados.

Tabela 2. Medicamentos em uso pelos voluntários dos grupos controle (GC) e Parkinson (GP) avaliados no estudo.

	GC (n = 24)	GP (n = 26)	p valor
Antagonistas da Dopamina (%)	0,0	30,8	0,004
Anti-agregante plaquetário (%)	20,8	23,1	1,0
Antiarrítmico (%)	0,0	11,5	0,23
Anticolinérgico (%)	0,0	7,7	0,49
Antidepressivos (%)	4,2	30,8	0,024
Beta-bloqueador (%)	8,3	19,2	0,42
Biguanidas (%)	16,7	19,2	1,0
Bloqueador de canais de Ca⁺ (%)	8,3	7,7	1,0
Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (%)	41,7	34,6	0,77
Ciprofibrato (%)	0,0	3,8	1,0
Cloridrato de Amantadina (%)	0,0	15,4	0,11
Diurético (%)	25,0	15,4	0,49
Entacapona (%)	0,0	7,7	0,49
Estatinas (%)	29,2	23,1	0,75
Gliclazida (%)	8,3	7,7	1,0
Inibidor de ECA (%)	12,5	0,0	0,10
Inibidor MAO (%)	0,0	15,4	0,11
Levodopa (%)	0,0	69,2	0,000
Outros (%)	66,7	69,2	1,0
Vasodilatador (%)	4,2	15,4	0,35

Legenda: GC = grupo controle; GP1 = grupo de Parkinson abaixo da mediana; GP2 = grupo de Parkinson acima da mediana; % = porcentagem; Ca⁺ = cálcio; ECA = enzima conversora da angiotensina; MAO = monoamina oxidase.

Tabela 3. Comparação dos índices geométricos da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos controle (GC) e Parkinson (GP), ajustados por sexo, idade e IMC.

Variáveis	GC (n = 24)	GP (n = 26)	F	p valor	Eta squared	Effect size
	Média (EP)	Média (EP)				
RRTRI	6,60 (0,47)	4,31 (0,45)	11,732	0,001	0,207	Alto
TINN	146,95 (9,73)	80,57 (9,33)	23,117	0,000	0,339	Alto
SD1	17,02 (1,20)	10,95 (1,16)	12,527	0,001	0,218	Alto
SD2	31,76 (2,31)	17,69 (2,22)	18,292	0,000	0,289	Alto
SD1/SD2	1,90 (0,10)	1,67 (0,09)	2,346	0,133	0,050	Baixo

Legenda: GC= grupo controle; GP= grupo Parkinson; EP = erro padrão; RRTRI = índice triangular; TINN = interpolação triangular de histograma de intervalos NN; SD1 = desvio padrão 1 do *plot* de *Poincaré*; SD2 = desvio padrão 2 do *plot* de *Poincaré*.

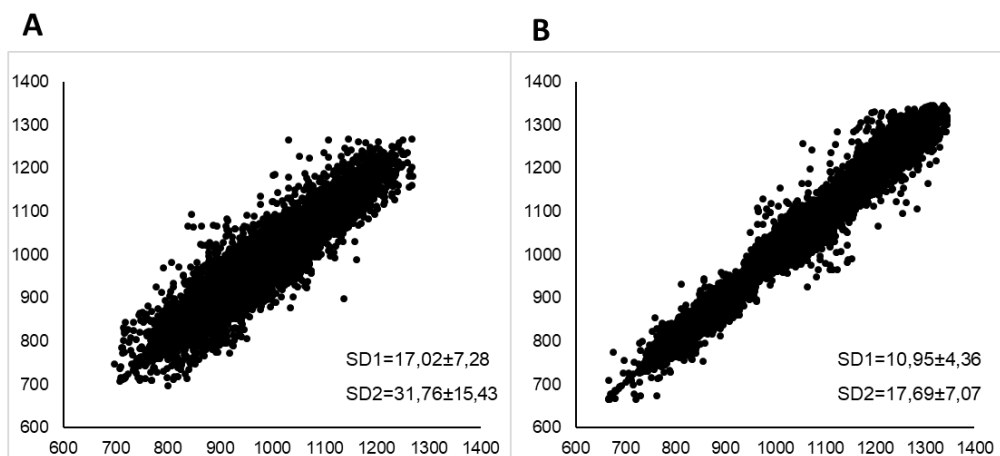


Figura 2. Representação visual do *plot* de *Poincaré* observado nos grupos controle (Gráfico A) e Parkinson (Gráfico B).

Conclusões

Conclui-se a partir dos achados que:

1) O tempo de diagnóstico da DP não influenciou a modulação autonômica, contudo indivíduos com DP apresentam uma redução da modulação parassimpática e da variabilidade global em relação a indivíduos sem a doença, mostrando que a presença exclusiva da doença afeta o SNA independente do tempo de diagnóstico.

2) A análise por meio dos índices geométricos sugere que houve diminuição da modulação autonômica parassimpática e da variabilidade global em indivíduos com a DP em relação a indivíduos sem a doença, as quais foram independentes de sexo, idade e IMC.

Referências

1. Francis S, Medical E. James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *J R Coll Physicians*. 2015; 45:84-86.
2. Schapira H. Science, medicine, and the future: Parkinson's disease. *BMJ*. 1999; 318:311-314.
3. Kurt AJ. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012;27(1):8-30.
4. Shih MC, Amaro EJ, Ferraz HB, Hoexter MQ, Goulart FO, Wagner J, et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3A):628-634.
5. Schapira AHV. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(1):41-47.
6. Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. Pacientes portadores da doença de Parkinson: Significado de suas vivências. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(1):62-68.
7. Bohnen NI, Cham R. Postural control, gait, and dopamine functions in parkinsonian movement disorders. *Clin Geriatr Med*. 2006;22(4):797-812.
8. Alves GKJ, Ferraz HB, Barcelos LB, Marinho MM. Impacto da estimulação cerebral profunda em pacientes com doença de Parkinson. *Rev. Bras. Neurol. Psiquiatr*. 2018;22(1):20-29.
9. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131-2146.
10. Carpenter MG, Allum JH, 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.
11. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2011;26(13):2305-2315.
12. Amano S, Roemmich RT, Skinner JW, Hass CJ. Ambulation and parkinson disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24(2):371-792.
13. Torsney K, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. 2017;47(1):35-39.
14. Sathyaprabha TN, Kapavarapu PK, Thennarasu K, Raju TR. Pulmonary function in Parkinson's disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(1):251-257.
15. Sabaté M, González I, Ruperez F, Rodríguez M. Obstructive and restrictive

- pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1996;138(1–2):114-119.
16. 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;15(817):86-85.
 17. Cardoso F. Tratamento da doença de parkinson. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1995;53(1):1-10.
 18. Nicaretta DH, Pereira JS, Pimentel MLV. Distúrbios autonômicos na doença de Parkinson. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(2):120-122.
 19. Sumi K, Katayama Y, Otaka T, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the autonomic nervous system in parkinson's disease patients assessed by spectral analyses of R-R interval variability and blood pressure variability. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(4):248-254.
 20. Tandon R, Pradhan S. Autonomic predominant multiple system atrophy in the context of Parkinsonian and cerebellar variants. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015; 130:110-103
 21. 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.
 22. Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, Low DA, Vichayanrat E, Fujinuma Y, et al. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):385-393.
 23. Pumprla 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.
 24. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi AR, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicação clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-217.
 25. Sá JCF, Costa EC, Silva E, Azevedo GD. Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2013;35(9):421-426.
 26. Guidelines. Guidelines Heart rate variability. *Eur Heart J.* 1996; 17:354-381.

27. Carvalho TD, Pastre CM, Rossi RC, Abreu LC, Valenti VE, Vanderlei LCM. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(6):260-265.
28. Voss A, Baier V, Schulz S, Bar KJ. Linear and nonlinear methods for analyses of cardiovascular variability in bipolar disorders. *Transl Psychiatry*. 2008;8(5):441-452.
29. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing Time-Domain Methods and Poincaré Plot of Heart Rate Variability Signals to Detect Congestive Heart Failure. *BIME Journal*. 2006;6(1)35-41.
30. Vanderlei LCM, Pastre CM, Júnior I FF, Godoy MF. Índices Geométricos de Variabilidade da Frequência Cardíaca em Crianças Obesas e Eutróficas. *Arq Bras Card*. 2010;95(1):35-40.
31. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A, Infusino F, Niccoli G, Lamendola P, et al. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med*. 2008;9(1):76-80.
32. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest*. 2007;131(1):156-163.
33. Guzik P, Piskorski J, Contreras P, Migliaro ER. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2010;20(4):255-257.
34. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Laukkanen RT, Nissilä S, Hughson RL, Huikuri HV. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol* 2003; 95:364-372.
35. Paschoal M, Volanti V, Pires C, Fernandes F. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):413-419.
36. 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.
37. Soares-Miranda L, Sandercock G, Vale S, Santos R, Abreu S, Moreira CMJ. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28:363-369.

38. Grant CC, Viljoen M, Van Rensburg DCJ, Wood PS. Heart rate variability assessment of the effect of physical training on autonomic cardiac control. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(3):219-229.
39. Jaiswal M, Urbina EM, Wadhwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes Care.* 2013;36(1):157-162.
40. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: A study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1108-1114.
41. 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.