

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO INÍCIO DO EXERCÍCIO
NA DOENÇA DE PARKINSON

Luiz Zaidman Junquilha

BRASÍLIA

2018

AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS
CARDIOVASCULARES AO INÍCIO DO EXERCÍCIO
NA DOENÇA DE PARKINSON

LUIZ ZAIDMAN JUNQUILHO

Dissertação apresentada à Faculdade de
Educação Física da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Educação Física.

ORIENTADOR: PROF. DR. LAURO CASQUEIRO VIANNA

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, que me colocou no mundo, deu amor, apoio e sustento a vida inteira, e não foi diferente quando resolvi ingressar no mestrado.

Ao meu irmão Júlio, também pelo amor, apoio e por sempre cativar meu lado “professor”.

Ao meu pai por ter me colocado no mundo.

À minha família inteira que é o suporte da minha existência, em especial às minhas falecidas avós, Lucíola e Therezinha, e ao meu avô Luiz, que sempre quis, mas nunca pude conhecer.

À minha namorada, por todo o amor recebido nesses últimos 2 anos e meio e apoio a todas as minhas empreitadas.

Aos meus amigos da 10 por estarem sempre presente há mais de 15 anos.

A todos os meus professores, do ensino básico ao superior, especialmente ao prof. Dr. Martim Bottaro e prof. Dr. Ricardo Moreno, que foram os maiores contribuintes durante a minha graduação.

Ao meu orientador, prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna, pela receptividade, ensinamentos, paciência, puxões de orelha e sua incrível capacidade de trabalhar duro quando necessário e se divertir nos outros momentos.

Aos meus colegas e ex-colegas de laboratório, André Teixeira, Paulo Marcelo, Mayara Souza, Jeann Carvalho, Milena Samora, Diego Antonino, Maurício Daher, Lulu, Rari, Lari e Amanda. Em especial ao Jeann, que acompanhou todo esse processo de perto e me ensinou grande parte do que sei sobre o assunto desse documento.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	5
LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	11
Objetivo Geral	11
Objetivos Específicos	11
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
A Doença de Parkinson – Histórico	12
A Doença de Parkinson – Caracterização	13
A Doença de Parkinson – Diagnóstico e sintomas	13
Sistema Nervoso Autônomo.....	14
Sistema nervoso autônomo na Doença de Parkinson.....	17
Denervação cardíaca simpática.....	19
Estudo do início do exercício – Luta ou fuga	20
Estudo do início do exercício – Comando Central.....	21
Reflexo pressor do exercício.....	22
MATERIAIS	23
Amostra	23
Cuidados éticos.....	24
Medidas experimentais	24
Protocolo experimental.....	25
Análise de Dados	26
Análise estatística	26
RESULTADOS	27
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35
LISTA DE ANEXOS.....	39
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	40
ANEXO B - FICHA DE COLETA.....	44
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	46

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1	Caracterização da amostra	28
FIGURA 1	Neurônios simpáticos pré-ganglionares e pós-ganglionares.	16
FIGURA 2	Neurônios parassimpáticos pré-ganglionares e pós-ganglionares.	18
FIGURA 3	Tomografia miocárdica de emissão de positrons $^{13}\text{NH}_3$ e ^{18}F -dopamina (^{18}F da).	21
FIGURA 4	Setup experimental.	26
FIGURA 5	Dados de PAS, PAD e PAM.	30
FIGURA 6	Dados de FC, VS, DC e RVP.	31

LISTA DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS

FC = Frequência Cardíaca

PA = Pressão Arterial

PAS = Pressão Arterial Sistólica

RVP = Resistência Vascular Periférica

CVM = Contração Voluntária Máxima

SNA = Sistema Nervoso Autônomo

SNC = Sistema Nervoso Central

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAM = Pressão Arterial Média

VS = Volume Sistólico

DC = Débito Cardíaco

ANSM = Atividade Nervosa Simpática Muscular

CT = Controle

DP = Doença de Parkinson

NE = Norepinefrina

EPM = Erro Padrão da Média

IMC = Índice de Massa Corporal

ECG = Eletrocardiograma

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar as respostas cardiovasculares em pacientes com DP no início do exercício isométrico. Métodos: Onze pacientes com DP (66 ± 2 a, 170 ± 3 cm, 73.6 ± 2.6 kg) e nove sujeitos controle (66 ± 3 a, 171 ± 3 cm, 74.4 ± 2.9 kg) foram recrutados. Mediram-se a FC, PA, VS, DC e RVP e determinou-se a CVM como o maior esforço obtido entre três a cinco tentativas. Após um período de descanso de oito minutos, cada sujeito realizou vinte segundos de exercício isométrico de *handgrip* a 40% da CVM. Na análise estatística, foi utilizada uma ANOVA *two-way* de medidas repetidas e um teste T de *Student* para a comparação de características no *baseline* e variações absolutas nas respostas hemodinâmicas. Resultados: As respostas da PAS, PAD e PAM aumentaram em relação aos valores de repouso nos controles e nos pacientes, entretanto os pacientes apresentaram resposta atenuada em relação aos controles (PAS - DP: $\Delta 16 \pm 3$ mmHg vs. CT: $\Delta 27 \pm 3$ mmHg; PAD - DP: $\Delta 9 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 16 \pm 2$ mmHg; PAM - DP: $\Delta 11 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 19 \pm 2$ mmHg; todos, $P < 0.05$). As respostas de FC e VS foram similares entre os pacientes com DP e os controles, mas as alterações na RVP também ficaram atenuadas nos pacientes com DP durante o início do exercício (DP: $\Delta -1 \pm 1$ mmHg.L.min vs. CT: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg.L.min, $P < 0,05$). Os pacientes com DP também apresentaram um maior DC comparados aos controles (DP: $\Delta 1 \pm 0,2$ L.min vs. CT: $\Delta 0,4 \pm 0,3$ L.min, $P < 0,05$). Conclusão: Pacientes com DP apresentaram respostas cardiovasculares atenuadas no início do exercício isométrico.

Palavras-chave: Início do Exercício, Sistema nervoso autônomo; Parkinson; Pressão Arterial, Frequência cardíaca, Resistência Vascular Periférica.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study was to assess cardiovascular responses at the onset of isometric exercise in Parkinsonians. Methods: Eleven patients with PD (66 ± 2 yo, 170 ± 3 cm, 73.6 ± 2.6 kg) and nine control subjects (66 ± 3 yo, 171 ± 3 cm, 74.4 ± 2.9 kg) were recruited. HR, BP, SV, CO and SVR were measured. MVC was determined as the greatest effort obtained among three to five attempts. After a rest period of eight minutes, each subject performed twenty seconds of isometric handgrip exercise at 40% of MVC. Statistical analysis was performed using a two-way ANOVA of repeated measures and a Student's t-test for baseline characteristics comparison and absolute variations in hemodynamic responses. Results: SBP, DBP and MAP responses increased in relation to resting values in controls and patients, however, the patients presented an attenuated response in relation to the controls (SBP - PD: $\Delta 16 \pm 3$ mmHg vs. CT: $\Delta 27 \pm 3$ mmHg; DBP - PD: $\Delta 9 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 16 \pm 2$ mmHg; MAP - PD: $\Delta 11 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 19 \pm 2$ mmHg; all, $P < 0.05$). HR and SV responses were similar between patients with PD and controls, but changes in SVR were also attenuated in patients with PD during exercise onset (PD: $\Delta -1 \pm 1$ mmHg.L.min vs. CT: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg.L.min, $P < 0.05$). Patients with PD also presented higher CO compared to controls (PD: $\Delta 1 \pm 0.2$ L.min vs CT: $\Delta 0.4 \pm 0.3$ L.min, $P < 0.05$). Conclusion: Patients with PD have attenuated cardiovascular responses on the onset of isometric exercise.

Keywords: Onset; Exercise, Autonomous Nervous System; Parkinson; Blood Pressure, Heart Rate, Systemic Vascular Resistance.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença muito comum, mais especificamente, a segunda desordem neurodegenerativa mais comum, atrás somente da Doença de Alzheimer (1-4). A DP se caracteriza pelo acúmulo intracelular de uma proteína chamada alfa-sinucleína (5, 6). Esse acúmulo causa uma disfunção na produção de dopamina no sistema nervoso central (6). A DP tem um grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos (4, 7, 8), pois além de causar disfunções motoras graves também causa outras disfunções como cardiovasculares e autonômicas (9, 10).

O exercício físico tem sido uma estratégia bastante utilizada no controle da progressão da doença e melhora da qualidade de vida, da função motora e da capacidade física dos pacientes (11-16). Estudos envolvendo tanto exercícios estáticos quanto dinâmicos nessa população mostraram que os indivíduos com DP apresentam respostas cardiovasculares atenuadas quando comparados com sujeitos controle (17-22). Isso dificulta bastante a prescrição de exercícios para essa população, especialmente porque a literatura ainda não sabe sobre os mecanismos que estão por trás dessa resposta cardiovascular atenuada nos pacientes de DP. Logo se percebe a importância do surgimento de estudos que busquem compreender esses mecanismos para que os pacientes no futuro possam desfrutar o máximo dos benefícios trazidos pelo exercício físico.

O primeiro passo para essa descoberta é entender a fisiologia das respostas cardiovasculares ao exercício em indivíduos sem a DP. Essas respostas são mediadas pelo comando central, pelo reflexo pressor do exercício, barorreflexo arterial e também por um mecanismo colinérgico (23) sendo estas respostas integradas no núcleo do trato solitário. A avaliação dessas respostas nos primeiros

vinte segundos de exercício nos pacientes de DP não é comum na literatura, mas é de especial importância por sua grande aplicabilidade nas atividades da vida diária dos pacientes e na resposta de “luta ou fuga”, que é bem representativa do funcionamento do sistema nervoso autônomo (SNA), um sistema que está sabidamente comprometido na DP (5, 6, 17-22).

Nesse período de transição do repouso para o exercício há um aumento rápido de frequência cardíaca (FC), desencadeado pelo comando central, (24) logo depois (600ms), há influência do reflexo pressor na FC. A resposta de pressão arterial (PA) é mais complexa, ela apresenta um padrão oscilatório, ocorre um aumento imediato seguido de uma redução passageira e depois um aumento estável (24). Esse comportamento está associado a múltiplos fatores e é mediado pelo comando central e reflexo pressor do exercício predominantemente. Não se sabe, porém, se essas respostas estão preservadas ou não na DP. Tendo isso em vista, esse estudo buscou avaliar as respostas cardiovasculares nos primeiros vinte segundos de exercício estático em pacientes com DP e em sujeitos controle pareados por idade. A hipótese é que essas respostas estejam atenuadas nos pacientes em relação aos controles devido ao comprometimento do SNA na DP.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar as respostas cardiovasculares em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

Objetivos Específicos

Avaliar as respostas de PA em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

Avaliar as respostas de FC em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

Avaliar as respostas de volume sistólico (VS) em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

Avaliar as respostas de débito cardíaco (DC) em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

Avaliar as respostas de resistência vascular periférica (RVP) em pacientes com DP no início do exercício isométrico.

REVISÃO DA LITERATURA

A Doença de Parkinson – Histórico

A primeira aparição da DP que se tem notícia vem da Índia, onde ela era denominada “kampavata” (kampa = tremor, vata = fraqueza). Quem realmente elaborou as bases do conhecimento científico da DP foi James Parkinson, médico inglês nascido 1755 e falecido em 1824, com 69 anos. Ele chamou a doença de “Paralisia Agitante” e seu ensaio contém observações válidas até hoje (25).

Entre os pesquisadores que se sucederam, um dos mais importantes foi Charcot, que sugeriu a mudança de nome de “Paralisia Agitante” para “Doença de Parkinson”. Inclusive foi ele que indicou um alcaloide precursor da beladona para o tratamento da DP (25).

A cirurgia para tratar a DP surgiu no começo do século XIX e era realizada a céu aberto, logo apresentava um maior risco de sequelas neurológicas. Ainda assim, essa prática só veio a diminuir no final daquele século com o surgimento da levodopa ou L-dopa e dos inibidores de descarboxilase. Depois do século XIX, a cirurgia evoluiu de aberta para estereotáxica ablativa, ou seja, uma cirurgia minimamente invasiva que usa um sistema de coordenadas tridimensional para localizar pequenos alvos no interior do corpo e para executar neles alguma atividade como, por exemplo, a ablação. A primeira cirurgia estereotáxica foi realizada em 1947 e com ela diminuíram as complicações. Porém, essa cirurgia “queima” porções do tecido cerebral, o que a torna irreversível. Por causa desse inconveniente e da comercialização da levodopa a partir de 1968, a realização da cirurgia diminuiu bastante. Mesmo assim, com a constatação de que a levodopa causa flutuações motoras e com o aparecimento da “operação de estimulação cerebral profunda”, o

tratamento cirúrgico voltou com força e o procedimento ablativo caiu em desuso. Os alvos do tratamento também foram mudando com o passar do tempo. Hoje em dia os mais utilizados são: o núcleo subtalâmico, para o tremor e rigidez, podendo inclusive, à longo prazo, atuar na discinesia; o globo pálido, para as discinesias; e o pedúnculo pontinho, para a instabilidade postural (25).

A Doença de Parkinson – Caracterização

A Doença de Parkinson é um distúrbio do movimento causado, principalmente, pela falta de dopamina, produzida no cérebro em uma região com o nome de “substância negra” ou “locus niger”. A dopamina é responsável pela transmissão de sinais às regiões do cérebro que controlam o movimento. Quando há falta desse neurotransmissor no organismo, ocorrem os sintomas da DP. Com o passar do tempo, é normal a redução da produção de dopamina em seres humanos, mas normalmente a disponibilidade de dopamina não chega a níveis críticos durante a vida. Porém, com o aumento da longevidade, espera-se um aumento nos casos de DP (25).

A dopamina disponível no cérebro é armazenada em células dopaminérgicas para uso subsequente. Quando há carência dessas células, fato que ocorre nos estágios avançados da DP, uma metabolização constante da levodopa em dopamina torna-se necessária (25).

A Doença de Parkinson – Diagnóstico e sintomas

Os principais sintomas motores da DP são: tremor, rigidez, lentidão e instabilidade postural. No entanto, há sintomas que podem aparecer até dez anos antes dos sintomas mais comuns, são esses: depressão, deficiência olfativa, dores

nas costas, constipação e distonia nos pés ao caminhar. Outros sintomas precoces somente são identificados depois, devido a quão sutis são. Além disso, o diagnóstico da DP é bem difícil. Atualmente não existem exames objetivos, sendo o diagnóstico, muitas vezes, dependente de exames clínicos. Não há exame laboratorial ou que utilize equipamentos especializados para auxiliar o médico a definir o diagnóstico a não ser a tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET-TC, uma técnica de imagem da medicina nuclear) ainda em caráter experimental (25). Além disso, a DP pertence a um grupo de doenças semelhantes, as “síndromes parkinsonianas”; sendo assim, o diagnóstico médico é dado por exclusão. O paciente recebe uma dose de levodopa, caso os sintomas de tremor desapareçam, há uma grande probabilidade da DP ser confirmada (25).

Sistema Nervoso Autônomo

O SNA é uma porção do sistema nervoso dividido em dois ramos: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. O seu principal papel é o controle das funções viscerais do corpo e manutenção da homeostasia e é ativado principalmente por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo (26).

Os ramos simpático e parassimpático do SNA permanecem constantemente ativos, mas a intensidade de ativação de ambos é continuamente regulada pelo sistema nervoso central (SNC). Geralmente, a ativação de cada ramo do SNA é acompanhada pela inibição do ramo oposto. Os neurônios do SNA são constituídos por dois tipos: pré-ganglionares e pós-ganglionares. O corpo celular de cada neurônio simpático pré-ganglionar se localiza no corno intermediolateral da medula espinhal. Seu axônio passa pela raiz anterior da medula até o nervo espinhal

correspondente. Já os neurônios simpáticos pós-ganglionares se originam nos gânglios simpáticos centrais ou gânglios simpáticos periféricos e chegam ao seu destino nos órgãos efetores (figura 1). As fibras pré-ganglionares do ramo parassimpático, exceto em algumas exceções em nervos craniais, passam por todo o caminho até o órgão efector. Os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares do parassimpático estão localizados nas paredes dos órgãos alvo (figura 2) (26).

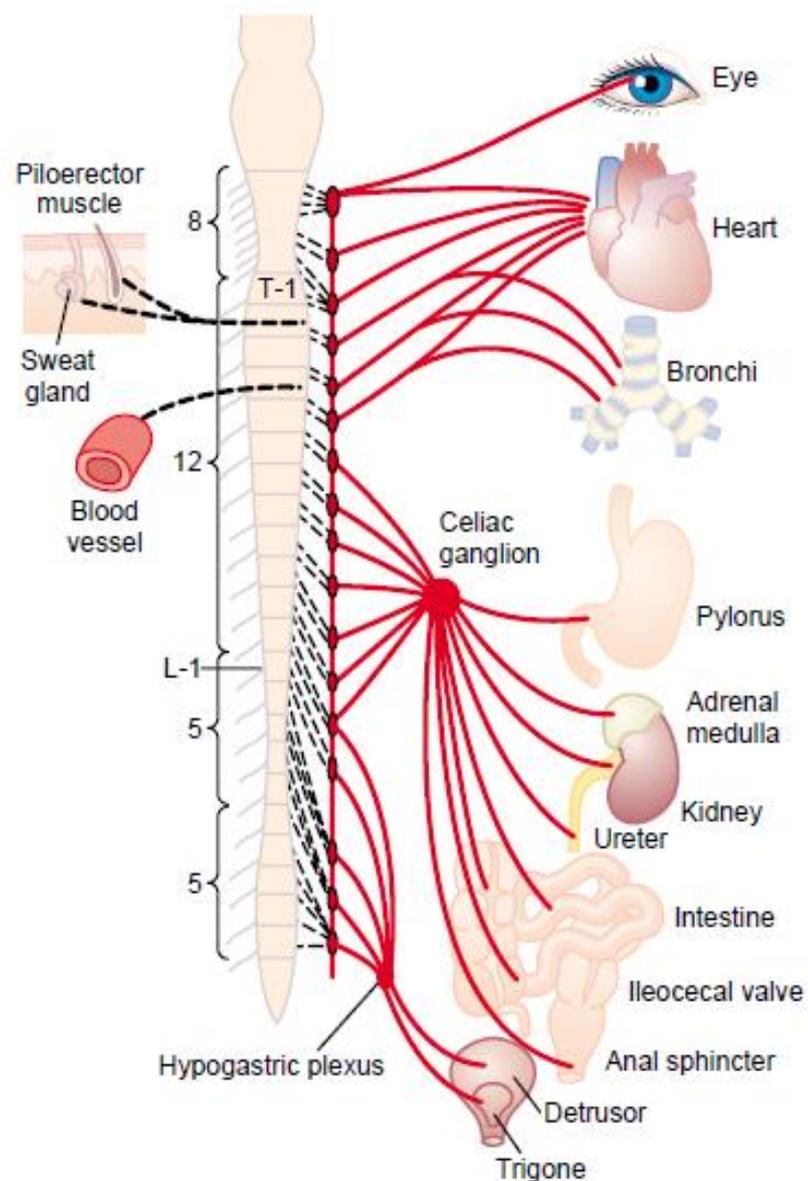


Figura 1 – Neurônios simpáticos pré-ganglionares e pós-ganglionares. Retirado de *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (26)

Os principais neurotransmissores do SNA são a acetilcolina e a noradrenalina. Todos os neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos liberam acetilcolina, sendo denominados colinérgicos, porém essa regra não vale para os neurônios pós-ganglionares. No sistema parassimpático, praticamente todos os neurônios são colinérgicos, enquanto que a maioria dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático secretam catecolaminas, mais especificamente noradrenalina e adrenalina (26).

A acetilcolina ativa dois tipos de receptores: muscarínicos e nicotínicos. Os receptores muscarínicos são localizados no corpo celular dos neurônios pós-ganglionares vagais. Os receptores nicotínicos estão presentes nas sinapses dos neurônios pré e pós-ganglionares do sistema nervoso simpático e parassimpático. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam noradrenalina, enquanto a medula adrenal (localizadas uma sobre cada rim), por meio da estimulação simpática faz com que haja a produção de adrenalina ou noradrenalina. Na medula da adrenal, a liberação é feita diretamente na corrente sanguínea, e não em uma fenda sináptica, o que garante os efeitos do sistema simpático de forma rápida e generalizada no organismo e libera aproximadamente oitenta por cento de adrenalina e vinte por cento de noradrenalina (26).

Os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos geralmente liberam a acetilcolina diretamente nas células alvo (26). Para a regulação das alterações que ocorrem na função cardíaca e tônus vascular, o balanço dinâmico da atividade dos ramos simpático e parassimpático é de extrema importância, por apresentar receptores adrenérgicos e muscarínicos. O controle autonômico do sistema cardiovascular recebe o nome de balanço simpato-vagal (27).

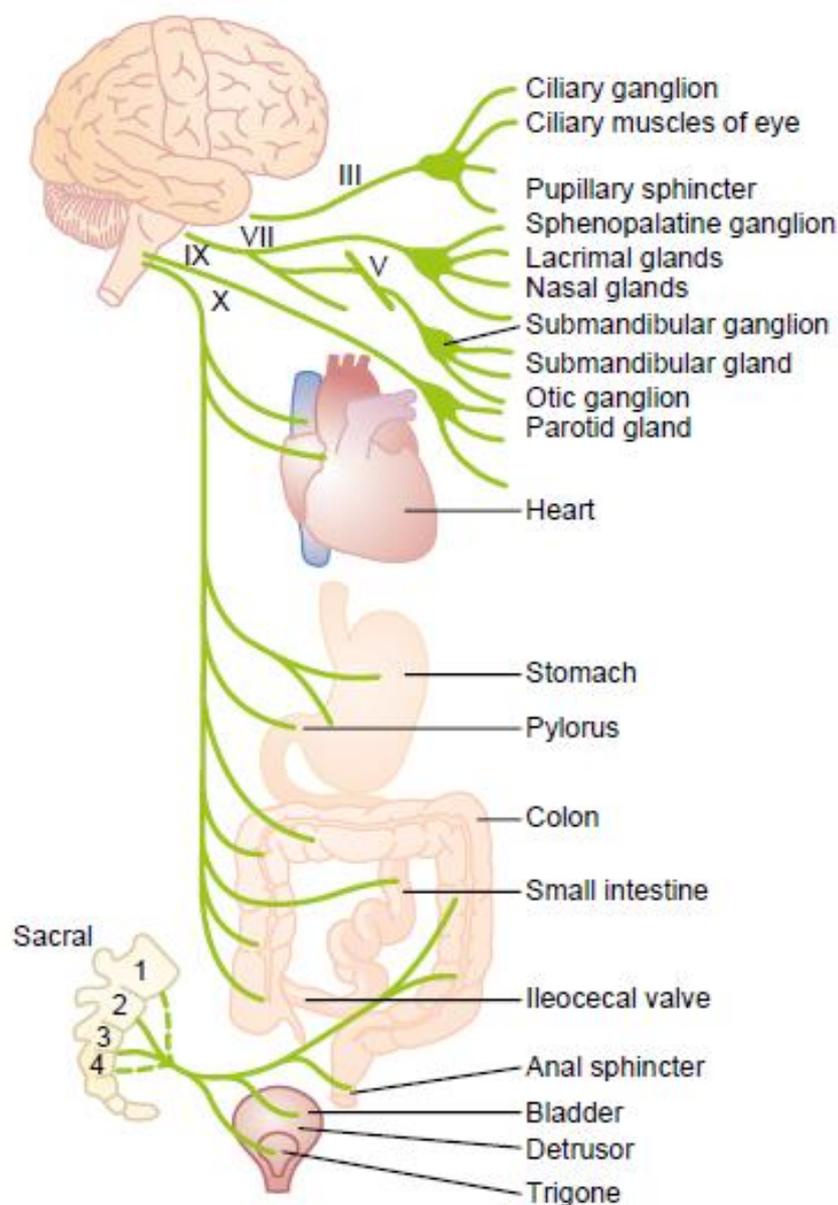


Figura 2 - Neurônios parassimpáticos pré-ganglionares e pós-ganglionares. Retirado de *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*.(26).

Sistema nervoso autônomo na Doença de Parkinson

Os prejuízos não motores da DP estão sendo cada vez mais estudados, sendo um deles a disfunção no SNA. A disfunção autonômica já havia sido mostrada em estágios avançados da DP, mas evidências recentes sugerem que ela pode ocorrer mesmo em estágios iniciais da doença, independentemente uso da

medicação (28-30). Alguns sintomas da disfunção autonômica como a constipação muitas vezes precedem o aparecimento dos sintomas motores da DP. Isso é consistente com o fato de que pacientes com DP apresentam doença nos corpos de Lewi, em centros autonômicos e em nervos como o núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, plexo submucoso gastrointestinal e sistema nervoso simpático pós-ganglionar. Todas essas lesões podem resultar em disfunção no SNA. Logo, a detecção de disfunção autonômica pode ser de grande valia no diagnóstico da DP nos estágios pré-motores da doença e na diferenciação entre a DP e outras desordens parkinsonianas como a atrofia sistêmica múltipla e a paralisia progressiva supra nuclear (28-30).

A disfunção autonômica pode causar muitos sintomas como: hipotensão ortostática, hipertensão supina, hipotensão pós-prandial, hipotensão pós-exercício ou induzida pelo exercício, constipação, problemas urinários, disfunção sexual, intolerância ao calor, sudorese anormal e anormalidades pupilares. Como os sintomas autonômicos são diversos, uma série de testes autonômicos são utilizados para avaliar o local e a extensão de uma lesão autonômica, entre eles estão testes de: inclinação, manobra de valsalva, gravação ambulatorial de 24h da pressão arterial, teste da refeição para detectar hipotensão pós-prandial, teste de esforço, norepinefrina (NE) plasmática, variabilidade da frequência cardíaca, reflexo vasomotor da pele, cintilografia miocárdica com I-meta-iodobenzilguanidina, motilidade esofágica, estudos de esvaziamento gástrico, eletrogastrogama, manometria anorretal, testes de função urinária, teste de termoregulação e biópsia da pele (28-30).

Denervação cardíaca simpática

Há aproximadamente 20 anos foram descobertas evidências de denervação cardíaca simpática na DP por meio da cintilografia miocárdica. Até essa época já se sabia que pacientes de DP apresentavam sintomas de falha autonômica, mas não se sabia da fisiopatologia por trás desses sintomas. Essas evidências indicaram que um dos mecanismos da desautonomia na DP é a perda de nervos noradrenérgicos pós-ganglionares (29).

Vários estudos desde então têm mostrado com unanimidade que a DP está intimamente ligada à denervação miocárdica e isso foi mostrado com vários agentes simpáticos de neuroimagem (figura 3) incluindo I-meta-iodobenzilguanidina, F-dopamina, C-epinefrina, e F-metaraminol. Outros estudos neuropatológicos baseados em imunocoloração com tirosina hidroxilase em nervos epicárdicos confirmaram denervação cardíaca simpática na DP (31, 32). A inervação noradrenérgica simpática do coração se deriva dos gânglios e o fato de que a dopamina é um precursor químico da NE reafirma o fato de que a perda de neurônios catecolaminérgicos é fundamental na doença de Parkinson (29).

S. Jain, D.S. Goldstein / *Neurobiology of Disease* 46 (2012) 572–580

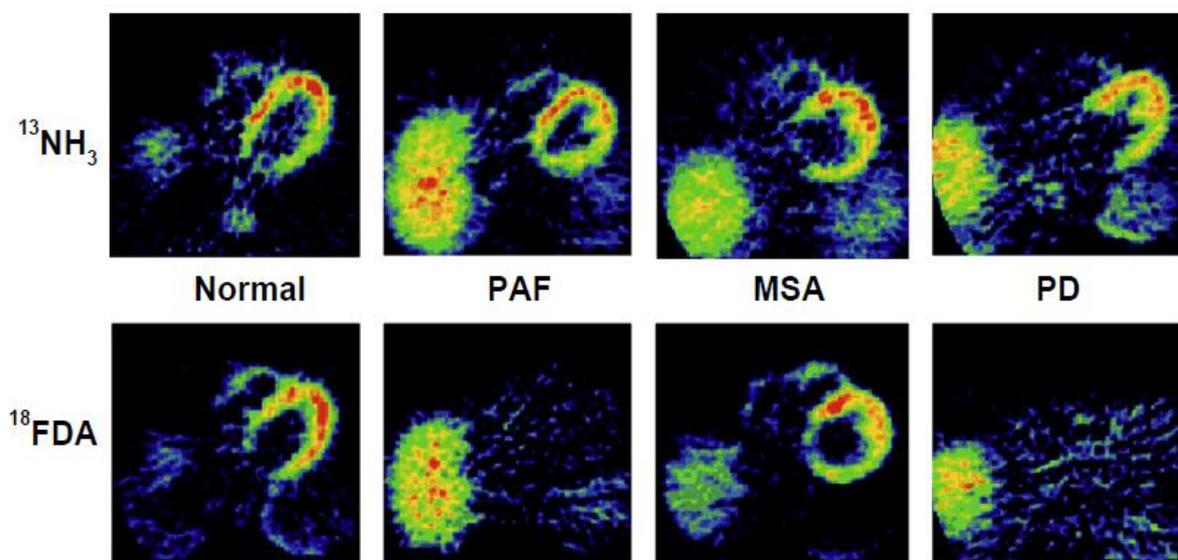


Figura 3 – Tomografia miocárdica de emissão de positrons $^{13}\text{NH}_3$ e ^{18}F -dopamina (^{18}FDA) em um sujeito controle, paciente com insuficiência autonômica pura, paciente com atrofia multissistêmica e paciente com DP. Observar falta de radioatividade derivada de ^{18}FDA na DP. Retirado de *Cardiovascular Dysautonomia In Parkinson Disease: From Pathophysiology To Pathogenesis*. (29)

Nos pacientes de DP há maior perda de inervação noradrenérgica no coração do que no resto do corpo como um todo. O nível de NE plasmático e seu principal metabólito resultante da oxidação de NE, o dihidroxifenilglicol, estão normais na DP.

Estudo do início do exercício – Luta ou fuga

Já é bem estabelecido na literatura que o início do exercício é um importante momento a ser estudado (23, 24, 33). As respostas cardiovasculares obtidas nesse momento são de extrema importância, pois são bons indicadores do balanço simpático e parassimpático e representam bem a reatividade do organismo ao

stress. Essa reatividade, também chamada de mecanismo de “luta ou fuga”, corresponde a um conjunto de reações fisiológicas em resposta a um estímulo de stress mental ou físico. O sistema nervoso simpático, entre outros, é ativado devido à liberação do hormônio adrenocorticotrófico, o que provoca uma grande liberação de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) resultando em aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da pressão arterial, vasoconstrição esplâncnica e vasodilatação periférica. Esse mecanismo foi descrito pela primeira vez durante a década de 1920 por um fisiologista chamado Walter Bradford Cannon (34). Sua teoria postula que os animais reagem a ameaças com um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, preparando o animal para lutar ou fugir. Mais especificamente, a medula supra-renal produz uma cascata hormonal que resulta na secreção de catecolaminas, especialmente noradrenalina e epinefrina. Os hormônios estrogênio, testosterona e cortisol, bem como os neurotransmissores, dopamina e serotonina, também afetam a forma como os organismos reagem ao estresse (35). Além disso, outros mecanismos como os já citados anteriormente podem atuar nesta resposta: comando central, mecanorreflexo, metaborreflexo e vasodilatação colinérgica. A reatividade da pressão arterial ao stress, por exemplo, é um importante preditor do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principalmente a hipertensão (36-41).

Estudo do início do exercício – Comando Central

O comando central refere-se ao conjunto de respostas promovidas pelo córtex motor cerebral, que são iniciadas pela antecipação ao exercício (42). As respostas aferentes ao exercício (do músculo ao SNC) são integradas no núcleo do trato solitário. Já a alça eferente do reflexo desencadeia atividade simpática

aumentada para o coração e para os vasos e atividade parassimpática reduzida para o coração. Entre as consequências da ativação do comando central estão: aumento do débito cardíaco, causado pelo aumento da frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e volume sistólico; aumento do retorno venoso, causado pela vasoconstrição simpática e pela compressão das veias por meio da contração do músculo esquelético; e vasoconstrição arteriolar seletiva, ou seja, vasoconstrição nos leitos vasculares inativos, o que resulta em resistência vascular periférica aumentada e fluxo sanguíneo diminuído para esses leitos. (42).

Reflexo pressor do exercício

O reflexo pressor do exercício é o outro principal responsável pelas respostas agudas ao exercício como o aumento da atividade simpática e da pressão arterial.

Alam e Smirk (43) foram os primeiros a estabelecer a importância do efeito pressor do exercício vindo de aferências do músculo esquelético. A partir daí, vários outros pesquisadores passaram a se dedicar a esse assunto e em 1972, McCloskey e Jere Mitchell (44) alcunharam esse efeito de “reflexo pressor do exercício”. O Reflexo Pressor do Exercício é compreendido tanto por reflexos mecânicos, quanto metabólicos, comumente conhecidos como mecanorreflexo e metaborreflexo, respectivamente. Durante o exercício, fibras sensíveis a estímulos mecânicos e metabólicos fornecem *feedback* por meio da espinha dorsal do cordão espinhal para áreas de controle cardiovascular do tronco encefálico (45). O mecanorreflexo muscular é composto principalmente por fibras do tipo III mielinizadas cujos receptores são ativados prioritariamente por deformações mecânicas de pressão ou extensão (46) logo ele é ativado imediatamente ao início da contração muscular. Já

o metaborreflexo é composto principalmente por fibras do tipo IV não mielinizadas cujos receptores são quimicamente sensíveis e estimulados por metabólitos produzidos pela contração muscular (47) logo é ativado com um atraso, somente depois de haver acúmulo desses metabólitos. (48).

MATERIAIS

Amostra

Recrutaram-se 11 pacientes com DP (66 ± 2 a, 170 ± 3 cm, 73.6 ± 2.6 kg, média \pm desvio padrão), entre os estágios 1 e 3 da escala modificada de Hoehn e Yahr, e 9 sujeitos controle (66 ± 3 a, 171 ± 3 cm, 74.4 ± 2.9 kg, média \pm desvio padrão). Todos os sujeitos foram avaliados de manhã cedo sempre no mesmo horário, dado o mesmo sujeito. Os pacientes com DP, quarenta minutos antes do uso do medicamento antiparkinsoniano, na fase ON do medicamento. Todos os sujeitos fizeram duas visitas ao laboratório, a primeira para a familiarização e a segunda para os procedimentos experimentais, com um intervalo entre visitas de aproximadamente três dias. Selecionaram-se pacientes com DP idiopática e que apresentavam uma boa resposta ao tratamento com a levodopa. Todos os pacientes foram diagnosticados clinicamente com DP definitiva seguindo os critérios do British Brain Bank. Aos sujeitos, solicitou-se que não ingerissem cafeína por 12 horas e não realizassem atividades físicas extenuantes por pelo menos 24 horas antes de cada sessão experimental. Os sujeitos chegaram ao laboratório 2 horas após a última refeição. Os métodos padrão obtiveram altura e peso e todos os procedimentos, realizados em temperatura ambiente (aproximadamente 24 graus Celsius).

Cuidados éticos

A participação no estudo realizou-se de maneira voluntária e mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A), contendo informações acerca dos métodos utilizados, possíveis riscos e benefícios. Os voluntários também permitiram, mediante a assinatura do termo supracitado, a utilização dos dados coletados para finalidades de pesquisa e publicação científica, sendo resguardada sua identidade em todos os momentos.

O Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CAAE: 56986616.0.0000.5103) aprovou todos os protocolos utilizados no presente projeto, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

Medidas experimentais

A FC e PA foram medidas batimento a batimento, usando o aparelho de fotopletoisografia (Human NIBP Controller, AD instruments, NSW, Australia), que é colocado no dedo dos voluntários. Além disso, a PA também foi aferida utilizando um esfigmomanômetro (cuff) automático (Dixtal, DX2022, Manaus, Brazil) para confirmar as medições do NIBP (Figura 9). Monitorou-se a frequência respiratória para evitar a potencial influência de manobras de valsalva nas medidas (Pneumotrace; UFI, Morro Bay, CA). O volume sistólico derivou da forma da onda de PA usando o método Modelflow (Beatscope 1.1a; Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, The Netherlands). DC foi calculado como o produto da FC e do VS. A resistência vascular periférica foi calculada como PAM dividida pelo DC. Os sinais foram

gravados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise off-line (PowerLab 16/35, software LabChart 8; ADInstruments).

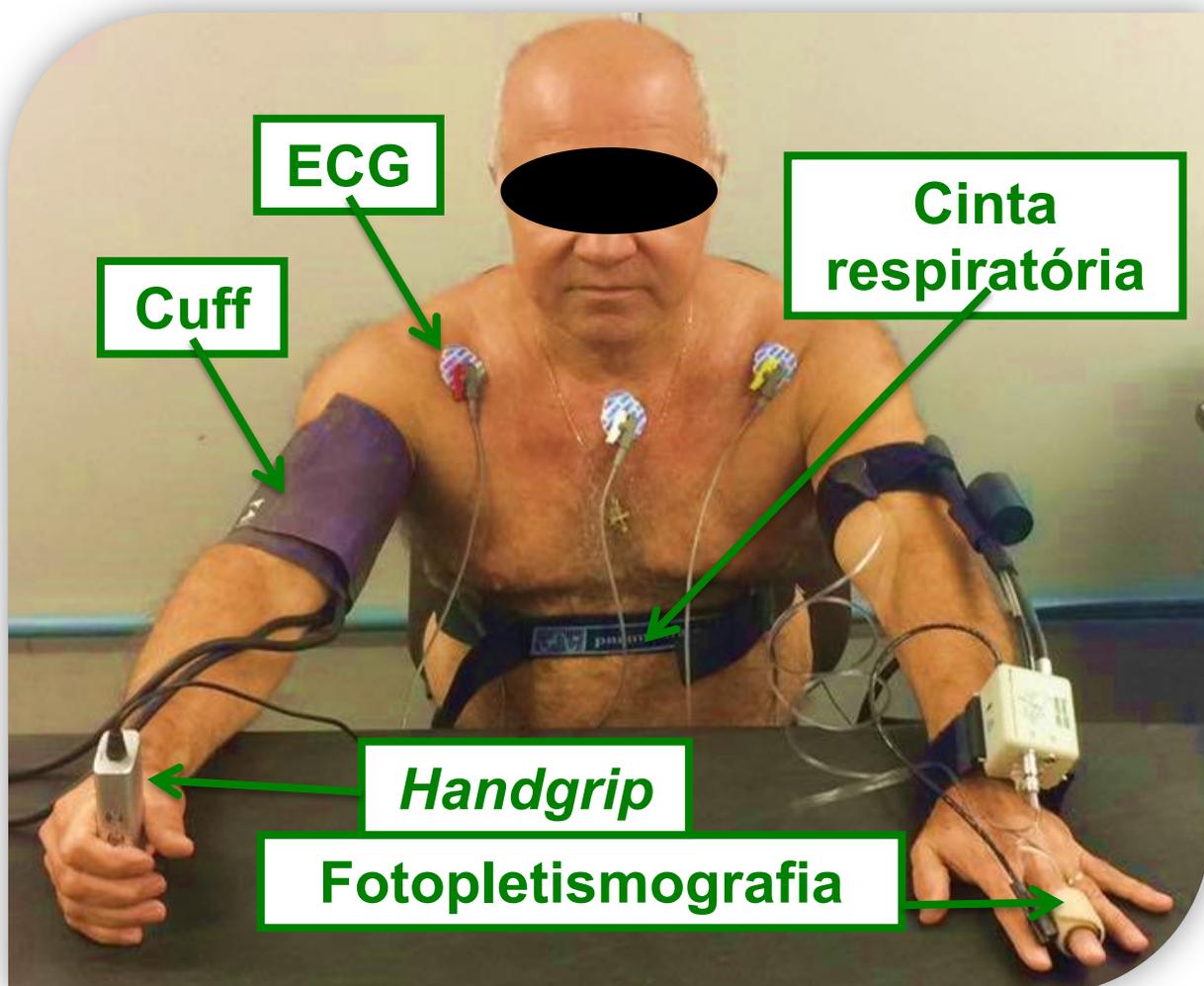


Figura 4 – Setup experimental.

Protocolo experimental

Os sujeitos foram posicionados na posição sentada com o dinamômetro de *handgrip* seguro na mão dominante e com o braço apoiado em uma mesa à frente do sujeito. Para a medição da contração voluntária máxima (CVM) da mão

dominante, os sujeitos apertaram um dinamômetro de *handgrip* personalizado com máximo esforço de três a cinco vezes e o maior valor foi utilizado como CVM. A força exercida no *handgrip* foi mostrada em um computador na frente dos sujeitos com o intuito de promover *feedback* visual (Powerlab 16/35, AD instruments, Austrália). Após um período de descanso de oito minutos, cada sujeito realizou vinte segundos de exercício isométrico de *handgrip* a 40% da CVM.

Análise de Dados

Os dados foram obtidos batimento a batimento. Em seguida, as respostas hemodinâmicas, obtidas também batimento a batimento, foram interpoladas linearmente para obter um valor por segundo (Origin 6.0, Microcal, EUA), e posteriormente analisadas. Para respectiva análise estatística calcularam-se os deltas absolutos em três momentos do início do exercício (3s, 10s e 20s do exercício).

Análise estatística

Calculou-se o tamanho amostral considerando a resposta cardiovascular como o principal *endpoint* em uma ANOVA *two-way* de medidas repetidas (G*Power 3.1 Dusseldorf University, Germany), assim como um tamanho de efeito médio de 1.3 entre respostas cardiovasculares de estudos anteriores (17-19, 21) um nível de significância de 5% e poder de 0.80. Como resultado, o cálculo de tamanho amostral indicou que 11 sujeitos seriam necessários para a realização do estudo. Todas as variáveis apresentaram distribuição normal no teste de Shapiro-Wilk. O teste T de *Student* comparou as características no *baseline* e as variações absolutas nas

respostas hemodinâmicas. A correção de Greenhouse-Geisser ajustou os resultados da ANOVA quando havia violação do princípio da esfericidade no teste de Mauchly. O *post hoc* de Fisher foi utilizado quando encontrados valores significativos de F. Apresentaram-se os resultados como média \pm erro padrão da média (EPM). Todas as análises foram bicaudais e a significância estatística, aceita para $P < 0.05$. A análise estatística utilizou o software SPSS (versão 20.0, IBM, United States).

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características iniciais dos sujeitos.

Tabela 1. Caracterização da amostra

	CT	PD	P
Antropométricas			
n	9	11	-
Idade (anos)	66 \pm 3	66 \pm 2	0.95
Massa (kg)	74.4 \pm 3	74 \pm 2.6	0.84
Estatura (cm)	171 \pm 3	170 \pm 3	0.87
BMI (kg/m ²)	25.4 \pm 1	25.3 \pm 0.7	0.98
MVC (N)	356 \pm 44	334 \pm 20	0.62
Hohen and Yhar (a.u.)	-	2 \pm 1	-
Tempo de Diagnóstico (anos)	-	7 \pm 1	-
Hemodinâmicas			
PAS, mmHg	121 \pm 2	107 \pm 3	0.01
PAD, mmHg	71 \pm 2	63 \pm 2	0.02
PAM, mmHg	88 \pm 2	78 \pm 2	0.01
FC, batimentos/min	60 \pm 3	64 \pm 2	0.29

IMC, Índice de Massa Corporal; CVM, contração voluntária máxima. Valores apresentados como média \pm erro padrão.

Onze pacientes com DP e nove sujeitos controle assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os onze pacientes com DP estavam tomando levodopa com um inibidor de descarboxilase (levodopa/benserazida: dose diária média de 633 mg e 158 mg, respectivamente) e três agonistas dopaminérgicos (pramipexol: dose diária média de 1 mg). O tratamento não foi interrompido durante

o estudo.

Não houveram diferenças significativas entre os grupos para idade, altura, peso, IMC ou CVM ($P > 0,05$; Tabela 1). Sujeitos com DP apresentaram PAS e PAD significativamente menores quando comparados aos sujeitos controle ($P < 0,05$; Tabela 1).

As respostas cardiovasculares foram obtidas em todos os sujeitos durante o experimento a 40% da CVM. As respostas hemodinâmicas da transição do repouso para o exercício estão apresentadas na figura 1. As respostas da PAS, PAD e PAM aumentaram em relação aos valores de repouso nos controles e nos pacientes, entretanto os pacientes com DP apresentaram resposta atenuada em relação aos controles (PAS - DP: $\Delta 16 \pm 3$ mmHg vs. CT: $\Delta 27 \pm 3$ mmHg; PAD - DP: $\Delta 9 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 16 \pm 2$ mmHg; PAM - DP: $\Delta 11 \pm 2$ mmHg vs. CT: $\Delta 19 \pm 2$ mmHg; todos, $P < 0.05$).

As respostas de FC e VS foram similares entres os pacientes com DP e os controles ($P > 0,05$, figura 2). As alterações na RVP também foram atenuadas nos pacientes com DP durante o início do exercício (DP: $\Delta -1 \pm 1$ mmHg.L.min vs. CT: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg.L.min, $P < 0,05$, figura 2). Os pacientes com DP apresentaram um maior DC comparados com os controles (DP: $\Delta 1 \pm 0,2$ L.min vs. CT: $\Delta 0,4 \pm 0,3$ L.min, $P < 0,05$, figura 2). A produção de força durante o exercício de *handgrip* não foi diferente entre os grupos.

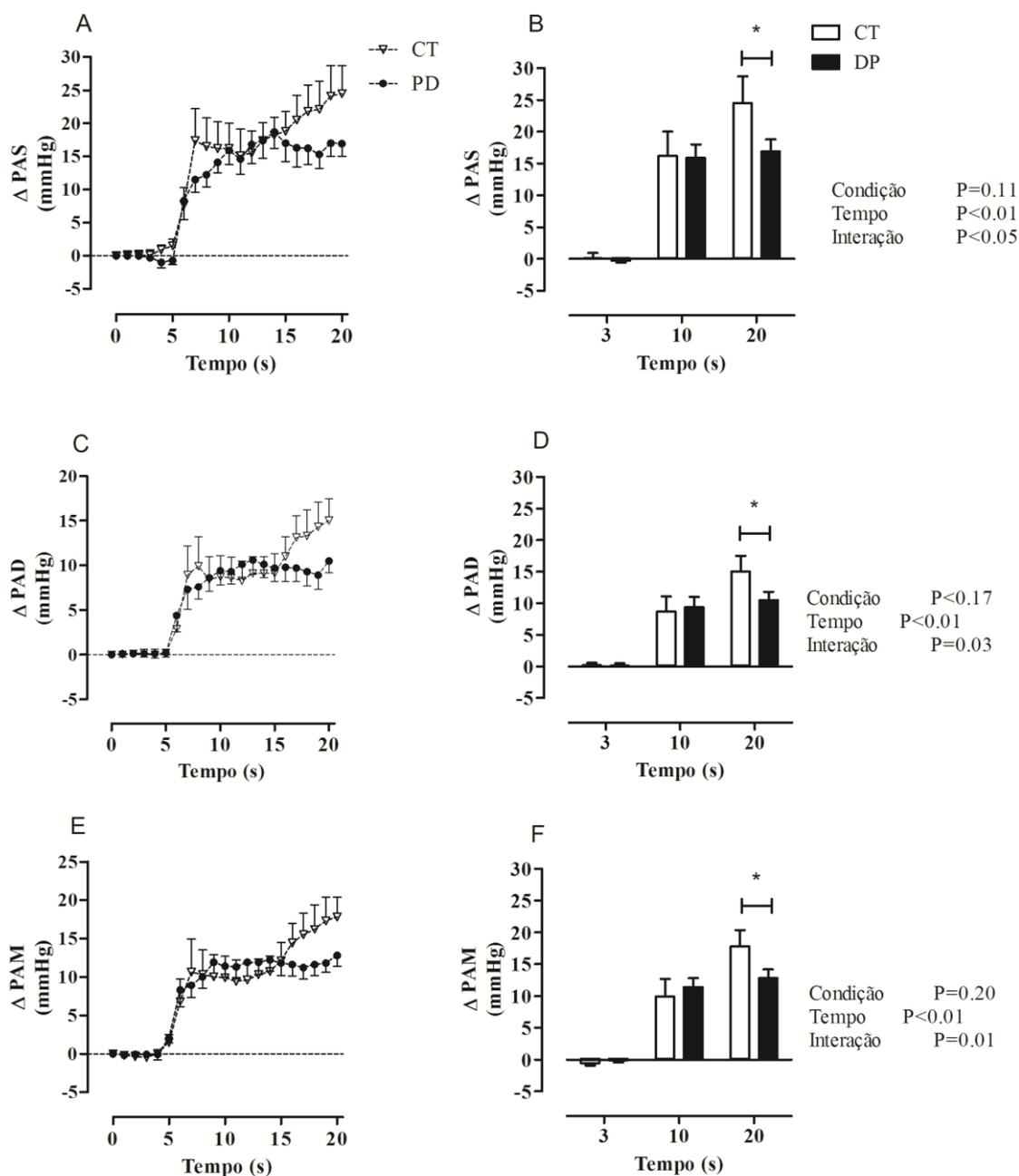


Figura 5. Dados apresentados em média \pm EPM. A, C e E. Dados obtidos batimento a batimento e posteriormente interpolados segundo a segundo. B, D e F. Mudança absoluta na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM). *P < 0,05 em relação ao grupo controle.

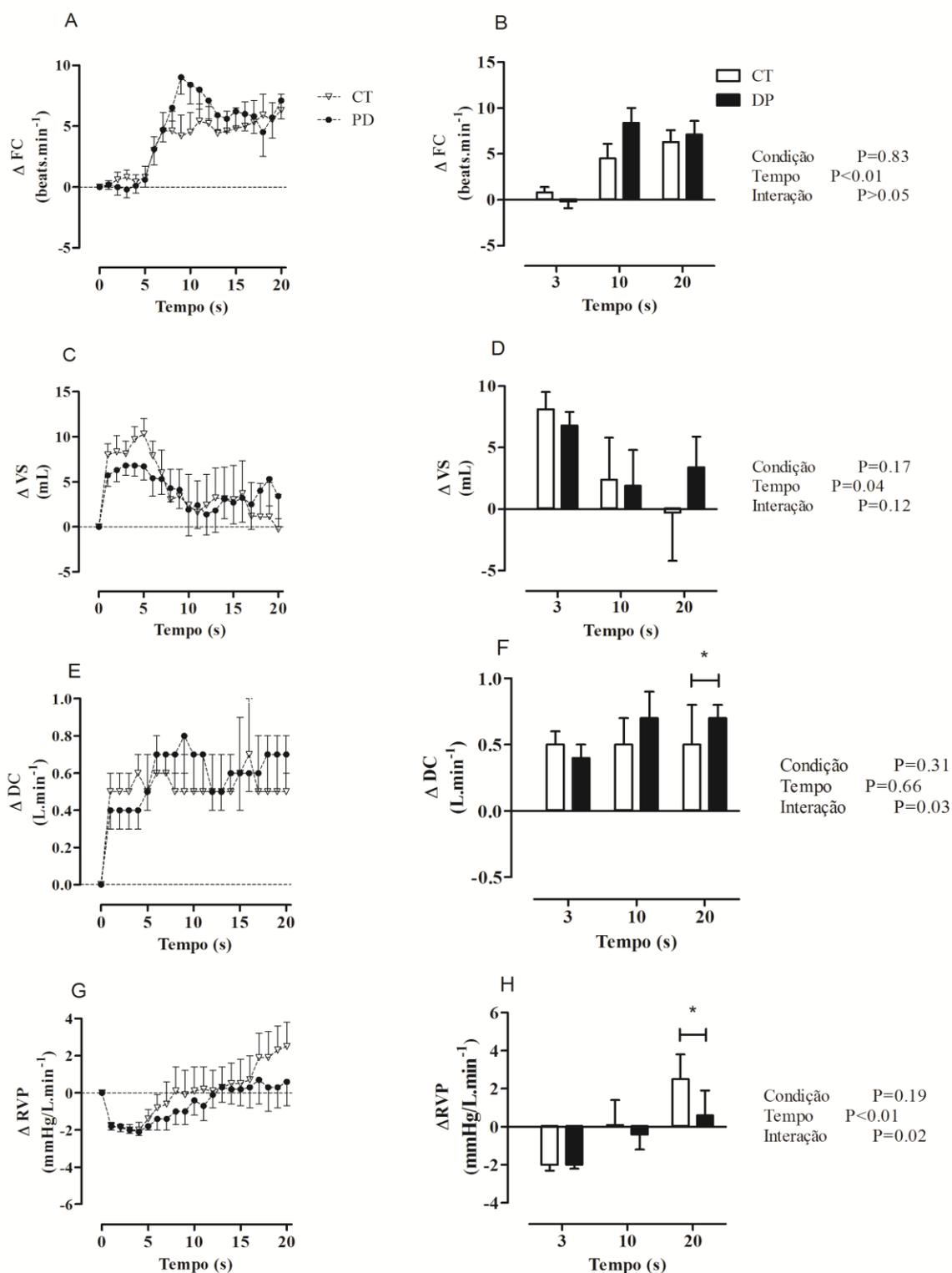


Figura 6. Dados apresentados em média \pm EPM. A, C e E, G. Dados obtidos batimento a batimento e posteriormente interpolados segundo a segundo. B, D, F e H. Mudança absoluta na frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP). *P < 0,05 em relação ao grupo controle.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as respostas cardiovasculares em pacientes com DP ao início do exercício isométrico. Para isso, avaliaram-se onze pacientes com DP e nove sujeitos controle. Medidas de FC, PA, VS, DC e RVP foram obtidas durante 20 segundos de exercício isométrico de *handgrip* a 40% da CVM. A PAM, PAS e PAD aumentaram tanto nos controles quanto nos pacientes com DP, entretanto os pacientes apresentaram uma resposta inferior a dos controles pareados por idade.

Em consonância, com o aumento embotado da PA nos pacientes com DP, a resposta de RVP também foi atenuada, enquanto as respostas do DC foram maiores nos pacientes e as de FC e VS, similares entre os grupos. A partir disso, conclui-se que as respostas cardiovasculares ao início do exercício isométrico estão atenuadas nos pacientes com DP, corroborando com a hipótese anterior.

A resposta atenuada de PA nos pacientes com DP do estudo corrobora com os achados de estudos prévios da literatura (17-19, 21). Entretanto, os mecanismos da resposta ainda não estão completamente compreendidos e nesse sentido, a patofisiologia da DP deve ser considerada. Os corpúsculos de Lewy, que são um agregado anormal de proteínas em regiões importantes de controle autonômico, podem potencialmente atrapalhar a comunicação central dos arcos reflexos neurais, fundamentais para a regulação autonômica.

Além disso, Falquetto et. al, (49) mostrou, em modelo animal da DP, que uma injeção intracerebral de 6-hidroxidopamina leva a uma degeneração expressiva de neurônios imunorreativos à tirosina-hidroxilase na substância negra e neurônios catecolaminérgicos A1/C1 e A5. Assim, um número reduzido de neurônios envolvidos no controle cardiovascular pode ter uma contribuição na resposta

atenuada de PA nos pacientes com DP.

O estudo contribui para a literatura de controle de PA nos pacientes com DP, demonstrando que o paciente apresenta resposta de PA atenuada já nos primeiros segundos de exercício, enquanto os mecanismos que mais contribuem para o aumento da resposta pressórica são o comando central e o reflexo pressor do exercício; mais especificamente o mecanorreflexo, composto prioritariamente por fibras do tipo III mielinizadas ativadas imediatamente ao início da contração muscular (46).

Não foi possível isolar nenhum deles no presente estudo, sendo, portanto difícil determinar com precisão quais deles estão ou não prejudicados na DP. É possível, porém, especular e fazer inferências com base em estudos que avaliaram respostas cardiovasculares e DP ou doenças similares.

No que diz respeito ao comando central, sabe-se que os pacientes com DP apresentam degeneração acelerada de neurônios e substância negra, até mesmo danos cognitivos. Esse número reduzido de neurônios no tronco cerebral pode trazer prejuízos às áreas de controle cardiovascular e conseqüentemente atenuar as respostas de PA e RVP, assim como exemplificado no segundo parágrafo dessa discussão.

Não foi possível encontrar estudos que avaliassem o mecanorreflexo na DP, porém, sabe-se que o mecanorreflexo modula as respostas de PA por meio de alterações no DC, tanto no VS (50) como na FC (51, 52). No estudo, não encontrou-se resposta de DC nos pacientes de DP. Logo, especula-se que também não há atenuação no mecanorreflexo.

Sabino-Carvalho et. al. (53), demonstraram atenuação no metaboreflexo na DP ao comparar as variáveis cardiovasculares em um período de isquemia muscular

e um teste de imersão ao frio (estímulo simpatoexcitatório não dependente de exercício) entre pacientes com DP e sujeitos controle. A partir desse estudo, é possível afirmar que a atenuação das respostas pressóricas na DP acontece especificamente durante o exercício (durante o teste de imersão ao frio não houve atenuação), o que é um achado de extrema relevância. Em adição, demonstrou-se que o principal contribuinte para os aumentos de PA nos pacientes é o DC enquanto que nos sujeitos controle é a RVP.

Possivelmente, ainda há o efeito da vasodilatação colinérgica nas respostas cardiovasculares no início do exercício. Vianna et. al., (23) compararam um grupo que sofreu bloqueio colinérgico a um grupo controle com relação às respostas cardiovasculares, onde o bloqueio colinérgico causou atenuação nessas respostas durante o início do exercício. É possível que os pacientes com DP, assim como idosos saudáveis, também apresentem esse tipo de deficiência no sistema colinérgico e conseqüente atenuação nessas respostas, mas é impossível discriminá-las a partir somente do presente estudo. Logo, é necessária a realização de outros estudos que comparem idosos e jovens, com e sem bloqueio colinérgico para que no futuro esse mecanismo seja esclarecido na DP

A maior limitação do estudo foi a ausência de monitoramento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), importante dado quando se estuda respostas cardiovasculares e doenças relacionadas à denervação. Essa informação poderia ajudar a esclarecer possíveis causas e mecanismos da atenuação do aumento da PA em pacientes com DP durante o início do exercício isométrico. Como um meio de transpor essa limitação, mediu-se a RVP, utilizando tal dado como um índice de transdução simpato-vascular. Estudos anteriores revelaram que pacientes com DP apresentam ANSM de repouso similar aos controles, mas aumento de ANSM

atenuado em situações de estresse (54, 55), o que se mostra de acordo com os resultados do presente estudo.

A defasagem de respostas adequadas às situações de luta e fuga ou exercício nos pacientes de DP é preocupante. Isso pode prejudicar os portadores da doença tanto em atividades corriqueiras como levantar da cama ou subir escadas assim como em situações de perigo como atravessar uma rua ou desviar de obstáculos.

Mais pesquisas clínicas são necessárias com o intuito de intervir, corrigir e facilitar a restauração das respostas cardiovasculares ao stress e ao exercício para que haja uma melhora na qualidade de vida dos portadores de DP.

Caso essa restauração das respostas não aconteça, a atenuação do aumento da PA durante o exercício pode trazer limitações para a própria prática de exercício nessa população e isso pode trazer prejuízos para a condição fisiológica dos pacientes. A normalização da resposta traria segurança para a prática do exercício, que é benéfico para o sistema cardiovascular e progressão da doença, auxiliando na melhora da cognição, fadiga e restaurando a função simpática cardiovascular dos pacientes.

CONCLUSÃO

Os pacientes com DP apresentam respostas de pressão arterial e resistência vascular periférica atenuadas no início do exercício quando comparadas às respostas de sujeitos do grupo controle. Essas respostas podem estar relacionadas com um nível de atividade simpática reduzida nesses pacientes, mas estudos futuros mais detalhados são necessários para o esclarecimento desse importante tópico.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(6):1449-57.**
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2008;255 Suppl 5:18-32. Epub 2008/09/20.
3. 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(4):292-300. Epub 2016/04/23.
4. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2016;31(5):625-31. Epub 2016/02/18.
5. Calo L, Wegrzynowicz M, Santivanez-Perez J, Grazia Spillantini M. Synaptic failure and alpha-synuclein. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2016;31(2):169-77. Epub 2016/01/23.
6. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2000;247 Suppl 2:II3-10. Epub 2000/09/19.
7. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(3):391-7. Epub 2017/12/27.
8. Wolters E. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15 Suppl 3:S6-12. Epub 2010/01/30.
9. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(2):229-37. Epub 2014/12/03.
10. Vianna LC, Teixeira AL, Santos TS, Rodrigues GD, Bezerra LA, Soares PP, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension. *International journal of cardiology*. 2016;225:144-6. Epub 2016/10/11.
11. Krumpolec P, Vallova S, Slobodova L, Tirpakova V, Vajda M, Schon M, et al. Aerobic-Strength Exercise Improves Metabolism and Clinical State in Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in neurology*. 2017;8:698. Epub 2018/01/10.
12. Kelly NA, Ford MP, Standaert DG, Watts RL, Bickel CS, Moellering DR, et al. Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2014;116(5):582-92. Epub 2014/01/11.
13. Santos PC, Gobbi LT, Orcioli-Silva D, Simieli L, van Dieen JH, Barbieri FA. Effects of leg muscle fatigue on gait in patients with Parkinson's disease and controls with high and low levels of daily physical activity. *Gait & posture*. 2016;47:86-91. Epub 2016/06/07.

14. Silva-Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima-Pardini AC, et al. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait & posture*. 2017;61:90-7. Epub 2018/01/09.
15. Zhou W, Barkow JC, Freed CR. Running wheel exercise reduces alpha-synuclein aggregation and improves motor and cognitive function in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS one*. 2017;12(12):e0190160. Epub 2017/12/23.
16. Silveira CRA, Roy EA, Intzandt BN, Almeida QJ. Aerobic exercise is more effective than goal-based exercise for the treatment of cognition in Parkinson's disease. *Brain and cognition*. 2018;122:1-8. Epub 2018/01/15.
17. Kanegusuku H, Silva-Batista C, Pecanha T, Nieuwboer A, Silva ND, Jr., Costa LA, et al. Blunted Maximal and Submaximal Responses to Cardiopulmonary Exercise Tests in Patients With Parkinson Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(5):720-5. Epub 2016/01/19.
18. Werner WG, DiFrancisco-Donoghue J, Lamberg EM. Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2006;30(2):68-73. Epub 2006/06/27.
19. Ludin SM, Steiger UH, Ludin HP. Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 1987;235(1):10-5. Epub 1987/10/01.
20. Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, Uchida K, Hama T, Watanabe H, et al. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(9):1183-9. Epub 2010/07/16.
21. Strano S, Fanciulli A, Rizzo M, Marinelli P, Palange P, Tiple D, et al. Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: A multi-modality assessment. *Journal of the neurological sciences*. 2016;370:251-5. Epub 2016/10/25.
22. Mavrommati F, Collett J, Franssen M, Meaney A, Sexton C, Dennis-West A, et al. Exercise response in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional comparison with sedentary controls and a per-protocol analysis of a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2017;7(12):e017194. Epub 2017/12/29.
23. Vianna LC, Fadel PJ, Secher NH, Fisher JP. A cholinergic contribution to the circulatory responses evoked at the onset of handgrip exercise in humans. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2015;308(7):R597-604. Epub 2015/01/16.
24. Barbosa TC, Fernandes IA, Magalhaes N, Jr., Cavalcanti IL, Secher NH, Nobrega AC, et al. Oscillatory blood pressure response to the onset of cycling exercise in men: role of group III/IV muscle afferents. *Experimental physiology*. 2015;100(3):302-11. Epub 2015/01/13.
25. Patto CAP, Freitas T. *Rompendo as Amarras da Doença de Parkinson: alia opera*; 2012. 176 p.
26. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences. 2015.

27. Berntson GG, Norman GJ, Hawley LC, Cacioppo JT. Cardiac Autonomic Balance vs. Cardiac Regulatory Capacity. *Psychophysiology*. 2008;45(4):643-52.
28. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(6):674-80. Epub 2012/09/04.
29. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of disease*. 2012;46(3):572-80. Epub 2011/11/19.
30. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(6):697-706. Epub 2012/06/02.
31. Orimo S, Oka T, Miura H, Tsuchiya K, Mori F, Wakabayashi K, et al. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(6):776-7.
32. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2005;15(1):29-34. Epub 2005/03/23.
33. Limberg JK, Guo W, Joyner MJ, Charkoudian N, Curry TB. Early blood pressure response to isometric exercise is attenuated in obese individuals who have undergone bariatric surgery. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2017. Epub 2018/01/24.
34. Brown TM, Fee E. Walter Bradford Cannon: Pioneer Physiologist of Human Emotions. *American Journal of Public Health*. 2002;92(10):1594-5.
35. Jansen AS, Nguyen XV, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. *Science (New York, NY)*. 1995;270(5236):644-6. Epub 1995/10/27.
36. Berger A, Grossman E, Katz M, Kivity S, Klempfner R, Segev S, et al. Exercise blood pressure and the risk for future hypertension among normotensive middle-aged adults. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(4). Epub 2015/04/24.
37. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *American heart journal*. 1983;106(2):316-20. Epub 1983/08/01.
38. Jae SY, Franklin BA, Choo J, Choi YH, Fernhall B. Exaggerated Exercise Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Predictor of Future Hypertension in Men: A Longitudinal Study. *American journal of hypertension*. 2015;28(11):1362-7. Epub 2015/04/01.
39. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *American journal of hypertension*. 1994;7(3):234-41. Epub 1994/03/01.
40. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, Whooley MA, Williams DR, Zhu S, et al. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation*. 2004;110(1):74-8. Epub 2004/06/24.

41. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;99(14):1831-6. Epub 1999/04/13.
42. Constanzo LS. *Fisiologia*. 3 ed: Saunders; 2007.
43. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *The Journal of Physiology*. 1937;89(4):372-83.
44. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *The Journal of Physiology*. 1972;224(1):173-86.
45. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(2):475-512. Epub 2015/04/17.
46. Stebbins CL, Brown B, Levin D, Longhurst JC. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1988;65(4):1539-47. Epub 1988/10/01.
47. Kaufman MP, Forster HV. Reflexes Controlling Circulatory, Ventilatory and Airway Responses to Exercise. *Comprehensive Physiology: John Wiley & Sons, Inc.*; 2010.
48. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circulation research*. 1985;57(3):461-9. Epub 1985/09/01.
49. Falquetto B, Tuppy M, Potje SR, Moreira TS, Antoniali C, Takakura AC. Cardiovascular dysfunction associated with neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease. *Brain research*. 2017;1657:156-66. Epub 2016/12/14.
50. Nobrega AC, Williamson JW, Friedman DB, Araujo CG, Mitchell JH. Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994;26(6):709-14. Epub 1994/06/01.
51. Vianna LC, Ricardo DR, Araujo CG. Training-related changes in the R-R interval at the onset of passive movements in humans. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2008;41(9):825-32. Epub 2008/09/30.
52. Vianna LC, Oliveira RB, Ramos PS, Ricardo DR, Araujo CG. Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. *European journal of applied physiology*. 2010;108(3):429-34. Epub 2009/10/13.
53. Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Vianna LC. Blunted Cardiovascular Responses to Exercise in Parkinson's disease Patients: Role of the Muscle Metaboreflex. *Journal of Neurophysiology*. 2018. Epub 2018/07/27.
54. Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, Shiozawa Z. Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2008;14(7):548-52. Epub 2008/03/07.
55. Shindo K, Watanabe H, Tanaka H, Ohashi K, Nagasaka T, Tsunoda S, et al. Age and duration related changes in muscle sympathetic nerve activity in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(10):1407-11. Epub 2003/10/23.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO p 45

ANEXO B – FICHA DE COLETA p 49

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO p 51

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convida-se o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa Controle Neurovascular em Repouso e Durante o Exercício em Pacientes com Doença de Parkinson, sob a responsabilidade do pesquisador Lauro Casqueiro Vianna. O projeto visa compreender os mecanismos regulatórios da pressão arterial em pacientes com Doença de Parkinson.

O objetivo desta pesquisa é investigar os mecanismos do controle neurovascular em repouso e durante o exercício em pacientes com doença de Parkinson.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e assegura-se que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de algumas avaliações no Laboratório de Fisiologia Integrativa (NeuroVASQ) para saber seu número de batimentos cardíacos em um minuto, sua pressão arterial no braço e no dedo, a força máxima da sua mão assim como sua familiarização com os procedimentos do estudo. Posteriormente dar-se-á início ao protocolo: Exercício Isométrico: Você permanecerá sentado em repouso por 10 minutos, logo após, você irá realizar um exercício de força de preensão manual a 40% de sua força máxima durante vinte segundos.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa estão relacionados ao cansaço muscular e aumento da frequência respiratória, frequência cardíaca e da

pressão arterial. Cabe destacar que os riscos ao voluntário serão minimizados pelo fato da equipe que desenvolverá a pesquisa apresenta larga experiência em testes de exercício e métodos de suporte básico de vida. Entretanto a pesquisa será imediatamente suspensa caso seja identificado algum risco ou dano à saúde do voluntário. O paciente também pode apresentar leve desconforto devido aos procedimentos, contudo, a equipe é treinada e conta com a presença de um médico visando sua segurança. Se você aceitar participar, estará contribuindo para o benefício de compreender o controle neurovascular dos pacientes acometidos com Doença de Parkinson. Uma vez entendido este mecanismo, ele poderá servir como alvo para o desenvolvimento de futuros estudos.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você (você e seu acompanhante, quando necessário) tiver (tiverem) relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Você será assistido por um médico durante todos os procedimentos experimentais, e, caso haja necessidade, será conduzido para o Instituto de Cardiologia (Setor HFA - Hospital das Forças Armadas - Setor Sudoeste, S/Nº, Brasília-DF; CEP: 70673-900), acompanhados pelo médico e aluno de pós-doutorado Dr. Maurício Daher, CRM- 12483. Os gastos médicos e hospitalares oriundos da participação nos protocolos serão custeados pelo Pesquisador

Responsável do presente projeto. Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna, na Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília no telefone (21)986061105 e fixo (61)3107-2511, disponível inclusive para ligação a cobrar. Ou por e-mail lcvianna@unb.br.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pede-se que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília, ____ de _____ de _____.

ANEXO B - FICHA DE COLETA

FICHA DE COLETA

Paciente: _____

Contato: _____

HY Scale: _____

Tempo de diagnóstico: _____

Data de Nascimento: ___/___/___

Medicação: _____

Horário: _____

Data do teste: ___/___/___

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Outras Medicamentos Sim [] Não []

Temperatura (°C): _____ Umidade (%): _____

Exercício:

Momento	TEMPO (min)	PAS	PAD	PAM	FC
BL	0-3				
BL	3-6				
BL	6-9				
Exer	10-10:20				
Rec	10:20-15:20				

Mão dominante: _____ CVM: _____ 40%CVM: _____

Observações:

Outras medicações:

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: Revista Brasileira de Ciências do Esporte

Title: AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AO INÍCIO DO EXERCÍCIO NA DOENÇA DE PARKINSON.

Corresponding Author: Lauro Vianna

Co-Authors: Milena Samora, Luiz Junquilha, Jeann Sabino-Carvalho, André L. Teixeira

Lauro Vianna submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, EVISE®. If you are not already registered in EVISE®, please take a moment to set up an author account by navigating to http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=RBCE

If you already have an ORCID, we invite you to link it to this submission. If the submission is accepted, your ORCID will be transferred to ScienceDirect and CrossRef and published with the manuscript.

To link an existing ORCID to this submission, or sign up for an ORCID if you do not already have one, please click the following link: [Link ORCID](#)

What is ORCID?

ORCID is an open, non-profit, community-based effort to create and maintain a registry of unique researcher identifiers and a transparent method of linking research activities and outputs to these identifiers.

More information on ORCID can be found on the ORCID website, <http://www.ORCID.org>, or on our ORCID help page: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/2210/p/7923

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author directly at lcvianna@unb.br.

Thank you,
Revista Brasileira de Ciências do Esporte