



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E  
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE**



**FABIANA MARIA DOS SANTOS**

**PARÂMETROS PULMONARES E MEDICAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM  
DOENÇA DE PARKINSON EM ESTÁGIO INICIAL**

**CAMPO GRANDE**

**2016**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E**  
**DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE**



**FABIANA MARIA DOS SANTOS**

**PARÂMETROS PULMONARES E MEDICAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM**  
**DOENÇA DE PARKINSON EM ESTÁGIO INICIAL**

Dissertação apresentada como exigência para a obtenção do grau de mestre pelo Programa de Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, MS, sob a orientação do Prof. Dr. Gustavo Christofolletti e co-orientação do Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza.

**CAMPO GRANDE**

**2016**

**DEDICATÓRIA**

*Este trabalho é dedicado à memória de minha querida mãe Terezinha, que me inspirou e me inspira todos os dias a ser uma pessoa melhor.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me amparar nos momentos difíceis e me dar força interior para superar todas as dificuldades;

À minha família, em especial as minhas irmãs Salete e Elizângela, pelo carinho, paciência e incentivo;

Ao meu orientador e amigo professor Gustavo Christofolletti, por acreditar em mim, me mostrar o caminho da ciência e fazer parte da minha vida nos momentos bons e ruins;

Ao professor Albert Schiaveto de Souza, por ter aceitado o convite para co-orientação;

Aos meus amigos Vinícius e Alessandro, essenciais para realização desse trabalho.

## EPÍGRAFE

“Quanto mais sucesso, maior o tamanho dos problemas a serem resolvidos.  
É a dimensão dos problemas que mostra o quanto você cresceu.”

Roberto Shinyashiki

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) provoca uma série de distúrbios de movimento que afetam as funções diárias dos sujeitos. Alterações em testes pulmonares têm sido reportadas em pacientes com DP, mas ainda há dúvidas se tais alterações representam disfunções ocasionadas pela doença ou consistem efeitos deletérios do declínio físico. Neste sentido, foram avaliados nesta dissertação os parâmetros pulmonares de sujeitos com DP no estágio inicial da doença e investigamos como a medicação anti-parkinsoniana afeta tal processo. **Métodos:** Vinte participantes com DP idiopática (idade:  $69,0 \pm 7,0$  anos, Hoehn-Yahr:  $1,5 \pm 1,0$ , UPDRS-III:  $24,5 \pm 6,5$ ) e vinte indivíduos controles saudáveis (idade:  $64,5 \pm 15,5$  anos) foram avaliados através da cirtometria, espirometria e oscilometria de impulso (IOS). Os participantes com DP foram avaliados durante as fases on e off da medicação anti-parkinsoniana, e tiveram a sua medicação convertida em Dose Diária Equivalente de Levodopa (DDEL). A análise dos dados envolveu o teste de U de Mann-Whitney para comparar o grupo DP (fase off) com o grupo controle, e o teste de Wilcoxon para analisar o grupo DP sob o efeito ou não da medicação anti-parkinsoniana (fases on versus off). O nível de significância foi estipulado em 5%. **Resultados:** Ambos os grupos apresentaram-se homogêneos para idade, peso, altura, índice de massa corporal e cirtometria torácica. Os valores de espirometria e IOS foram semelhantes entre os grupos ( $p > 0,05$  em todas as comparações). Os participantes com DP obtiveram um DDEL de  $750,0 \pm 250,0$ , com análises pareadas demonstrando ausência de efeito da medicação anti-parkinsoniana sobre nos parâmetros pulmonares. **Conclusão:** Participantes com DP em estágios iniciais apresentam parâmetros pulmonares semelhantes a indivíduos controles, indicando que os distúrbios pulmonares devem estar mais relacionados ao declínio físico do que representar um sintoma da doença.

**Palavras chave:** Doença de Parkinson. Testes de função respiratória. Impedância ventilatória. Espirometria.

## ABSTRACT

Background: Parkinson disease (PD) causes a series of movement disorders that affect daily functions. Pulmonary problems are seen in patients with PD, but there are still doubts if such problems are due to the disease itself or to an indirect effect of physical decline. In this sense, we assessed pulmonary parameters of mild stage subjects with PD and investigated how the anti-PD medication affected such process. Methods: Twenty participants with idiopathic PD (age:  $69.0 \pm 7.0$  years, Hoehn-Yahr:  $1.5 \pm 1.0$ , UPDRS-section III:  $24.5 \pm 6.5$ ) and twenty healthy control peers (age:  $64.5 \pm 15.5$  years) were assessed by chest circumference, spirometry and impulse-oscillometry (IOS). Participants with PD were evaluated during off and on phases of their anti-PD medication, and had their administration dosage converted to Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD). Data analyses involved Mann Whitney-U tests to compare PD (off phase) vs control groups, and Wilcoxon tests to analyze the PD group with on and off medication effect. Significance was set at 5%. Results: Both groups were homogeneous for age, weight, height, body mass index and chest circumference. The values of spirometry and IOS were similar between groups ( $p > .05$  in all comparisons). Participants with PD had a LEDD of  $750.0 \pm 250.0$ , with paired analyses showing no effect of medication in pulmonary parameters. Conclusion: Participants with mild PD have pulmonary parameters similar to controls, indicating that pulmonary problems might be more related to physical decline rather than being a disease symptom. The absence of effect of medication on pulmonary function might be due to the profile of the sample.

**Keywords:** Parkinson disease. Respiratory function tests. Ventilatory impedance. Spirometry.

## LISTA DE TABELAS

	Página
<b>Tabela 1.</b> Aspectos antropométricos e preditores clínicos nos grupos Parkinson e controle	31
<b>Tabela 2.</b> Parâmetros pulmonares de indivíduos com DP e de sujeitos controles	33

**LISTA DE FIGURAS**

	Página
<b>Figura 1.</b> Equipamento Care Fusion Jaegar utilizado para análise da IOS dos participantes.	26
<b>Figura 2.</b> Equipamento Viasys Healthcare Vmax 22 utilizado para análise dos parâmetros espirométricos dos participantes	27

**SUMÁRIO**

	Página
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	11
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	13
2.1. Processo de Envelhecimento	13
2.2. Doença de Parkinson	14
2.3. Sistema respiratório do paciente com doença de Parkinson	17
2.4. Tratamento medicamentoso	18
<b>3. OBJETIVOS</b>	20
3.1. Objetivo geral	20
3.2. Objetivos específicos	20
<b>4. HIPÓTESES</b>	21
<b>5. MÉTODOS</b>	22
5.1. Delineamento da pesquisa e amostra	22
5.2. Variáveis analisadas	22
5.2.1. Variáveis independentes	22
5.2.2. Variáveis dependentes	22
5.3. Critérios de inclusão	23
5.4. Critérios de exclusão	23
5.5. Procedimentos metodológicos	23
5.5.1. Seleção dos sujeitos	23
5.5.2. Avaliação e coleta de dados	24
5.5.3. Processamento e análise de dados	29
5.5.4. Aspectos éticos	30
<b>6. RESULTADOS</b>	31
<b>7. DISCUSSÃO</b>	34
<b>8. CONCLUSÃO</b>	38
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	39
<b>ANEXOS E APÊNDICES</b>	44

## 1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento humano representa um dos fatores mais preponderantes para o desenvolvimento de doenças pulmonares. O acúmulo de tecido colagenoso no organismo associado a uma diminuição na capacidade elástica do pulmão faz com que a população idosa esteja sujeita a complicações pulmonares graves<sup>1</sup>. As alterações fisiológicas ocorridas com o envelhecimento impactam ainda mais a capacidade ventilatória do sujeito quando associadas a condições crônicas, deixando o mesmo vulnerável a diversas complicações<sup>2,3</sup>.

A doença de Parkinson (DP) é uma das condições crônico-neurodegenerativas mais comuns no mundo, sendo responsável por causar disfunções motoras graves<sup>4</sup>. Apesar de seus distúrbios motores constituírem a principal preocupação para muitos pacientes, os problemas pulmonares são responsáveis por causar grande parte das morbidades e mortalidades advindas da doença<sup>4,5</sup>.

Estudos prévios têm reforçado o comprometimento da função pulmonar em indivíduos com DP<sup>6,7</sup>. Disfunções respiratórias com padrões obstrutivos, restritivos e mistos são comumente descritos na literatura e muitas vezes encontram-se associadas à diminuição da força da musculatura respiratória do sujeito<sup>8,9</sup>. A maioria desses estudos, entretanto, descreve a função pulmonar de indivíduos que se encontram em estágios moderados e avançados da doença, situação em que o declínio físico já está crítico e muitas vezes incapacitante<sup>10</sup>.

Uma vez que o declínio físico pode causar alteração da função respiratória em indivíduos saudáveis<sup>11,12</sup>, há ainda dúvidas se os problemas pulmonares vistos na DP não estão mais vinculados ao declínio físico característico da doença do que este ser considerado um sintoma direto da DP<sup>10</sup>. A meta-análise apresentada por Monteiro *et al.*<sup>13</sup> mostrou efeitos da medicação anti-parkinsoniana sobre os parâmetros pulmonares dos pacientes com DP, vislumbrando que tratando os sintomas motores melhora-se a função pulmonar do sujeito. No entanto, devido à escassez de estudos abordando pacientes no estágio inicial da doença, não se pode afirmar com a devida

certeza se os problemas pulmonares são apresentados antes dos causados pelo declínio físico.

Nesse sentido, esta dissertação de mestrado foi idealizada com a meta de se analisar os parâmetros pulmonares de pacientes com DP que se encontravam no estágio inicial da doença, associando a análise dos efeitos causados pela administração da medicação anti-parkinsoniana. Nossa hipótese inicial foi a de que as complicações pulmonares vistas na DP não estão presentes no estágio inicial da doença, indicando que tais complicações são oriundas do declínio físico ao invés de ser um sintoma direto de doença.

Diante da temática aqui abordada, pretendemos, com esta dissertação, contribuir para o avanço do conhecimento da Fisioterapia e das demais profissões da área da saúde, promovendo discussões interdisciplinares entre os profissionais, familiares e pacientes acometidos pela doença. Esperamos que esta dissertação consiga ainda levantar reflexões sobre o tema aqui discutido, estimulando o desenvolvimento de novas pesquisas.

Para cumprir os objetivos vinculados a esta dissertação, delimitamos esta pesquisa com a divisão dos seguintes tópicos que objetivaram esclarecer o leitor a respeito do trabalho realizado: 1. Introdução; 2. Revisão da literatura; 3. Objetivos; 4. Hipóteses; 5. Métodos; 6. Resultados; 7. Discussão; e 8. Conclusão. Como pretensão original acreditamos que, por meio deste trabalho, seja possível elencar os pontos importantes vinculados ao tema e criar estratégias que qualifiquem as fragilidades dos pacientes com DP, melhorando o conhecimento técnico e científico acerca do desempenho funcional desses indivíduos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O processo do Envelhecimento

O crescimento da população idosa no mundo ocorre de forma exponencial, e no Brasil tal processo não é diferente: segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em 2025 o número de idosos no país representará 14% do total da população, equivalendo a mais de 30 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos<sup>14</sup>. Esta tendência tem demonstrado quão grande é o desafio governamental para proporcionar políticas públicas que minimizem ou posterguem os efeitos advindos do envelhecimento no organismo<sup>15</sup>.

O processo de envelhecimento é um fenômeno natural na vida de todos os seres vivos. O declínio físico implica mudanças graduais que fazem parte do desenvolvimento humano e envolvem características importantes do envelhecimento. Tal situação usualmente é caracterizada por dois processos distintos: 1º) a senescência, que é definida como o envelhecimento fisiológico do organismo marcado por um conjunto de alterações orgânicas, funcionais e psicológicas; e 2º) a senilidade, que é caracterizada pela presença de diversas afecções patológicas que acometem o indivíduo idoso<sup>15,16</sup>.

A senescência vinculada ao Sistema Nervoso Central (SNC) representa uma das consequências fisiológicas mais comprometedoras no indivíduo idoso, haja visto que este sistema é responsável por possibilitar processamentos de informações motoras, psíquicas, sensoriais e biológicas<sup>17</sup>. É no SNC que se encontram as estruturas responsáveis por interagir o indivíduo com o ambiente. Assim, qualquer alteração no SNC (patológica ou não) leva a distúrbios graves, comprometendo muitas vezes a independência funcional e a socialização dos indivíduos<sup>18,19</sup>.

Do ponto de vista respiratório, o envelhecimento acarreta alterações anatômicas na caixa torácica, nos brônquios e nas demais vias pulmonares<sup>20</sup>, ocasionando um aumento da rigidez pulmonar, calcificação das articulações costais e redução dos espaços intervertebrais. Tais processos são influenciados ainda pela diminuição da elasticidade pulmonar, e muitas vezes encontram-se associados a redução da força dos músculos respiratórios (tanto inspiratórios quanto expiratórios). A capacidade vital e o volume expiratório

forçado também apresentam diminuição com aumento da idade<sup>21</sup>. As alterações neste sistema apresentam efeito negativo sobre o envelhecimento, tendo em vista que a deterioração da função pulmonar está correlacionada diretamente a elevadas taxas de morbidade e mortalidade<sup>22</sup>.

## **2.2 Doença de Parkinson**

A DP, descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson, foi inicialmente denominada de “paralisia agitante” devido a seus movimentos involuntários trêmulos<sup>23</sup>, sendo hoje em dia considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum entre idosos – estando atrás apenas da demência do tipo Alzheimer<sup>18</sup>.

A DP é uma afecção crônica, degenerativa e progressiva de etiologia idiopática. Acredita-se que o seu surgimento derive da combinação de fatores ambientais e genéticos, contribuindo para o desenvolvimento neurodegenerativo da doença. Afirma-se ainda que o processo de envelhecimento humano esteja intimamente ligado a esta afecção devido à aceleração da perda de neurônios dopaminérgicos com o avançar da idade<sup>24,25</sup>. Hoje em dia já há comprovação de que a substância negra compacta, tão afetada na DP, é particularmente sensível ao processo de envelhecimento humano<sup>26</sup>.

Do ponto de vista etio-fisio-patológico, a DP é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra que se projeta para o estriado, promovendo uma depleção intensa da dopamina nos núcleos da base. Por estas estruturas serem responsáveis por regular a atividade inibitória do núcleo pálido interno sobre o tálamo, a sua degeneração acaba por afetar os movimentos advindos da ativação de vias extrapiramidais, reduzindo a atividade das áreas motoras do córtex cerebral e desencadeando uma diminuição dos movimentos voluntários<sup>27,28</sup>.

À medida que a doença progride e os neurônios se degeneram, desenvolvem-se ainda corpos citoplasmáticos inclusos no encéfalo (demonimados de corpos de Lewys), aglomerando em grande quantidade no organismo. Associado a tal ocorrem perdas celulares na região pedúnculo-pontina, repercutindo em um aumento da inibição deste núcleo e uma

consequente desinibição das vias retículo-espinhal e vestibulo-espinhal, com ativação excessiva dos músculos posturais<sup>27</sup>.

Para um melhor entendimento do grau de acometimento da doença no encéfalo humano, pesquisadores dividiram as lesões advindas da DP em seis estágios. No estágio 1 ocorre o comprometimento do núcleo motor dorsal, dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior, formando um processo neurodegenerativo localizado nas fibras dopaminérgicas que inervam o putâmen dorso-lateral. O estágio 2 é caracterizado por um comprometimento adicional dos núcleos da Rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo do locus ceruleus. No estágio 3 nota-se comprometimento da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. Os estágios 4 e 5 envolvem comprometimentos das regiões prosencefálicas, do mesocórtex temporal e de áreas de associação do neocórtex e neocórtex pré-frontal. Por fim, é no estágio 6 que ocorre o comprometimento do neocórtex, das áreas pré-motoras e da área motora primária, potencializando ainda mais as dificuldades motoras do paciente<sup>29,30</sup>.

Ainda que hoje em dia se observe alterações cognitivas em pacientes com DP (alguns vindo até a apresentar quadro demencial – denominado de demência de Parkinson), as manifestações clínicas da DP são usualmente motoras, acarretando em uma dificuldade de iniciar e executar os movimentos. As características mais comumente observadas na DP envolvem a tríade bradicinesia, tremor em repouso e rigidez muscular. Outros sintomas motores, como dificuldades na fala, cialorréia, hiposmia e problemas na deglutição, também são frequentes<sup>19,31</sup>.

A bradicinesia é advinda da ausência do neurotransmissor dopaminérgico no estriado, resultando em um desequilíbrio entre os sistemas inibitórios e excitatórios do organismo<sup>19</sup>. O tremor em repouso, considerado como um dos sintomas iniciais da doença apresenta início na extremidade distal, porém pode ser observados no antebraço, no maxilar e na língua<sup>19</sup>. A rigidez muscular, definida como o aumento da resistência à movimentação passiva dos membros, é clinicamente identificada por dois sinais distintos: a “roda denteada” (espasmódica) e o “cano de chumbo” (sem flutuações)<sup>19</sup>. Outros sinais que podem ocorrer precocemente envolvem a hipomímia, a

diminuição do piscamento ocular e a hipofonia – fatos que tornam a socialização do sujeito cada vez mais difícil<sup>21</sup>.

Mesmo entendendo que a DP tem sido muito descrita nos últimos anos, cabe destacar que o parkinsonismo pode ser dividido em primário (também chamado de idiopático, sem causa conhecida), secundário ou Plus. A DP idiopática (parkinsonismo primário) corresponde a 75% dos casos. Há a divisão, desta categoria, em parkinsonismo juvenil, que acomete indivíduos antes de 21 anos, parkinsonismo de início precoce, entre 21 e 40 anos de idade, parkinsonismo com tremor predominante, parkinsonismo benigno e parkinsonismo com instabilidade postural / distúrbios de marcha<sup>32,33</sup>.

No parkinsonismo secundário a causa normalmente é reconhecida por condições outras às genéticas, como uso excessivo de medicamentos, acidentes traumáticos, hidrocefalia, infecções e neoplasias<sup>32</sup>. No parkinsonismo plus, as causas mais comuns estão vinculadas à paralisia supranuclear progressiva, atrofia multissistêmica e à demência dos corpos de Lewis (levando a um quadro de alucinações visuais, flutuações no nível de atenção e declínio intelectual)<sup>33</sup>.

Com o aparecimento cada vez mais frequente da DP em nosso meio, houve a necessidade de padronizar o grau de acometimento e o nível de deficiência clínica dos pacientes acometidos. Para isso foi criado, ainda em 1967, a escala de Hoehn Yahr<sup>34</sup>, composta de cinco estágios distintos. No estágio I o indivíduo apresenta acometimento unilateral da doença, com mínimo ou nenhum comprometimento funcional. No estágio II há um comprometimento bilateral do organismo, mas com déficit discreto do equilíbrio. No estágio III o comprometimento bilateral é graduado como leve ou moderado, apresentando agora déficit de equilíbrio e dificuldade crescente na capacidade de viver independente. No estágio IV a incapacidade é grave, porém o sujeito ainda consegue andar e ficar em posição ortostática (embora por pouco período de tempo). Por fim, no estágio V o paciente é confinado a maca e a cadeira de rodas, fase esta terminal e muito vinculada a complicações diversas<sup>34</sup>.

### 2.3 Sistema respiratório do paciente com doença de Parkinson

O envelhecimento é visto como um processo muitas vezes associado à diminuição na realização de atividades cotidianas por parte dos indivíduos<sup>35</sup>. Este fato potencializa as alterações fisiológicas do organismo, como a redução gradativa de massa corporal, as alterações na função pulmonar, a diminuição da força e endurance, e as alterações na musculatura respiratória e periférica<sup>36,37</sup>.

O sistema respiratório sofre alterações estruturais de capacidade, volume e fluxo durante o envelhecimento, fruto da perda elástica interligada à diminuição da transmissão dos estímulos na musculatura respiratória e na resposta alveolar<sup>38,10</sup>. A função pulmonar diminui gradativamente após o indivíduo atingir a fase adulta, com o envelhecimento sendo responsável por causar redução da mobilidade torácica, declínio do volume pulmonar, aumento do volume residual, fechamento precoce de vias aéreas, redução da complacência torácica, dentre outras alterações<sup>39</sup>. Tais alterações associadas à DP levam a uma maior perda de funcionalidade do sujeito, afetando principalmente as atividades diárias (tanto básicas quanto instrumentais) e a qualidade de vida dos mesmos<sup>36,37,10</sup>.

A etiologia das disfunções respiratórias é considerada multifatorial, ou seja, há a combinação de predisposição genética com a presença de diversos fatores biológicos, sociais e ambientais. Porém, acredita-se haver um forte impacto pulmonar oriundo da DP, em decorrência das seguintes alterações: distúrbios no padrão ventilatório e respiratório; déficit na força dos músculos respiratórios com fraqueza muscular respiratória; obstrução crônica das vias aéreas; ação simultânea de fatores motores como bradicinesia, rigidez e limitações músculo-esqueléticos; anormalidades na musculatura laríngea; e discinesias musculares produzidas pela administração medicamentosa<sup>40,41,42</sup>.

As alterações respiratórias na DP são comuns nos estágios mais avançados da doença, ou seja, condição onde a debilidade física do paciente é maior e o nível de exercício realizado é menor. É, sobretudo nestes estágios que a função respiratória é afetada diretamente pela doença, levando ao entendimento de que a mesma esteja mais vinculada ao imobilismo do que à doença em si<sup>36,43</sup>. A literatura é bem extensa quanto à delimitação dos efeitos

deletérios do imobilismo e da inatividade física no organismo, levando a complicações do aparelho respiratório<sup>44</sup>. Proporcionalmente, as mortes advindas de complicações respiratórias na DP ultrapassam os óbitos decorrentes de complicações respiratórias em indivíduos com mesma idade e sem DP<sup>45</sup>. Por tal motivo acreditamos que este tema deva ser melhor explorado, fato que nos levou a centrar a temática desta dissertação nos problemas pulmonares advindos da DP. A seguir detalhamos o impacto do tratamento medicamentoso sobre os pacientes, entendendo que tal resposta pode exercer efeito sobre o sistema respiratório humano.

## **2.4 Tratamento medicamentoso**

O uso de medicamento em paciente com DP é comum, tendo em vista que este tem como objetivo restaurar a atividade dopaminérgica que se encontra alterada, promovendo alívio (ainda que momentâneo) dos sintomas característico da doença<sup>46</sup>. O uso farmacológico na DP é indicado particularmente quando o desempenho profissional ou funcional nas tarefas diárias está sendo progressivamente afetado pela doença<sup>47</sup>.

O tratamento da DP até 1960 era voltado à administração de medicação colinérgica e cirurgia. No final da década de 1960 surgiram os medicamentos centrados na concentração de levodopa do organismo<sup>48</sup>, que revolucionaram o tratamento da doença. A levodopa, droga precursora da dopamina, é absorvida no duodeno do paciente e transportada para corrente sanguínea até o cérebro onde penetra a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina (conversão que pode ocorrer tanto em neurônios dopaminérgicos da substância negra mesencefálica quanto em neurônios não dopaminérgicos que se encontram sob ação da enzima dopa-descarboxilase)<sup>49</sup>. A levodopa tem uma meia vida variando de 50 a 120 minutos, na maioria das vezes, após 20 a 30 minutos da tomada da medicação, o efeito antiparkinsoniano começa a aparecer, porém a duração do efeito de cada dose também é variável e depende, entre outros fatores, do estágio da doença. Nas fases iniciais, quando ainda existem células cerebrais capazes de armazenar a dopamina produzida pela levodopa, cada dose pode ter um período de eficácia por mais de 6 horas<sup>50</sup>.

Existem outros medicamentos utilizados no tratamento da DP, tais como a selegilina, a amantadina e os agonistas dopaminérgicos, que são bastante úteis ao paciente. No entanto, é o nível de dopamina analisado por meio da levodopa que tem sido amplamente utilizado na literatura para mensuração da administração medicamentosa ao paciente<sup>49</sup>.

Apesar de o tratamento medicamentoso ser fundamental ao paciente com DP, algumas intercorrências podem surgir decorrentes de seu uso. A intolerância gastrointestinal é o efeito colateral mais prevalente no início; além disso, alterações psiquiátricas e hipotensão ortostática foram notadas<sup>46</sup>. Após algum tempo de uso do medicamento podem surgir outros problemas, sendo as flutuações do rendimento motor e as discinesias induzidas pelo uso crônico de medicamentos as mais comuns. A flutuação comum relacionada à levodopa é conhecida como fenômeno “wearing-off”. Esta é caracterizada pela deterioração motora no final da dose, que significa um menor tempo na eficácia da medicação, estabelecendo um efeito do medicamento no estado on por apenas 2 a 3 horas<sup>51</sup>.

Com a progressão da doença, os efeitos on da medicação podem ser reduzidos a apenas 30 ou 40 minutos, necessitando de dose extra para possibilitar uma mobilidade adequada do sujeito. A dose diária de levodopa é de máximo 2.000 mg/dia, para minimizar efeitos toxológicos do fármaco no organismo. No início do tratamento, 80% dos pacientes demonstram melhora nos sintomas sendo que 20% destes indivíduos os sintomas são praticamente abolidos. Contudo, a eficácia do medicamento tende a diminuir com a progressão da doença<sup>48,52</sup>.

Hoje em dia sabe-se que cerca da metade dos pacientes após cinco anos de tratamento medicamentoso apresentam complicações diversas, sendo que essa proporção aumenta na medida em que a doença evolui<sup>52</sup>. Diante do impacto que a dose de levodopa apresenta na vida dos indivíduos, incluímos a sua mensuração nos aspectos metodológicos desta dissertação, a fim de que possíveis benefícios da mesma sobre a função pulmonar dos sujeitos sejam identificados.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

O objetivo geral desta dissertação de mestrado foi investigar os parâmetros pulmonares de pacientes com DP no estágio inicial da doença, com a meta de vislumbrar se o declínio pneumo-funcional representa um sintoma direto da DP ou se o mesmo consiste em uma complicação advinda da incapacitante física do sujeito (acentuada com o avançar da doença).

#### **3.2. Objetivos específicos**

- ✓ Analisar as funções pulmonares de pacientes com DP no estágio inicial de acometimento;
- ✓ Comparar valores provenientes da espirometria e da oscilometria de impulso advindos de sujeitos controles eutróficos;
- ✓ Investigar se a medicação anti-parkinsoniana exerce algum efeito sobre a função pulmonar de pacientes em estágio leve.

#### **4. HIPÓTESES**

A hipótese inicial dos pesquisadores foi a de que pacientes com DP não apresentam alterações pneumo-funcionais no estágio inicial da doença, remetendo a um indicativo de que tal comprometimento é fruto de complicações secundárias ao imobilismo e à incapacidade física dos estágios avançados.

Ao acreditarmos que os parâmetros pulmonares dos sujeitos com DP estariam próximos aos valores de referência observados em controles eutróficos, hipotetizamos não haver efeito da medicação anti-parkinsoniana sobre a função pulmonar dos sujeitos em estágio inicial da doença.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. Delineamentos da pesquisa e amostra

A presente dissertação consistiu em um estudo de características observacionais e desenho transversal, realizado na cidade de Campo Grande, MS. O delineamento envolveu dois grupos independentes: G1 e G2. O grupo 1 (G1) foi composto por participantes diagnosticados com DP idiopática<sup>53</sup> e que se encontravam no estágio inicial de acometimento da doença (escores I-II na escala de Hoehn-Yar<sup>34</sup>). O grupo 2 (G2) foi formado por participantes controles, sem nenhuma doença crônico-degenerativa, e que apresentavam características antropométricas pareadas a dos sujeitos do G1.

Todos os participantes com DP estavam sendo acompanhados no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário da UFMS. As avaliações pneumo-funcionais foram realizadas no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do Ambulatório de Pneumologia da mesma instituição.

### 5.2. Variáveis analisadas

#### 5.2.1. Variáveis independentes

- Grupos Parkinson e controle (G1 e G2);
- Fase (off e on de medicação).

#### 5.2.2. Variáveis dependentes

- Variáveis antropométricas (idade, gênero, peso, altura e índice de massa corpórea);
- Medicação (Dose Diária Equivalente de Levodopa, DDEL);
- Cirtometria torácica (basal, inspiratória e expiratória);
- Espirometria (VC, VEF<sub>1</sub>, CVF, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25%-75%</sub>);
- Oscilometria de Impulso (VT, R5, R20, X5);

### 5.3. Critérios de Inclusão

- Indivíduos diagnosticados com DP idiopática<sup>53</sup> residentes na cidade de Campo Grande, MS, de ambos os gêneros, e que se encontram nos estágios I - II na escala de Hoehn-Yarh<sup>34</sup>;
- Participantes eutróficos, residentes na cidade de Campo Grande, MS, de ambos os gêneros, e que não apresentam doença crônico-degenerativa;
- Anuência de todos os sujeitos em participar do presente estudo, com ciência obtida pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido baseado na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS).

### 5.4. Critérios de Exclusão

- Sujeitos com afecções respiratórias prévias, como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, bronquite, enfisema pulmonar e neoplasias;
- Alterações torácicas (tórax em tonel, *carinatum*, *excavatum* ou cifoescoliótico);
- Participantes que sofreram cirurgia torácica há menos de 6 meses ou receberam fisioterapia respiratória neste período;
- Presença de outras condições neurológicas;
- Sujeitos com quadro de demência associado à DP;
- Sujeitos que realizavam exercícios físicos com intensidade superior a 3 METS – Equivalente Metabólico de Tarefa (situação onde a atividade deixaria de ser de baixa intensidade<sup>54</sup> comum às atividades rotineiras do dia a dia, podendo interferir nos resultados).

### 5.5. Procedimentos Metodológicos

#### 5.5.1. Seleção dos sujeitos

A seleção de participantes com DP se deu no Ambulatório de Neurologia da UFMS, após o devido diagnóstico da equipe clínica. Os participantes controles foram selecionados na cidade de Campo Grande, MS,

tendo as características etárias pareadas aos sujeitos do G1, e respeitando os critérios acima delimitados.

Os sujeitos que contemplaram os critérios de inclusão e exclusão foram submetidos inicialmente à avaliação antropométrica no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória da UFMS. As avaliações de espirometria e oscilometria de impulso (IOS) foram realizadas no mesmo local, por meio dos equipamentos Viasys Healthcare Vmax 22<sup>®</sup> e Care Fusion Jaegar<sup>®</sup>, respectivamente. Todos os procedimentos foram realizados por profissionais que apresentavam experiência prévia no uso dos respectivos equipamentos. A calibração dos instrumentos ocorreu diariamente, através de uma seringa de 3 litros depois de seguidos bombeamentos no sistema. As avaliações pneumofuncionais foram realizadas no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória do Ambulatório de Pneumologia da mesma instituição, sob a supervisão do Dr. Paulo de Tarso Muller.

### **5.5.2. Avaliação e coleta de dados**

As avaliações dos sujeitos foram restritas ao período matutino (período este delimitado entre 6:00 e 8:00h da manhã). A escolha deste período ocorreu devido ao fato dos participantes com DP terem sido avaliados durante a fase off de medicação anti-parkinsoniana (doze horas após a última dose do dia anterior, período este onde a concentração do medicamento é mínima no organismo) e a fase on da medicação (uma hora após a primeira dosagem diária, período onde a concentração no organismo é máxima). Assim, se fez necessário estipular este período de avaliações para que se tornasse possível cumprir tais critérios avaliativos. O grupo controle realizou as avaliações no mesmo horário, mas sem a necessidade de dois momentos de coleta de dados.

A ordem dos procedimentos avaliativos envolveu a análise cirtométrica, seguido da IOS e da espirometria. A técnica oscilométrica foi aplicada anterior à espirométrica pelo fato da primeira envolver uma atividade passiva, sem esforço do paciente. Diferentemente, a espirometria, por envolver processos ativos do sujeito avaliado, foi deixada por último – para evitar interferência sobre os demais testes.

### Cirtometria torácica

A cirtometria consistiu em medir a circunferência do tórax de todos os participantes com uma fita métrica, a fim de verificar a amplitude da caixa torácica entre grupos. O procedimento foi padronizado de tal forma que se manteve uma ponta da fita métrica fixa na linha média do corpo, e a outra ponta manteve-se móvel para mensurar a respiração basal e a inspiração e expiração máximas dos sujeitos. A altura das mensurações foi padronizada na linha axilar direita e esquerda dos participantes.

A fita foi posicionada de forma confortável de modo que os contornos dos tecidos moles permanecessem inalteradas. Para tal medição, os indivíduos foram solicitados a realizar inspirações e expirações máximas, mantendo o tórax imóvel por aproximadamente 2 segundos. O padrão basal foi mensurado a partir da respiração de repouso dos sujeitos<sup>55</sup>.

### Oscilometria de impulso (IOS)

Os exames vinculados à IOS envolveram o equipamento Care Fusion Jaegar<sup>®</sup>, que tornou possível a mensuração dos seguintes parâmetros: volume total, resistência central e periférica das vias aéreas, e reactância pulmonar.

O equipamento de IOS é composto por um pneumotacógrafo conectado a uma peça adaptadora em formato de Y, com um bucal e um tubo de impedância. Conectados ao pneumotacógrafo existem dois sensores: o sensor de débito e o de pressão bucal, pelo qual realizam o registro de ventilação espontânea do indivíduo avaliado<sup>56,57</sup>. A figura 1 refere-se ao equipamento utilizado nesta pesquisa para análise oscilométrica dos sujeitos, que encontra-se acoplado ao mesmo sistema de análise espirométrico utilizado.



Figura 1. Equipamento Care Fusion Jaeger® utilizado para análise da IOS dos participantes.

A técnica da IOS não utiliza os músculos respiratórios dos sujeitos como fonte de força, mas sim um gerador externo que emite sons pelo aparelho. O teste baseia-se em pulsos de pressão que são aplicados no sistema respiratório do sujeito, gerando uma resposta nas vias aéreas<sup>58</sup>.

Este gerador é responsável por produzir ondas numa situação onde o sujeito realiza sua respiração normal, causando em uma superposição de oscilações de fluxo à respiração espontânea. Este procedimento é importante, pois tais oscilações são responsáveis por realizar a análise da resposta pressórica resultante<sup>59</sup>. As variáveis analisadas pela IOS e incluídas neste estudo foram:

- Volume total (VT), vinculando o ar utilizado na ação;
- Resistência pulmonar (R), que é proporcional ao fluxo e corresponde à parte “real”, representando o coeficiente de viscosidade de um fluxo laminar. Sua pressão parcial é consumida pela fricção com as paredes e dentro do próprio meio que conduz o fluxo. Aqui se tem a divisão da resistência central das vias aéreas (R5) e da resistência periférica das vias aéreas (R20);
- Reactância pulmonar (X5), que corresponde às transformações de energia decorrentes da expansão do volume e da aceleração das

massas. Representa a acumulação transitória e posterior retorno de energia<sup>59</sup>.

O exame de IOS foi realizado segundo as normas da Sociedade Torácica Americana<sup>60</sup>. Os participantes foram orientados a ficar sentados, mantendo a cabeça em posição neutra, respirando de forma tranquila através de um bucal descartável (realizando volume corrente e de forma espontânea), com uso de clipe nasal e apoiando as bochechas com ambas as mãos com objetivo de minimizar a perda de pressão oscilatória em resposta da elevada complacência tanto da pressão obtida como das vias aéreas superiores<sup>61</sup>.

### Espirometria

A espirometria é um teste que permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios<sup>62</sup>. Na realização deste exame foi utilizado o equipamento Viasys Healthcare Vmax 22<sup>®</sup>, com a meta de analisar os seguintes parâmetros pulmonares: volume corrente máximo ( $VC_{max}$ ), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), relações VEF1/CVF e VEF1/ $VC_{max}$ , pico de fluxo expiratório (PFE) e fluxo expiratório entre 25-75% do volume total expirado (FEF<sub>25-75%</sub>). A figura 2 refere-se ao equipamento utilizado nesta pesquisa para análise espirométrica dos sujeitos.



Figura 2. Equipamento Viasys Healthcare Vmax 22<sup>®</sup> utilizado para análise dos parâmetros espirométricos dos participantes.

Adicionalmente aos valores brutos associados ao teste de espirometria, um avaliador especialista na área pneumo-funcional foi responsável por analisar as curvas fluxo-volume de todos os participantes e emitir laudos técnicos conforme a especificações a seguir: "parâmetro normal", "distúrbio obstrutivo", "distúrbio restritivo" ou "distúrbio misto". Este procedimento se mostrou necessário, pois há vários fatores fisiológicos e antropométricos que variam de indivíduo a indivíduo, fazendo com que a análise única dos valores brutos dos sujeitos poderia incubir em algum viés de interpretação.

É importante dizer que adotamos os critérios técnicos estipulados pelas diretrizes brasileiras para testes de função pulmonar<sup>62</sup> para a realização dos testes espirométricos. Os valores preditivos de cada participante foram referenciados de acordo com a referências de normalidade estabelecidos por Pereira *et al.*<sup>63</sup>. Foram realizadas pelo menos três manobras espirométricas em cada participante, cuja qualidade do teste foi analisada pelo padrão da curva fluxo-volume da manobra.

#### Especificações clínicas dos participantes com DP

Para fortalecer a comparação entre grupos (G1 *versus* G2) e enriquecer a descrição da amostra, detalhamos aspectos clínicos específicos dos participantes com DP.

Primeiramente, ao avaliar possível efeito da medicação sobre a função pulmonar dos participantes, foi realizada uma anamnese detalhada em todos os sujeitos com DP. Por meio de tal foi possível discriminar o tipo, a quantidade e a dosagem da medicação anti-parkinsoniana em uso. A quantidade diária de medicamentos em uso pelos participantes foi convertida em DDEL - Dose Diária Equivalente de Levodopa<sup>64</sup>. Este procedimento foi realizado tendo em vista que os medicamentos anti-parkinsonianos apresentam uma série de princípios ativos que são necessários para que o medicamento aderente à barreira hematoencefálica do organismo, mas tendo a levodopa como a principal substância atuante na doença (pré-conversão em dopamina). Por tal, restringimos a análise medicamentosa segundo as especificações da DDEL administrada.

Além disso, foram utilizadas duas escalas para caracterizar os pacientes quanto à gravidade da doença. Ainda que os critérios de inclusão

tenham delimitado pacientes em estágio inicial de acometimento, este procedimento foi importante para detalhar o comprometimento motor dos sujeitos. Os instrumentos utilizados para tal finalidade foram: escala de Hoehn Yahr<sup>34</sup> e a Escala Unificada de Avaliação da doença de Parkinson (UPDRS)<sup>65</sup>.

A escala de Hoehn Yahr foi desenvolvida com objetivo de mensurar o grau de acometimento da doença e o nível de deficiência clínica dos sujeitos. Como mencionado anteriormente, focamos este estudo em pacientes nos graus I e II desta escala, classificados com acometimento leve.

Os pacientes foram analisados ainda através da escala UPDRS, escala esta criada em 1987 por um comitê internacional com o objetivo de avaliar a progressão da DP e os efeitos de tratamentos e intervenções terapêuticas aplicadas<sup>66</sup>. A escala é constituída por 42 itens, divididas em quatro partes. Parte I: atividade mental, comportamento e humor; Parte II: atividades de vida diária; Parte III: exploração motora; e Parte IV: complicações da terapia medicamentosa. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o valor mínimo indica tendência à normalidade<sup>67,68</sup>. Ainda que o instrumento apresenta 4 sub-escores, optamos por utilizar a sub-escala motora (parte III) por dois motivos: 1º) a escala completa é muito extensa e poderia desgastar os participantes que ainda teriam de realizar a avaliação pneumo-funcional; e 2º) tendo em vista que o objetivo desta ação visava descrever os aspectos motores dos participantes, o uso da subescala-motora mostrou-se ideal ao que se pretendeu. Vale ressaltar que tanto a escala Hoehn Yahr quanto a UPDRS foram aplicadas por um profissional com experiência na área neuro-funcional e vinculado à *International Parkinson – Movement Disorder Society*.

### **5.5.3. Processamento e Análise dos Dados**

Os dados foram processados por meio de análises descritivas e inferenciais. Devido ao fato de que nem todas as variáveis terem contemplados os preceitos de normalidade exigidos pela estatística paramétrica, optamos por restringir a análise a procedimentos não paramétricos. Assim, no que se referem à estatística descritiva, os resultados foram apresentados em mediana

(como medida de tendência central) e intervalo interquartil (como medida de variabilidade).

No que se refere às análises inferenciais, primeiramente utilizamos o testes U de Mann Whitney (UMW) para comparar valores antropométricos e escores de função pulmonar entre os participantes com DP (na fase off da medicação) e os participantes do grupo controle. Os laudos espirométricos dos participantes (classificados como padrões normal, obstrutivo ou restritivo), foram analisados por meio do teste de qui-quadrado, uma vez que estas variáveis apresentam características ordinais. Utilizamos ainda o teste de Wilcoxon (W) para investigar os escores pneumo-funcionais dos participantes com DP, sobre a influência ou não da medicação anti-parkinsoniana (comparação das fases off *versus* fase on da medicação). Os escores individuais foram ainda analisados segundo os valores de normalidade identificados por Pereira *et al.*<sup>63</sup>, onde se observa o padrão observado em homens e mulheres. O nível de significância adotado nas análises inferenciais foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **5.5.4. Aspectos Éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, sob o protocolo número 438.277 (Anexo 1). Os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – tendo sido elaborado um termo específico aos participantes do G1 e outro aos participantes do G2 (Apêndices 2 e 3, respectivamente). Por meio do termo de consentimento foram explicados os benefícios e as metas do estudo, assegurando os procedimentos de coleta de dados e garantindo fidelidade e caráter voluntário do estudo.

## 6. RESULTADOS

O estudo foi realizado com quarenta participantes divididos em dois grupos: DP (n = 20) e controle (n = 20). Os dados da Tabela 1 mostram que ambos os grupos são homogêneos para o tamanho da amostra, idade, altura, peso, índice de massa corporal e mobilidade torácica ( $p > 0,05$  em todas as comparações). Os participantes com DP se encontravam no estágio inicial da doença, conforme descrito nos escores das escalas HY e UPDRS-III.

**Tabela 1.** Aspectos antropométricos e preditores clínicos nos grupos Parkinson e controle.

Variáveis	Grupo DP	Grupo Controle	p
Tamanho da amostra (n)	20	20	0,999
Idade (anos)	69,0 (7,0)	64,5 (15,5)	0,371
Peso (kg)	70,0 (21,2)	70,0 (22,4)	0,543
Altura (m)	1,7 (0,2)	1,6 (0,1)	0,159
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 (5,1)	26,8 (7,1)	0,957
HY	1,5 (1,0)	-----	-----
UPDRS III	24,5 (6,5)	-----	-----
DDEL	750,0 (250,0)	-----	-----
Cirtometria basal (cm)	95,0 (9,6)	93,5 (20,0)	0,695
Cirtometria inspiratória (cm)	98,0 (9,8)	98,5 (18,1)	0,818
Cirtometria expiratória (cm)	94,0 (9,0)	94,0 (18,5)	0,839

IMC: Índice de massa corporal; HY: Escala Hoehn Yahr. UPDRS III: Escala Unificada de Avaliação da doença de Parkinson. DDEL: Dose diária equivalente de Levodopa. Os dados estão expressos em mediana (intervalo interquartil). Análise inferencial foi realizada por meio do teste U Mann Whitney.

### Espirometria e IOS

Os valores dos grupos para os testes de espirometria e IOS estão apresentados na Tabela 2. A comparação dos indivíduos com DP (estado off da medicação) e controles não demonstrou nenhuma diferença significativa nas medidas de espirometria e IOS ( $p > 0,05$  em todas as comparações). Todos os participantes do grupo controle apresentaram parâmetros normais de função

pulmonar de acordo com a proporção de FEV1/CVF e CVF. Com relação ao grupo DP, 18 indivíduos (90,00%) apresentaram parâmetros normais, 1 (5,00%) foi classificado com tendo um distúrbio obstrutivo leve e 1 (5,00%), com apresentando um distúrbio restritivo leve. Esta diferença, no entanto, não representou diferença estatisticamente significativa ( $X^2_{(2)}=2,105$ ;  $p = 0,349$ ).

Ao comparar os valores dos indivíduos com DP durante as fases on e off da medicação, análises pareadas indicaram que não houve nenhuma interferência da medicação anti-parkinsoniana sobre qualquer variável mensurada pela espirometria e pela IOS ( $p>0,005$  em todas as comparações).

Os escores dos grupos em relação à IOS e à espirometria foram analisadas ainda em relação ao gênero dos participantes. O grupo G1 foi composto por mais sujeitos do sexo masculino (quinze homens e cinco mulheres), diferente do grupo controle (dezesesseis mulheres e quatro homens). Tal dado consistiu em uma diferença significativa entre grupos ( $p=0,001$ ). Mesmo admitindo a influência de tal viés sobre os resultados, análises transversais apontaram que os grupos Parkinson e controles apresentam valores de espirometria e IOS semelhante para homens em cada grupo, bem como para mulheres de cada grupo ( $p>0,05$  em todas as comparações). A comparação individual reporta valores de espirometria próximos aos escores de normalidade encontrados por Pereira *et al.*<sup>63</sup>.

**Tabela 2.** Parâmetros pulmonares de indivíduos com DP e de sujeitos controles

	Parkinson “off”	Parkinson “on”	Controle	p (“off” vs controle) <sup>a</sup>	p (“off” vs “on”) <sup>b</sup>
<b>Espirometria</b>					
<b>VC (L)</b>	3,8 (1,3)	3,7 (1,3)	3,2 (1,1)	0,090	0,794
<b>VEF1 (L)</b>	2,9 (1,1)	2,9 (1,1)	2,3 (0,9)	0,133	0,796
<b>CVF (L)</b>	3,7 (1,3)	3,7 (1,3)	3,2 (1,1)	0,095	0,121
<b>VEF1/CVF (%)</b>	74,8 (12,7)	75,5 (8,3)	77,7 (11,3)	0,978	0,601
<b>VEF1/V<sub>T</sub> (%)</b>	74,8 (7,9)	75,1 (8,0)	76,8 (10,7)	0,829	0,502
<b>PFE (L/s)</b>	5,7 (4,1)	6,6 (3,6)	5,0 (2,4)	0,499	0,520
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (L/s)</b>	2,2 (1,0)	2,1 (1,4)	2,0 (1,4)	0,482	0,985
<b>IOS</b>					
<b>VT (L)</b>	0,8 (0,5)	0,9 (0,5)	0,9 (0,4)	0,787	0,837
<b>R5 (cmH<sub>2</sub>O/L/s)</b>	3,1 (1,3)	3,0 (1,4)	3,4 (2,1)	0,084	0,444
<b>R20 (cmH<sub>2</sub>O/L/s)</b>	2,5 (1,2)	2,6 (1,1)	3,0 (1,0)	0,562	0,888
<b>X5 (cmH<sub>2</sub>O/L/s)</b>	-1,2 (0,4)	-1,1 (0,6)	-1,4 (2,1)	0,106	0,586

VC: Volume corrente, VEF1: Volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: Capacidade vital forçada (CVF); PFE: Pico de fluxo expiratório; FEF 25-75%: Fluxo expiratório forçado; VT: Volume total; R5: Resistência central; R20: Resistência periférica; X5: Reactância pulmonar. Os dados estão expressos em mediana (intervalo interquartil). Análises inferenciais foram realizadas por meio do teste U – Mann Whitney (análises transversais<sup>a</sup>) e de Wilcoxon (análises pareadas<sup>b</sup>).

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo utilizou testes de função pulmonar como forma de investigar se os pacientes com DP sofrem de problemas respiratórios na fase inicial da doença. O sistema de oscilometria de impulso foi utilizado para avaliar as propriedades elásticas do pulmão, bem como a resistência das vias aéreas. Já o espirômetro foi incluído neste estudo para avaliar os parâmetros pulmonares dos sujeitos, classificando os participantes como tendo um padrão normal, obstrutivo ou restritivo de ventilação. Ao fazê-lo, descobrimos que os valores de espirometria e de IOS de pacientes com DP foram semelhantes aos apresentados pelos participantes do grupo controle. A medicação anti-parkinsoniana, analisada aqui em DDEL, também não interferiu na função pulmonar dos sujeitos.

O comprometimento da função pulmonar já tem sido demonstrado em pacientes com DP, especialmente quando os sujeitos se encontram nos estágios moderados ou avançados da doença<sup>8,37,69</sup>. Existem vários mecanismos que podem explicar os problemas respiratórios na DP. Alguns deles, por estarem em uma relação direta com a doença, vêm sendo categorizados como sintomas da DP. Outros, mais envolvidos a complicações decorrentes da doença, tendem a ser classificados como efeitos indiretos de DP, ao invés de sintomas diretamente vinculados à doença.

Perturbações na força muscular, deglutição, reflexo de tosse, rigidez e fadiga da musculatura laríngea e tireo-aritenóide justificam a inclusão de disfunção pulmonar como um sintoma, uma vez que estes estão diretamente afetados pela DP. Problemas relacionados aos músculos expiratórios e inspiratórios, por exemplo, podem levar a desordens de ordem obstrutiva e restritiva<sup>10</sup>; alterações nesta musculatura têm sido hipotetizadas de estar relacionadas a uma menor ativação da unidade motora na DP<sup>70</sup>. Reflexos de tosse voluntária são mecanismos importantes de proteção das vias aéreas durante a deglutição e pacientes com DP apresentam sensibilidade prejudicada sobre o reflexo da tosse, fazendo com que os pacientes acometidos estejam particularmente vulneráveis à aspiração silenciosa<sup>71</sup>. Problemas relativos à musculatura da laringe e da região tireo-aritenóide podem estar relacionados com uma imperfeição na saída de estímulos do globo pálido para o córtex

motor suplementar, causando obstrução das vias aéreas superiores<sup>72</sup>. Apesar de estes déficits serem mais comuns em estágios avançados, eles já foram reportados no início da DP<sup>9,73</sup>. Na presente dissertação, nós não analisamos como está o funcionamento destas estruturas nos pacientes, mas os valores pulmonares normais indicam que a disfunção respiratória não é um problema para o sujeito quando o declínio físico ainda não se encontra incapacitante.

O declínio físico na DP se inicia nos estágios iniciais da doença, uma vez que o curso natural do DP é caracterizado como um declínio progressivo e permanente<sup>74</sup>. No entanto, são nas fases mais avançadas que a mobilidade é mais afetada, sendo que a mesma predispõe muitos idosos à situação de completa dependência. Os participantes acamados se tornam mais comuns nestas fases<sup>11</sup>.

Como a disfunção pulmonar é mais comum em estágios avançados da doença, nós levantamos a hipótese de que estes problemas podem estar mais atrelados à falta de mobilidade com suas complicações advindas de tal, ao invés das alterações pulmonares constituírem um efeito direto da DP. Um estudo similar que analisou a função respiratória em pacientes com DP evidenciou uma diminuição da relação VEF/CVF, caracterizando uma obstrução das vias aéreas, associado a uma diminuição de VEF1 quando comparado a sujeitos controles<sup>37</sup>, em outro estudo realizado com 78 pacientes com DP observou durante a espirometria que não houve diferença estatística entre os grupos (DP e controle), independentemente dos anos de evolução da doença<sup>75</sup>.

Os resultados apresentados na Tabela 2 corroboram nossa hipótese inicial ao demonstrar que tanto as propriedades elásticas do pulmão (X a 5) quanto a sua resistência (R5 e R20) são normais em pacientes que se encontram no estágio inicial da doença.

Apesar das semelhanças constatadas entre os grupos para todas as medidas investigadas pelo espirômetro, é possível se argumentar que os dois casos de obstrução e restrição (ainda que provenientes de alterações discretas) constatadas no grupo DP podem ser um indicativo do início da disfunção pulmonar - mesmo na ausência de incapacidade motora grave. De fato, essa é uma possibilidade razoável já que nosso estudo, apresentando um delineamento transversal, tem limitações para assumir conclusões de causa e

efeito. No entanto, é preciso considerar que existem outros fatores que podem ser responsáveis por afetar a função pulmonar destes indivíduos, tais como alterações provenientes da idade e estilo de vida. Como o teste qui-quadrado não demonstrou diferença significativa entre grupos em relação aos relatórios pulmonares, assumimos que a DP não consiste o fator mais preponderante nesta variável. Mesmo assim, a confirmação desta observação requer mais estudos longitudinais.

Os efeitos da concentração de levodopa no organismo sobre a função pulmonar têm sido debatidos há anos. Alguns estudos descreveram um efeito adverso dopaminérgico, enquanto outros descreveram como uma sobrecarga temporária de sinais na fase “off”<sup>8</sup>. Estudos recentes mostram que os parâmetros pulmonares foram significativamente melhores após a administração de levodopa<sup>37,76</sup>. Assim, devido a influência que a medicação exerce na função respiratória dos sujeitos, optamos por avaliar os pacientes com DP nos estados “off” e “on”, isolando possíveis vieses causados pela administração da mesma.

Mesmo com isso, em nossa amostra, os resultados não demonstraram qualquer efeito significativo da medicação sobre a função pulmonar dos sujeitos, indo de encontro ao proposto por Obenour et al.<sup>77</sup> que também não encontraram diferença nos parâmetros respiratórios depois da ingestão da levodopa. No estudo daqueles autores foram abordados 26 pacientes com DP que se encontravam na faixa entre 50 e 75 anos, com características muito próximas aos sujeitos incluídos no nosso estudo.

Mesmo já tendo sido publicado estudos que corroboram os nossos achados, a ausência do efeito da levodopa sobre os parâmetros pulmonares deve ser analisada com cautela<sup>73,78</sup>. Em nosso estudo, como os resultados indicam que não há disfunção pulmonar na fase inicial da DP, é bem provável que a falta de interferência da DDEL se dê devido ao perfil de nossos pacientes, que apresentam padrões pulmonares próximos à normalidade. Assim, os nossos resultados não contradizem estudos prévios que vislumbram efeitos causados pela medicação anti-parkinsoniana na função pulmonar, mas, de fato, mostram que, em indivíduos sem disfunção pulmonar, o efeito da DDEL sobre o sistema respiratório não é substancial.

Embora não seja significativa, a IOS mostrou um volume pulmonar total menor em indivíduos com DP durante a medicação “off”, quando comparado ao grupo controle. Possíveis explicações que justifiquem tal achado envolvem um baixo nível de exercício e uma rigidez axial, ambos frequentemente vistos na DP<sup>78,79</sup>. Como estes fatores poderiam influenciar negativamente os resultados, optamos por incluir apenas os indivíduos que realizam atividades de até 3METS (Equivalentes Metabólico da Tarefa), limite este que inclui apenas atividades de baixa intensidade<sup>80</sup>. Sobre a rigidez da caixa torácica, realizamos a avaliação cirtométrica em todos os participantes. A semelhança estatística observada entre grupos nos dá apoio para afirmar que este fator não exerceu qualquer influência sobre os resultados.

### Limitações

Ainda que acreditamos que a nossa pesquisa apresenta méritos e originalidade, as suas limitações não devem ser negligenciadas. A primeira limitação que deve ser levada em consideração é o fato de nossa pesquisa envolver um estudo de delineamento transversal, dificultando análises do tipo causa e efeito. Estudos longitudinais objetivando acompanhar parâmetros pulmonares ao longo do tempo são importantes para melhor entendermos os mecanismos de atuação do Sistema Nervoso Central de pacientes com DP sobre a função pulmonar.

A segunda limitação que identificamos refere-se ao pequeno tamanho amostral, composto por 20 indivíduos com DP. Sobre isso, deve-se salientar que o recrutamento de sujeitos nos estágios iniciais da DP é complicado por duas razões: 1º) alguns pacientes podem ainda não saber que estão com DP, pelos sintomas estarem ainda muito sutis; e 2º) alguns pacientes podem estar em “luto” diante do diagnóstico recente, não desejando participar do estudo. Em situações de sofrimento, é comum o indivíduo ficar restrito a sua casa, não querer contatos sociais, e não ter interesse em contribuir com pesquisas.

Por fim devemos considerar limitações referentes à discrepância de homens e mulheres em cada grupo. Ainda que tivéssemos tentado manter características antropométricas similares em ambos os grupos, não conseguimos controlar os grupos para as variáveis e gênero. Isso se deu devido ao maior aceite de mulheres em participar como grupo controle em

relação aos homens. Mesmo reconhecendo tal limitação, reforçamos que os escores de IOS e espirometria são semelhantes entre gêneros dos dois grupos, confirmando o achado que os valores pulmonares estão preservados no estágio inicial da doença.

## **8. CONCLUSÃO**

Este estudo mostrou que participantes com DP em estágio inicial apresentam parâmetros pulmonares semelhantes ao grupo controle, indicando que os problemas pulmonares podem estar relacionados ao declínio físico ao invés de ser um sintoma da própria doença. A ausência de efeito do medicamento na função pulmonar pode ser devido aos parâmetros normais encontrados no grupo DP.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thannickal VJ, Murthy M, Balch WE, Chandel NS, Meiners S, Eickelberg O, et al. Blue journal conference. Aging and susceptibility to lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):261-9.
2. MacNee W, Rabinovich RA, Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1332-52.
3. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, et al. The diabetic lung--a new target organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23-35.
4. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberaigner W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disor*. 2015;30(2):266-9.
5. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S, Imafuku I. Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):149-52.
6. Seccome LM, Giddings HL, Rogers PG, Corbett AJ, Hayes MW, Peters MJ, et al. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease—Further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;179(2):300-4.
7. Huber JE, Darling M. Effect of Parkinson's disease on the production of structured and unstructured speaking tasks: Respiratory physiologic and linguistic considerations. *J Speech Lang Hear Res*. 2011;54(1):33-46.
8. Wang Y, Shao W-b, Gao L, Lu J, Gu H, Sun L-h, et al. Abnormal Pulmonary Function and Respiratory Muscle Strength Findings in Chinese Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy—Comparison with Normal Elderly. *PloS one*. 2014;9(12):e116123.
9. Mehanna R, Jankovic J. Respiratory problems in neurologic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(10):628-38.
10. Sanches VS, Santos FM, Fernandes JM, Santos ML, Müller PT, Christoforetti G. Neurodegenerative disorders increase decline in respiratory muscle strength in older adults. *Respir Care*. 2014;59(12):1838-45.
11. Walker RW. Palliative care and end-of-life planning in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120(4):635-8.
12. Femia EE, Zarit SH, Johansson B. Predicting change in activities of daily living: A longitudinal study of the oldest old in Sweden. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1997;52(6):P294-P302.
13. Locke E, Thielke S, Diehr P, Wilsdon AG, Graham Barr R, Hansel N, et al. Effects of respiratory and non-respiratory factors on disability among

- older adults with airway obstruction: the Cardiovascular Health Study. *J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;10(5):588-96.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia- SBGG. In: I consenso Brasileiro de Nutrição e Disfagia em Idosos. Brasília, 2010.
  15. Mantovani EP. O processo de envelhecimento e sua relação com a nutrição e atividade física. In: Boccaletto EMA, Vilarta R. Diagnóstico da alimentação saudável e atividade física em escolas municipais de Vinhedo. Campinas: Ipês Editorial, 2007, v.1, p. 165-72.
  16. Cardoso AF. Particularidades dos idosos: uma revisão sobre a fisiologia do envelhecimento. *Rev Digit Buenos Aires.* 2009;13:130.
  17. Peixinho A, Azevedo A, Simões R. Alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson. *Psilogos: Rev Serv Psiqu Hosp Fernando Fonseca.* 2006:12-30.
  18. Perracini M, Fló C. organizador. Funcionalidade e envelhecimento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
  19. O' Sullivan SB, Schimitz TJ. Doença de Parkinson. *Fisioterapia: avaliação e tratamento.* São Paulo: Manole; 2004. p. 747-73.
  20. Carvalho Filho ET. Fisiologia do envelhecimento. In: Papaleo Neto M. Tratado de gerontologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p.105-20.
  21. Davim RMB, Torres GdV, Dantas SMM, Lima VMd. Estudo com idosos de instituições asilares no município de Natal/RN: características socioeconômicas e de saúde. *Rev LatinoAm Enferm.* 2004;12(3):518-24
  22. Matsudo SM, Matsudo VKR, Barros Neto TL. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. *Rev Bras Ciên Mov.* 2000;8(4):21-32.
  23. Scorza FA, Henriques LD, Albuquerque MD. Doença de Parkinson: tratamento medicamentoso e seu impacto na reabilitação de seus portadores. *Mundo Saúde.* 2001;25(4):365-70.
  24. Pereira D, Garrett C. Factores de risco da doença de Parkinson: um estudo epidemiológico. *Rev Exem.* 2010;23(1):15-24.
  25. Rebelatto J, Calvo J, Orejuela J, Portillo J. Influência de um programa de atividade física de longa duração sobre a força muscular manual e a flexibilidade corporal de mulheres idosas. *Braz J Phys Ther.* 2006;10:127-32.
  26. Souza CFM, Almeida HCP, Sousa J, Costa P, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc.* 2011;19(4):718-23.
  27. Teive HAG. Etiopatogenia da doença de Parkinson. *Rev Neurocienc.* 2005; 13: 201-14.
  28. Pieruccini-Faria F, Menuchi M, Vitória R, Gobbi L, Stella F, Gobbi S. Parâmetros cinemáticos da marcha com obstáculos em idosos com Doença de Parkinson, com e sem efeito da levodopa: um estudo piloto. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10(2):233-9.
  29. Teive HAG. Doença de Parkinson: estratégias atuais de tratamento. 2ª ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 17-35.
  30. Lana R, Álvares L, Nasciutti-Prudente C, Goulart F, Teixeira-Salmela L, Cardoso F. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com doença de Parkinson através do PDQ-39. *Rev Bras Fisioter.* 2007;11(5):397-402.

31. Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. Neuropsicologia hoje. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p.349-70.
32. Parreira VF, Guedes LU, Quintão DG, Silveira EP, Tomich GM, Sampaio RF, et al. Padrão respiratório em pacientes portadores da doença de Parkinson e em idosos assintomáticos. *Acta fisiátrica*. 2003;10(2):61-6.
33. Bennett JC, Plum F. Cecil tratado de medicina interna. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2, 1997.
34. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurol*. 1967;17(5):427-42.
35. Prado RAd, Egydio PRM, Teixeira ALC, Izzo P, Langa C. A influência dos exercícios resistidos no equilíbrio, mobilidade funcional e na qualidade de vida de idosos. *O mundo da Saúde*. 2010;34(2):183-91.
36. Canning CG, Alison JA, Allen NE, Groeller H. Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(2):199-207.
37. Bonjorni LA, Jamami M, Di Lorenzo VAP, Pessoa BV. Influência da doença de Parkinson em capacidade física, função pulmonar e índice de massa magra corporal. *Fis Mov*. 2012;25(4).
38. Lalley PM. The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. *Respir Phys Neurobiol*. 2013;187(3):199-210.
39. Faria CN. Alterações anatômicas e fisiológicas do envelhecimento. Grandes síndromes geriátricas [internet] [acesso maio de 2012]. Disponível em: [http://www.ciape.org.br/matdidatico/anacristina/alteracoes\\_anatomicas.rtf](http://www.ciape.org.br/matdidatico/anacristina/alteracoes_anatomicas.rtf)
40. Alves LA, Coelho AC, Brunetto AF. Fisioterapia respiratória na doença de Parkinson idiopática: relato de caso. *Fis Pesq*. 2005;12(3):46-9.
41. Bogaard J, Hovestadt A, Meerwaldt J, vd Meché F, Stigt J. Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(3):610-4.
42. Pereira J, Cardoso S. Distúrbio respiratório na doença de Parkinson. *Rev Fis Bras*. 2000;1(1):23-6.
43. Sathyaprabha T, Kapavarapu P, Pal P, Thennarasu K, Raju T. Pulmonary functions in Parkinson's disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(4):251.
44. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(7):434-7.
45. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23(5):631-40.
46. Picon PD, Beltrame A. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Brasília DF. 2002.
47. Rodrigues M, Campos LC. Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson. *Rev Analytica*. 2006;23:44-51.
48. Galante MJG. Perfil fármaco-terapêutico do doente de Parkinson da consulta de neurologia do hospital Pêro de Covilhã [dissertação] [Mestrado em Ciências Farmacêutica]. [Covilhã (PT)]: Universidade da Beira Interior; 2011.
49. Ferraz HB. Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da doença de Parkinson. *Rev Neurocienc*. 2004; 12(4): 192-94.

50. Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: William & Wilkins 1998; 191-220.
51. Rang HP et al. Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
52. Ferraz HB, Borges V. Doença de parkinson. Rev Bras Med. 2002;59(4):207-19.
53. Calne D, Snow B, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. Ann Neurol. 1992;32(S1):S125-S7.
54. Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, Pruitt L, Conway TL, Cain KL, et al. Objective light-intensity physical activity associations with rated health in older adults. Am J Epidemiol. 2010;172(10):1155-65.
55. Kakizaki F, Shibuya M, Yamazaki T, Yamada M, Suzuki H, Homma I. Preliminary report of the effects of respiratory muscle stretch gymnastics on chest wall mobility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil Prev. 1999;19(6):390-1.
56. Oilaguibel JM, Alvarez MJ, Anda M, Gomez B, Garcia BE, Tabar AI, et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15(2):102-6.
57. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir Monograph. 2005;31:72.
58. Moreira MAF. A contribuição da oscilometria de impulso na obstrução de vias aéreas [Tese de doutorado Pneumologia]. [Porto Alegre (RS)]: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); 2005.
59. Valle ELT. Resistência das vias aéreas: técnica da oscilação forçada. J Bras Pneumol. 2002; 28(3): 151-54.
60. ATS- American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1): 111-7.
61. Ferreira JMR, Cardoso AP, Rodrigues F, Sá R. Provas de função pulmonar- controle de qualidade (2.ª parte). Rev Port Pneumol. 2002; 8(1): 33-63.
62. Pereira CAC, Jansen J, Barreto SM, Marinho J, Sulmonett N, Dias R. Espirometria. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
63. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397-406.
64. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(15):2649-53.
65. Goetz CG et al. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003; 18(7): 738-50.
66. Horta W. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG. Doença de Parkinson aspectos clínicos e cirúrgicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 83-96.
67. Martignoni E, Franchignoni F, Pasetti C, Ferriero G, Picco D. Psychometric properties of the unified Parkinson's disease rating scale and of the short Parkinson's evaluation scale. Neurol Sci. 2003;24(3):190-1.

68. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Mov Disord.* 1994;9(1):76-83.
69. Pal PK, Sathyaprabha TN, Tuhina P, Thennarasu K. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. *Mov Disord.* 2007;22(3):420-4.
70. Sabaté M, Rodríguez M, Méndez E, Enríques E, González I. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction increases disability in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(1):29-34.
71. Frazão M, Cabral E, Lima I, Resqueti V, Florêncio R, Aliverti A, et al. Assessment of the acute effects of different PEP levels on respiratory pattern and operational volumes in patients with Parkinson's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;198:42-7.
72. Monteiro L, Souza-Machado A, Pinho P, Sampaio M, Nóbrega AC, Melo A. Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: The silent threats. *J Neurol Sci.* 2014;339(1):149-52.
73. Guedes LU, Rodrigues JM, Fernandes AA, Cardoso FE, Parreira VF. Respiratory changes in Parkinson's disease may be unrelated to dopaminergic dysfunction. *Arq Neuro-psi.* 2012;70(11):847-51.
74. Zarzur AP, Campos Duprat A, Cataldo BO, Ciampi D, Fonoff E. Laryngeal electromyography as a diagnostic tool for Parkinson's disease. *Laryngoscope.* 2014;124(3):725-9.
75. Araujo JB, Souza MN, Silva AZ, Normando VMF, Pontes LS. Comparative study of respiratory function tests between healthy patients and carriers of idiopathic parkinson's disease. *Rev. para. med.* 23(4), out.-dez. 2009.
76. Monteiro L, Souza-Machado A, Valderramas S, Melo A. The effect of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2012;34(5):1049-55.
77. Obenour WH, Stevens PM, Cohen AA, McCutchen JJ. The Causes of Abnormal Pulmonary Function in Parkinson's Disease 1, 2. *Am Rev Respir Dis.* 1972;105(3):382-7.
78. Cavanaugh JT, Ellis TD, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Dibble LE. Toward Understanding Ambulatory Activity Decline in Parkinson Disease. *Phys Ther.* 2015;95(8):1142-50.
79. Benka Wallen M, Franzen E, Nero H, Hagstromer M. Levels and Patterns of Physical Activity and Sedentary Behavior in Elderly People With Mild to Moderate Parkinson Disease. *Phys Ther.* 2015;95(8):1135-41.
80. Wright W, Gurfinkel V, Nutt J, Horak F, Cordo P. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: direct measurements of trunk and hip torque. *Exp Neurol.* 2007;208(1):38-46.

**ANEXOS E APENDICES**

**ANEXO 1: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da função respiratória em idosos com doença de Parkinson

**Pesquisador:** Gustavo Christofoletti

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 22355613.0.0000.0021

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 438.277

**Data da Relatoria:** 28/10/2013

### Apresentação do Projeto:

Hipótese - As hipóteses levantadas por este projeto de pesquisa são:

- 1) A doença de Parkinson, apesar de ser caracterizada por apresentar um comprometimento subcortical (substância negra mesencefálica), com manifestações iniciais e predominantes motoras, apresenta uma alteração nas funções respiratórias (verificadas pelos exames de Espirometria e Oscilometria de Impulso), quando comparados e idosos controles saudáveis;
- 2) Acreditamos não haver diferença entre os valores respiratórios, quando analisado os escores obtidos pelos pacientes na fase on e off.

Critério de Inclusão:

- 1) Pacientes diagnosticados com DP (segundo critérios estabelecidos pela CID-10), residentes na cidade de Campo Grande/MS, de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, que se encontram nos estágios 2, 3 ou 4 da Escala de Hoehn-Yar9, e estejam cadastrados no projeto de extensão coordenado pelo prof. Dr. Gustavo Christofoletti - proponente desta pesquisa;
- 2) Participantes de ambos os gêneros, com idade superior a 60 anos, residentes na cidade de Campo Grande/MS, acompanhantes dos pacientes com DP;
- 3) Anuência de todos os sujeitos em participar do presente estudo, com ciência obtida pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110

**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE

**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 438.277

**Critério de Exclusão:**

- 1) Sujeitos com afecções respiratórias prévias, como doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema pulmonar e neoplasias;
- 2) Participantes que sofreram cirurgia torácica há menos de 6 meses;
- 3) Idosos com declínio cognitivo.

**Metodologia Proposta:**

A presente pesquisa trata-se de estudo observacional, que será realizado na cidade de Campo Grande/MS, composta por dois grupos independentes: G1, composto por idosos diagnosticados com DP, e; G2, composto por idosos controles, e sem doença crônico-degenerativa.

**Público Alvo:** Farão parte desta pesquisa pacientes com DP, de ambos os gêneros, com idade superior a 60 anos, que fazem uso de medicação específica para a referida doença, e cadastrados no projeto de extensão "Promoção de tratamento fisioterapêutico gratuito a idosos com doença de Parkinson e demência do tipo Alzheimer", vinculado à Pró-Reitoria de Extensão, Cultura e Assuntos Estudantis da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (PREAE/UFMS), coordenado pelo proponente desta pesquisa, prof. Dr. Gustavo Christofoletti. Além disso, farão parte desta pesquisa idosos sem doenças crônico-degenerativas, composto pelos familiares cuidadores dos pacientes com DP, e que se encaixam nos critérios de inclusão e exclusão estipulados nesta pesquisa.

**Variáveis:** Oscilometria de Impulso; Espirometria; Variáveis antropométricas. Os sujeitos que contemplarem os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa serão submetidos à avaliação antropométrica, para posterior avaliação da Espirometria e da Oscilometria por Impulso, ambos no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (NHU/UFMS), coordenado pelo prof. Dr. Paulo de Tarso Müller. A avaliação dos participantes envolverá perguntas simples envolvendo características da DP restrito ao grupo G1, e de possíveis outras doenças, a ser respondido pelos grupos G1 e G2. Além disso, serão coletadas informações sobre os medicamentos administrados, sua dosagem e horário de ingestão da mesma. Variáveis antropométricas como peso, altura, índice de massa corpórea e perimetria torácica (este último com auxílio de uma fita métrica), também serão realizados em ambos os grupos. As atividades realizadas no Ambulatório de Pneumologia da UFMS serão assistidas pelo médico pneumologista prof. Dr. Paulo de Tarso Müller. As avaliações espirométricas e da oscilometria de impulso não envolvem qualquer riscos aos participantes, por consistir em uma atividade não-invasiva, onde

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS  
**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 438.277

será utilizado um bucal descartável para cada sujeito e será solicitado que este respire normalmente no aparelho durante 30 segundos. Quanto a dinâmica das avaliações, será solicitado que os sujeitos do grupo G1 realize duas avaliações: a primeira 30 minutos antes da ingestão do medicamento que o paciente normalmente ingere para DP (portanto no período da manhã, situação onde a ação do fármaco estará reduzida) e a segunda 30 minutos depois da ingestão da medicação (situação onde a ação do fármaco estará potencializada). Assim, será possível analisar as variáveis respiratórias na fase off e on da medicação, respectivamente. Cabe destacar que estaremos respeitando todo os preceitos éticos pois em nenhum momento será solicitado que o paciente fique sem ingerir o medicamento. Utilizaremos a prescrição do médico quanto à medicação, para avaliarmos os sujeitos antes e depois (sem interferir neste processo). Em relação aos sujeitos do grupo G2, será solicitado que este realize apenas uma avaliação nos aparelhos de análise, para comparar os resultados obtidos no G1. Em todos os sujeitos será verificado o melhor horários que os mesmos julguem para realização dos testes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Analisar as funções respiratórias dos pacientes com DP (verificadas por meio espirometria e da técnica de oscilometria de impulso), avaliadas nas fases on e off da medicação, em relação a idosos controles.

Objetivo Secundário:

- 1) Medir a impedância pulmonar em idosos com DP e em idosos controles, através da Oscilometria de Impulso;
- 2) Avaliar a Capacidade Vital (CV), Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1), VEF1/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF25%-75%) dos sujeitos;
- 3) Comparar os valores obtidos nas fases On e Off da medicação

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Como a avaliação representa uma técnica não-invasiva, onde o participante "respira normalmente" em um bucal, não há riscos previsíveis aos sujeitos. Além disso, em nenhum momento será solicitado que o participante com DP fique sem ingerir a medicação prescrita pelo médico.

Benefícios:

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS  
**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 438.277

Espera-se que, através deste projeto de pesquisa, sejam obtidos dados confiáveis a respeito de possíveis alterações pulmonares em idosos diagnosticados com DP, contribuindo para aumentar a literatura tão escassa desta área. Além disso, os resultados desta pesquisa podem fundamentar estratégias de intervenção fisioterapêutica, visando amenizar os declínios progressivos características da DP, buscando a melhora da qualidade de vida dos pacientes e familiares.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador apresenta:

- Folha de rosto assinada pela coordenadora do curso de fisioterapia;
- Autorização do Ambulatório de Pneumologia onde a pesquisa será realizada;
- Ficha de coleta de dados com questões epidemiológicas, frequência de atividade física, histórico de doenças e uso de medicamentos;
- TCLE adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE com todos os itens necessários, bem como com linguagem adequada.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CAMPO GRANDE, 28 de Outubro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Odair Pimentel Martins**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS  
**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br

## ANEXO 2: CARTA DE ANUÊNCIA DO COORDENADOR DO AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO NHU/UFMS



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



### ANEXO I

**Modelo de Carta de Anuência do Chefe do Serviço do NHU para  
realizar pesquisa em seres humanos:**

O Chefe do Serviço de Pneumologia /NHU,  
concorda com a realização da Pesquisa intitulada  
Avaliação da função respiratória em  
idosos com doença de Parkinson  
de responsabilidade do pesquisador  
Guilherme Christophetti  
A ser realizada no(a) Ambulatório de Pneumologia, no  
período de Janeiro a Agosto de 2014.

Por ser verdade, firmo o presente,

Disciplina de Pneumologia  
Prof. Paulo Müller  
CRM 2536 - RJ  
Chefe do Serviço de Pneumologia/NHU  
SIAPE

Grupo de inclusão (G1 ou G2):	Código do participante:
Data de nascimento:	Naturalidade:
Idade:	Estado civil:
Profissão:	Telefone:
Realiza alguma atividade física:	Se sim, qual?
Faz uso contínuo de algum medicamento?	Se sim, qual?
História da moléstia atual (a ser respondida por ambos os grupos) Você apresenta alguma doença atual? Qual?	
História da doença de Parkinson (restrito ao grupo G1) Fale como iniciou e como está a doença de Parkinson hoje, em relação às atividades do dia a dia.	
História de moléstia pregressa (a ser respondido por ambos os grupos) Quais doenças você já teve durante a sua vida?	
Você faz uso de algum medicamento hoje?	Se sim, qual?
Qual é a dosagem deste medicamento?	
Qual horário você toma os remédios?	
Você acredita sentir algum efeito colateral oriundo do medicamento?	Se sim, qual?

**Exame Físico:**

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Perimetria torácica: \_\_\_\_\_

**Dados a serem coletados no Ambulatório de Pneumologia do NHU/UFMS**

**Espirometria:**

	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa
CV			
CVF			
VEF <sub>1</sub>			
VEF <sub>1</sub> /CVF			
FEF <sub>25% - 75%</sub>			

**Oscilometria de Impulso**

Impedância das vias áreas:

Resistência:

Reactância:

Estimado sr/sra. Meu nome é Gustavo Christofolletti, sou o pesquisador responsável pelo projeto “Avaliação da função respiratória em idosos com Doença de Parkinson”. Por meio dele queremos analisar a função respiratória de idosos com Doença de Parkinson e comparar os resultados obtidos nas fases *on* e *off* do medicamento levodopa e compará-los com os alcançados para idosos sem doenças crônico-degenerativas.

Para isso, precisaríamos que o(a) sr(a) realize três atividades específicas. São elas: 1º) realizaremos a verificação do peso, altura e IMC, em uma balança comum, bem como perimetria torácica, com auxílio de uma fita métrica; 2º) avaliaremos a capacidade pulmonar através de um exame chamado espirômetro, que, através de um bocal descartável e único para cada participante, analisaremos a quantidade de ar que entra e sai do seu pulmão e; 3º) avaliaremos a impedância respiratória, por meio de um aparelho chamado oscilômetro, que, através de um bocal descartável e único para cada participante, analisaremos a quantidade de ar que entra e sai do seu pulmão, sendo que os dois últimos serão realizados nas fases *on* e *off* da medicação.

Caso sinta a necessidade, é possível levar uma pessoa (familiar ou amigo próximo) como acompanhante, no momento da pesquisa. Garantimos que não há nenhum risco previsível aos participantes, por envolver testes simples e não-invasivos. Além disso, você não terá nenhum gasto financeiro, ao participar deste projeto.

Vale lembrar que com os resultados do estudo poderemos guiar um tratamento fisioterapêutico para pessoas com doença de Parkinson focado na habilidade respiratória (que representa um dos grandes problemas associados ao envelhecimento humano). Mesmo assim, é importante dizer que a sua participação no projeto é totalmente optativa, sendo que a não participação não trará nenhum prejuízo. Caso aceite participar, deixo bem claro que o(a) sr(a) poderá desistir em qualquer momento, também sem prejuízo algum.

Os dados desta pesquisa servirão única e exclusivamente para fins científicos. Em nenhum momento será publicado o nome das pessoas que participaram desta pesquisa, garantindo total privacidade e confidencialidade. Sua contribuição é extremamente importante! Para maiores informações (antes, durante ou após a pesquisa), deixarei uma cópia desse documento, contendo meu telefone e endereço para contato, além dos dados do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, que aprovou a realização deste estudo. Estou à disposição para tirar qualquer dúvida.

Muito obrigado pela atenção!

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

#### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título: Avaliação da função respiratória em idosos com doença de parkinson.

Pesquisador responsável: Gustavo Christofolletti.

Cargo/Função: Professor da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e tutor do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da UFMS.

Local de realização do projeto: Unidade XII do curso de Fisioterapia da UFMS

Endereço e telefone para contato: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Avenida Costa e Silva s/n, Bairro Cidade Universitária – Campo Grande/MS.

Fone: (67) 3345-7837 ou (67) 9638-5040.

Endereço e telefone do Comitê de Ética da UFMS: Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul . Avenida Costa e Silva s/n, Bairro Cidade Universitária – Campo Grande/MS.

Fone: (67) 3345-7187.

### **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do sujeito da pesquisa:..... Sexo:.....Data nasc.:....

Endereço:.....  
.....Telefone para contato:.....

Eu \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo. Fui devidamente informado e esclarecido sobre esta pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer movimento, sem que isto leva a qualquer penalidade.

Campo Grande, ..... de ..... de .....

\_\_\_\_\_  
Nome do participante pesquisador

\_\_\_\_\_  
Nome e registro profissional do

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

### **APÊNDICE 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ESPECÍFICO A IDOSOS DO GRUPO CONTROLE**

Estimado sr/sra. Meu nome é Gustavo Christofolletti, sou o pesquisador responsável pelo projeto “Avaliação da função respiratória em idosos com Doença de Parkinson”. Por meio dele queremos analisar a função respiratória de idosos com Doença de Parkinson e comparar os resultados obtidos nas fases *on* e *off* do medicamento levodopa e compará-los com os alcançados para idosos sem doenças crônico-degenerativas.

Para isso, precisaríamos que o(a) sr(a) realize três atividades específicas. São elas: 1º) realizaremos a verificação do peso, altura e IMC, em uma balança comum, bem como perimetria torácica, com auxílio de uma fita métrica; 2º) avaliaremos a capacidade pulmonar através de um exame chamado espirômetro, que, através de um bocal descartável e único para cada participante, analisaremos a quantidade de ar que entra e sai do seu pulmão e; 3º) avaliaremos a impedância respiratória, por meio de um aparelho chamado oscilômetro, que, através de um bocal descartável e único para cada participante, analisaremos a quantidade de ar que entra e sai do seu pulmão.

Caso sinta a necessidade, é possível levar uma pessoa (familiar ou amigo próximo) como acompanhante, no momento da pesquisa. Garantimos que não há nenhum risco previsível aos participantes, por envolver testes simples e não-invasivos. Além disso, você não terá nenhum gasto financeiro, ao participar deste projeto.

Vale lembrar que com os resultados do estudo poderemos guiar um tratamento fisioterapêutico para pessoas com doença de Parkinson focado na habilidade respiratória (que representa um dos grandes problemas associados ao envelhecimento humano). Mesmo assim, é importante dizer que a sua participação no projeto é totalmente optativa, sendo que a não participação não trará nenhum prejuízo. Caso aceite participar, deixo bem claro que o(a) sr(a) poderá desistir em qualquer momento, também sem prejuízo algum.

Os dados desta pesquisa servirão única e exclusivamente para fins científicos. Em nenhum momento será publicado o nome das pessoas que participaram desta pesquisa, garantindo total privacidade e confidencialidade. Sua contribuição é extremamente importante! Para maiores informações (antes, durante ou após a pesquisa), deixarei uma cópia desse documento, contendo meu telefone e endereço para contato, além dos dados do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, que aprovou a realização deste estudo. Estou à disposição para tirar qualquer dúvida.

Muito obrigado pela atenção!

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do pesquisador responsável

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título: Avaliação da função respiratória em idosos com doença de parkinson.

Pesquisador responsável: Gustavo Christofolletti.

Cargo/Função: Professor da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e tutor do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da UFMS.

Local de realização do projeto: Unidade XII do curso de Fisioterapia da UFMS

Endereço e telefone para contato: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Avenida Costa e Silva s/n, Bairro Cidade Universitária – Campo Grande/MS.

Fone: (67) 3345-7837 ou (67) 9638-5040.

Endereço e telefone do Comitê de Ética da UFMS: Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul . Avenida Costa e Silva s/n, Bairro Cidade Universitária – Campo Grande/MS.

Fone: (67) 3345-7187.

### **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do sujeito da pesquisa:..... Sexo:.....Data nasc.:.....

Endereço:.....  
.....Telefone para contato:.....

Eu \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo. Fui devidamente informado e esclarecido sobre esta pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer movimento, sem que isto leva a qualquer penalidade.

Campo Grande, ..... de ..... de .....

\_\_\_\_\_

Nome do participante  
do pesquisador

Nome e registro profissional

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_