UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a
função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson

Hélcio Kanegusuku

São Paulo
2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a
função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson

Hélcio Kanegusuku

São Paulo
2016

HÉLCIO KANEGUSUKU

Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz.

São Paulo

2016

Kanegusuku, Hécio

Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson / Hécio Kanegusuku. – São Paulo : [s.n.], 2016.
113p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

1. Fisiologia do exercício 2. Frequência cardíaca 3. Força muscular 4. Treinamento de força 5. Doença de Parkinson I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: KANEGUSUKU, Hécio

Título: Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson.

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data:___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____ Julgamento:_____

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir completar mais essa etapa em minha vida.

Aos meus pais, Dirce e Ilson (*in memoriam*), pelo amor incondicional e incentivo ao longo de todo este processo. Aos meus irmãos, Márcio e Gerson e suas respectivas companheiras, Marie e Denise, pelo total apoio. Muito Obrigado!

Aos meus padrinhos, Celestino e Edna, e aos demais familiares pelo carinho e apoio.

À minha orientadora Cláudia Forjaz pela oportunidade, pelos ensinamentos e pelo constante incentivo, além da confiança depositada em min.

Aos professores, Carlos Ugrinowitsch, Marco Túlio de Mello e Maria Elisa Pimentel Piemonte, pelo apoio científico durante a realização deste projeto.

Aos professores, Edilamar Menezes de Oliveira, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, Paulo Ramires, Patrícia Chakur Brum e Taís Tinucci, que de alguma forma contribuíram com a minha formação.

A todos do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora, Aluísio, Bruno, João, Júlio, Leandro, Marcel, Patrícia, Rafael Fecho, Rafael Rezende, Teresa e tantos outros que já se foram, Allan, Andréia, Camila, Crivaldo, Dinoélia, Fábio, Fernando, Gabriel, Júlia, Luiz, Marília, Paula, Raphael, Ricardo, Tatiane e Victor, que me acolheram de braços abertos e, com toda a certeza, tiveram grande relevância durante toda esta etapa da minha vida. E, em especial, a Carla, o Luiz Riani, o Natan, o Roberto e o Tiago, pela imensa colaboração durante as realizações das coletas e discussões científicas deste projeto.

Aos voluntários que participaram desse estudo, pois sem eles o término deste projeto seria impossível.

À Prof^a. Alice Nieuwboer, que possibilitou a realização do estágio sanduíche no exterior em seu laboratório, e que durante este período foi extremamente atenciosa. Aos demais membros do “The Research Group for Neuromotor Rehabilitation”, por terem me recebido de braços abertos e, também, pelas constantes trocas de experiências.

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, Ilza, Lúcia, Márcio, Maria, Mariana, entre outros, pelo suporte e pela paciência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES, processo 99999.010276/2014-09) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pela bolsa de estudos no Brasil, pelo CNPQ (processo 142017/2012-4) pela bolsa de estudos no exterior e pela CAPES (PROEX) pelo suporte financeiro para a participação de um congresso no exterior.

A todos os amigos, aos quais não citarei os nomes, pois poderia cometer a injustiça de esquecer alguém, os meus sinceros agradecimentos por estarem presentes nos momentos bons e difíceis da minha vida.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desta tese, meus sinceros agradecimentos.

MUITO OBRIGADO!

RESUMO

KANEGUSUKU, H. **Efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular em indivíduos com doença de Parkinson.** 2016. 113 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo. 2016.

A doença de Parkinson (DP) caracteriza-se por alterações deletérias no controle motor e, comumente, também produz prejuízos na regulação autonômica e função cardiovascular. O treinamento resistido traz benefícios motores para estes indivíduos, mas seus efeitos autonômicos e cardiovasculares ainda são desconhecidos. Assim, esta tese avaliou os efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular de indivíduos com DP, comparando-os a indivíduos sem DP. Para tanto, 17 indivíduos sem DP (SDP, 67 ± 10 anos) e 27 com DP (65 ± 8 anos, estágios II-III da escala de Hoehn e Yahr modificado, estado “on” da medicação) foram estudados. Os indivíduos sem DP foram avaliados uma única vez e os com DP foram divididos aleatoriamente em dois grupos, grupo controle (DPCO: $n=12$) e treinamento resistido (DPTR: $n=15$ – 2 sessões/semana, 5 exercícios, 2-4 séries, 12-6 RM), e foram avaliados no início e no final das 12 semanas do estudo. No início do estudo, os indivíduos com DP apresentaram menor modulação parassimpática e maior modulação simpática e balanço simpatovagal cardíacos em repouso, além de pior resposta cardiovascular ao teste de se levantar e à manobra de Valsalva que os indivíduos sem DP. Ademais, apresentaram maior pressão arterial na posição deitada, maior débito cardíaco e menor resistência vascular periférica na posição sentada, menor descenso noturno da pressão arterial sistólica, maior frequência cardíaca de 24 horas e sono, e respostas cardiovasculares atenuadas ao exercício máximo. O treinamento resistido, no grupo DPTR, aumentou a força dinâmica máxima (88 ± 23 vs. 108 ± 27 kg, $P \leq 0,05$) e diminuiu a modulação simpática cardíaca (banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca - deitado: 61 ± 17 vs. 47 ± 20 un; sentado: 60 ± 11 vs. 46 ± 15 un, $P \leq 0,05$) e a queda da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar (-14 ± 11 vs. -6 ± 10 mmHg, $P \leq 0,05$), enquanto que nenhuma alteração foi observada no grupo DPCO. Nos demais parâmetros avaliados, não houve nenhum efeito do treinamento nos indivíduos com DP. Após as 12 semanas de estudo, o grupo DPTR apresentou modulação simpática cardíaca de repouso e resposta da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar semelhantes aos indivíduos SDP e menores que o grupo DPCO (banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca - deitado: 47 ± 20 e 45 ± 9 vs. 63 ± 10 un e sentado: 46 ± 15 e 49 ± 10 vs. 61 ± 13 un; redução da pressão arterial sistólica - 6 ± 10 e -1 ± 10 vs. -11 ± 9 mmHg, respectivamente, $P \leq 0,05$). Em conclusão, em indivíduos com DP, o treinamento resistido diminuiu a modulação autonômica simpática cardíaca em repouso e a redução da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar, igualando estas respostas às de indivíduos sem DP.

Palavras-chave: Parkinsonismo; treinamento de força; sistema nervoso autonômico; frequência cardíaca; pressão arterial.

ABSTRACT

KANEGUSUKU, H. **Effects of resistance training on cardiovascular autonomic regulation and function in subjects with Parkinson`s disease.** 2016. 113 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo. 2016.

Parkinson`s disease (PD) is characterized by deleterious alterations in motor control, and it usually also presents with impairments on cardiovascular autonomic regulation and function. Resistance training promotes motor benefits in individuals with PD, but its autonomic and cardiovascular effects are still unknown. Thus, this thesis evaluated the effects of resistance training on cardiovascular autonomic regulation and function in subjects with PD, comparing them with subjects without PD. Seventeen subjects without PD (WPD, 67±10 years) and 27 with PD (65±8 years, stages II-III of modified Hoehn & Yahr scale, “on” state of medication) were studied. The subjects without PD were evaluated only once, while the subjects with PD were randomly divided into two groups, control (PDCO: n=12) and resistance training (PDRT: n=15 – 2 sessions/week, 5 exercises, 12-6 RM), and were evaluated at the beginning and after 12 weeks of study. At the beginning of the study, the subjects with PD presented, at rest, lower cardiac parasympathetic modulation and higher cardiac sympathetic modulation and sympathovagal balance as well as worse cardiovascular response to standing test and Valsalva Manoeuvre than individuals without PD. In addition, they had higher supine blood pressure, higher seated cardiac output, lower seated peripheral vascular resistance, lower nocturnal systolic blood pressure fall, higher 24 hours and nighttime heart rate and blunted cardiovascular responses to maximal exercise. Resistance training in the PDRT group increased maximal dynamic strength (88±23 vs. 108±27 kg, $P \leq 0.05$), decreased cardiac sympathetic modulation (low component of heart rate variability - supine: 61 ± 17 vs. 47 ± 20 nu and seated: 60 ± 11 vs. 46 ± 15 nu, $p < 0.05$) and systolic blood pressure decrease to standing test (-14±11 vs. -6±10 mmHg, $P \leq 0.05$), while no changes were observed in PDCO group. In the other parameters, there was no effect of training in the subjects with PD. After 12 weeks of the study, the PDRT group presented rest cardiac sympathetic modulation and systolic blood pressure response to standing test similar to WPD and lower than PDCO (low component of heart rate variability - supine: 47±20 and 45±9 vs. 63±10 nu and seated: 46±15 and 49±10 vs. 61±13 nu; systolic blood pressure reduction - -6±10 and -1±10 vs. -11±9 mmHg, respectively, $P < 0.05$). In conclusion, in individuals with PD, resistance training decreased rest cardiac sympathetic autonomic modulation and systolic blood pressure decrease to standing test, matching these responses to the ones observed in subjects without PD.

Keywords: Parkinsonism; strength training; autonomic nervous system; heart rate; blood pressure.

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Núcleos da Base	8
FIGURA 2 - Funcionamento normal da circuitaria dos Núcleos da Base	10
FIGURA 3 - Funcionamento da circuitaria dos Núcleos da Base na doença de Parkinson	11
FIGURA 4 - Parte III (Exame Motor) da Unified Parkinson`s Disease Rating Scale	15
FIGURA 5 - Controle autonômico cardiovascular	17
FIGURA 6 - Protocolo experimental	33
FIGURA 7 - Fluxograma dos participantes	42

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - Progressão do treinamento resistido	40
TABELA 2 - Características dos indivíduos com doença de Parkinson obtidas na avaliação inicial e dos indivíduos sem doença de Parkinson	43
TABELA 3 - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como da sensibilidade barorreflexa medidos nas posições deitada e sentada na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson	45
TABELA 4 - Respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico obtidas na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson	47
TABELA 5 - Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas nas posições deitada e sentada na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson	48
TABELA 6 - Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson	49
TABELA 7 - Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson	50

TABELA 8 -	Respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo realizado na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson	51
TABELA 9 -	Força dinâmica máxima de membros inferiores medida na avaliação inicial e final do estudo nos indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	52
TABELA 10 -	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como da sensibilidade barorreflexa medidos na posição deitada e sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	53
TABELA 11 -	Respostas cardiovasculares aos testes autonômicos obtidas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	54
TABELA 12 -	Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas na posição deitada e sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	55
TABELA 13 -	Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	56

TABELA 14 -	Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	57
TABELA 15 -	Respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo obtida nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR)	59
TABELA 16 -	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial bem como da sensibilidade barorreflexa medidos na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	61
TABELA 17 -	Respostas cardiovasculares aos testes autonômicos medidas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	63
TABELA 18 -	Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas na posição deitada e sentada na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	64
TABELA 19 -	Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	65

TABELA 20 -	Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	66
TABELA 21 -	Comparação das respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespiométrico máximo obtidas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP)	67

LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 - Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a doença de Parkinson	13
QUADRO 2 - Escala de Hoehn e Yahr modificada	14

LISTA DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo	109
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	monofosfato de adenosina
ANCOVA	análise de covariância
ANOVA	análise de variância
AUS	auscultatório
BF	banda de baixa frequência
BVLc	bulbo ventro lateral caudal
BVLr	bulbo ventro lateral rostral
CaCO ₂	conteúdo arterial de dióxido de carbono
CINTA RESP	cinta respiratória
CO ₂	dióxido de carbono
CV	capacitância venosa
CvCO ₂	conteúdo venoso de dióxido de carbono
DA	dopamina
DC	débito cardíaco
DP	doença de Parkinson
DPCO	grupo doença de Parkinson Controle
DPTR	grupo doença de Parkinson e Treinamento Resistido
F	feminino
FC	frequência cardíaca
GABA	ácido gama-aminobutírico
GLU	glutamato
GPe	globo pálido externo
GPI	globo pálido interno
H & Y	Hoehn & Yahr
HF	banda de alta frequência
IMC	índice de massa corporal
LA	limiar anaeróbico
ln	logaritmo natural
M	masculino

MAO-B	enzima monoamina oxidase do tipo b
NA	núcleo ambíguo
NDMV	núcleo motor dorsal do vago
NEG	sequências negativas
NTS	núcleo do trato solitário
PA	pressão arterial
PAS	pressão arterial sistólica
PAM	pressão arterial média
PAD	pressão arterial diastólica
PCR	ponto de compensação respiratória
PetCO ₂	pressão expirada final de dióxido de carbono
PetO ₂	pressão expirada final de oxigênio
POS	sequências positivas
RESP	respiração
RM	repetição máxima
RV	retorno venoso
R-R	intervalo R-R
RVP	resistência vascular periférica
SDP	indivíduos sem doença de Parkinson
SNPc	substância negra pars compacta
SNPr	substância negra pars reticulada
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
VCO ₂	produção de oxigênio
VE	ventilação pulmonar
VE/VCO ₂	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂	consumo de oxigênio
VS	volume sistólico
VT	variância total

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	lii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE ANEXOS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Geral	5
2.2 Específicos	5
3 REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1 Doença de Parkinson	7
3.2 Medicamentos	19
3.3 Treinamento resistido	23
3.4 Sumário da revisão	27
4 METODOLOGIA	28
4.1 Amostra	28
4.2 Protocolo experimental	28
4.3 Exames preliminares	29
4.3.1 Diagnóstico da doença de Parkinson	29
4.3.2 Avaliação do estágio da doença de Parkinson	29
4.3.3 Avaliação motora da doença de Parkinson	29
4.3.4 Avaliação clínica	30
4.3.5 Diagnóstico de normotensão	30
4.3.6 Teste de força dinâmica máxima	31
4.4 Avaliações	31
4.4.1 Teste ergoespirométrico	32
4.4.2 Sessão experimental para avaliação cardiovascular em repouso e em resposta a testes autonômicos	32
4.4.3 Medidas	34

4.4.3.1	Pressão arterial auscultatória	34
4.4.3.2	Pressão arterial fotopletimográfica	34
4.4.3.3	Frequência cardíaca	35
4.4.3.4	Respiração	35
4.4.3.5	Débito cardíaco	35
4.4.3.6	Resistência vascular periférica e volume sistólico	36
4.4.3.7	Modulação autonômica do sistema cardiovascular	36
4.4.3.8	Avaliação do controle barorreflexo espontâneo	37
4.4.3.9	Testes autonômicos	38
4.4.3.9.1	Teste de Respiração profunda - resposta da frequência cardíaca	38
4.4.3.9.2	Teste de Levantar-se - resposta da frequência cardíaca	38
4.4.3.9.3	Teste de Levantar-se - resposta da pressão arterial	38
4.4.3.9.4	Manobra de Valsava - resposta da frequência cardíaca	39
4.4.3.10	Monitorização ambulatorial da pressão arterial	39
4.5	Intervenções	39
4.5.1	Treinamento resistido	39
4.5.2	Intervenção controle	40
4.6	Análise dos dados	40
4.7	Análise estatística	40
4.7.1	Comparação inicial dos indivíduos com e sem doença de Parkinson ..	41
4.7.2	Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com doença de Parkinson	41
4.7.3	Comparação entre os indivíduos com e sem doença de Parkinson no final do estudo	41
5	RESULTADOS	42
5.1	Comparação inicial dos indivíduos com e sem doença de Parkinson ..	42
5.1.1	Casuística	43
5.1.2	Modulação autonômica cardiovascular	44
5.1.3	Respostas aos testes autonômicos	46
5.1.4	Pressão arterial clínica	47
5.1.5	Determinantes hemodinâmicos da pressão arterial	48
5.1.6	Monitorização ambulatorial	49
5.1.7	Teste ergoespiométrico	50

5.2	Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com doença de Parkinson	52
5.2.1	Força muscular	52
5.2.2.	Modulação autonômica cardiovascular	52
5.2.3	Respostas aos testes autonômicos	54
5.2.4	Pressão arterial clínica	55
5.2.5	Determinantes hemodinâmicos da pressão arterial	56
5.2.6	Monitorização ambulatorial	57
5.2.7	Teste ergoespirométrico	58
5.3	Comparação dos indivíduos com doença de Parkinson na avaliação final e dos indivíduos sem doença de Parkinson	60
5.3.1	Modulação autonômica cardiovascular	60
5.3.2	Respostas aos testes autonômicos	62
5.3.3	Pressão arterial clínica	63
5.3.4	Determinantes hemodinâmicos da pressão arterial	64
5.3.5	Monitorização ambulatorial	65
5.3.6	Teste ergoespirométrico	67
6	DISCUSSÃO	69
6.1	Comparação dos indivíduos com e sem doença de Parkinson	69
6.2	Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com doença de Parkinson	79
6.3	Comparação dos indivíduos com doença de Parkinson e sem doença de Parkinson no final do estudo	87
6.4	Limitações do estudo	91
7	CONCLUSÃO	93
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
	ANEXOS	109

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta, principalmente, indivíduos idosos e cuja prevalência tem aumentado expressivamente nas últimas décadas (DE RIJK, LAUNER, BERGER, BRETELER, DARTIGUES, BALDERESCHI, FRATIGLIONI, LOBO, MARTINEZ-LAGE, TRENKWALDER & HOFMAN, 2000; BENITO-LEON, BERMEJO-PAREJA, RODRIGUEZ, MOLINAGABRIEL & MORALES, 2003; DE LAU, GIESBERGEN, DE RIJK, HOFMAN & BRETELER, 2004; DE LAU & BRETELER, 2006). A etiologia da DP ainda permanece desconhecida, embora presuma-se que a predisposição genética juntamente com a presença de fatores como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, envelhecimento, toxinas endógenas e insuficiência do sistema proteossoma-ubiquitina facilitem a morte dos neurônios da substância negra pars compacta, que produzem e secretam dopamina nos núcleos da base, caracterizando a DP (SCHAPIRA & JENNER, 2011; MHYRE, BOYD, HAMILL & MAGUIRE-ZEISS, 2012). Esses núcleos são responsáveis por controlar as transmissões nervosas advindas do córtex cerebral para o sistema muscular (HORNYKIEWICZ, 2008; SCHAPIRA & JENNER, 2011; EBRAHIMI-FAKHARI, WAHLSTER & MCLEAN, 2012; MHYRE et al., 2012). Dessa forma, quando ocorre a perda de, aproximadamente, 60 a 80% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta verificam-se modificações deletérias no sistema motor, culminando com o aparecimento de tremores em repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural, que são os sinais cardinais característicos da DP (KIRIK, ROSENBLAD & BJORKLUND, 1998; DEUMENS, BLOKLAND & PRICKAERTS, 2002; JANKOVIC, 2008).

A bradicinesia refere-se à lentidão da velocidade do movimento (BERARDELLI, ROTHWELL, THOMPSON & HALLERT, 2001; JANKOVIC, 2008), enquanto que a rigidez muscular caracteriza-se pela contração tônica da musculatura agonista e antagonista, resultando no aumento da resistência ao movimento passivo, o que afeta, principalmente, a amplitude do movimento (DELWAIDE, 2001; JANKOVIC, 2008). O tremor caracteriza-se por contrações musculares rítmicas involuntárias que, frequentemente, manifestam-se em repouso ou durante situações de estresse (JANKOVIC, 2008; HALLETT, 2012)

e a instabilidade postural, por sua vez, caracteriza-se pela atenuação dos reflexos posturais, comprometendo a capacidade de manter o equilíbrio nas atividades funcionais (JANKOVIC, 2008; MUSLIMOVIC, POST, SPEELMAN, SCHMAND & HAAN, 2008). Além dessas alterações, os indivíduos com DP também apresentam outras alterações nas capacidades motoras, como redução da força e potência musculares, o que prejudica ainda mais a aptidão física e a capacidade de executar as atividades da vida diária, diminuindo a qualidade de vida destes indivíduos (INKSTER, ENG, MACLINTYRE & STOESSL, 2003; STEWART, FERNANDEZ, OKUN, JACOBSON & HASS, 2008; ALLEN, CANNING, SHERRINGTON & FUNG, 2009; CANO-DE-LA-CUERDA, PEREZ-DE-HEREDIA, MIANGOLARRA-PAGE, MUNOZ-HELLIN & FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS, 2010; HARIZ & FORSGREN, 2011).

Os indivíduos com DP podem também apresentar alterações deletérias não motoras, como modificações no controle autonômico, causadas pela degeneração dos neurônios do núcleo dorsal motor do vago, dos neurônios do bulbo ventro lateral rostral, dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos e simpáticos e dos neurônios pós-ganglionares simpáticos (GAI, GEFFEN, DENORROY & BLESSING, 1993; GOLDSTEIN, LI & KOPIN, 2001; BRAAK, GHEBREMEDHIN, RUB, BRATZKE & TREDICI, 2004; ORIMO, UCHIHARA, NAKAMURA, MORI, KATITA, WAKABAYASHI & TAKAHASHI, 2008; JELLINGER, 2011). Como consequência, os indivíduos com DP podem apresentar alterações deletérias na modulação autonômica cardíaca e vasomotora e na sensibilidade barorreflexa (RODRIGUEZ, SABATE & TRONCOSO, 1996; HAAPANIEMI, PURSIINEN, KORPELAINEN, HUIKURI, SOTANIEMI & MYLLYLA, 2001; SZILI-TOROK, KALMAN, PAPRIKA, DIBO, ROZSA & RUDAS, 2001; BARBIC, PEREGO, CANESI, GIANNI, BIAGIOTTI, COSTANTINO, PEZZOLI, PORTA, MALLIANI & FURLAN, 2007; BUOB, WINTER, KINDERMANN, BECKER, MOLLER, OERTEL & BOHM, 2010; DELGADO, ESTANOL, RODRIGUEZ-VIOLANTE, MARTINEZ-MEMIJE, INFANTE-VAZQUEZ & BERTADO-RAMIREZ, 2014). Essas alterações compreendem tanto o centro de comando autonômico quanto as vias de projeções autonômicas aos órgãos-alvos, resultando comumente no aparecimento de sintomas como hipotensão ortostática, hipertensão na posição supina, redução da atenuação da pressão arterial durante o sono, entre outros

(SENARD, CHAMONTIN, RASCOL & MONTASTRUC, 1992; PLASCHKE, TRENKWALDER, DAHLHEIM, LECHNER & TRENKWALDER, 1998; GOLDSTEIN, PECHNIK, HOLMES, ELDADAH & SHARABI, 2003; SHARABI & GOLDSTEIN, 2011; SOMMER, ARAL-BECHER & JOST, 2011; VELSEBOER, DE HAAN, WIELING, GOLDSTEIN & BIE, 2011; STUEBNER, VICHAYANRAT, LOW, MATHIAS, ISENMANN & HAENSCH, 2013). Esse quadro de disautonomia cardiovascular é importante na DP, pois sua presença se associa a uma maior taxa de mortalidade (BEN-SHLOMO & MARMOT, 1995).

Nas últimas décadas, o treinamento resistido tem sido recomendado para indivíduos idosos devido aos seus benefícios musculoesqueléticos (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2001; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE & AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2007). Mais recentemente, esse tipo de treinamento passou a ser sugerido também no tratamento da DP com a finalidade de melhorar as funções motoras alteradas e tornar mais lenta a progressão da doença. Neste sentido, evidências científicas demonstraram atenuação dos sintomas motores, aumento na massa e força musculares e melhora na capacidade de execução das atividades da vida diária em indivíduos com a DP após um período de treinamento resistido (SCANDALIS, BOSAK, BERLINER, HELAMN & WELLS, 2001; DIBBLE, HALE, MARCUS, DROGE, GERBER & LASTAYO, 2006; FALVO, SCHILLING & EARHART, 2008; DIBBLE, HALE, MARCUS, GERBER & LASTAYO, 2009; CORCOS, ROBICHAUD, DAVID, LEURGANS, VAILLANCOURT, POON, RAFFERTY, KOHRT & COMELLA, 2013; SHULMAN, KATZEL, IVEY, SORKIN, FAVORS, ANDERSON, SMITH, REICH, WEINER & MACKO, 2013; KELLY, FORD, STANDAERT, WATTS, BICKEL, MOELLERING, TUGGLE, WILLIAMS, LIEB, WINDHAM & BAMMAN, 2014; CRUICKSHANK, REYES & ZIMAN, 2015).

Apesar dos possíveis benefícios do treinamento resistido sobre o sistema motor e a qualidade de vida dos indivíduos com DP, os efeitos deste treinamento sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular desses indivíduos ainda não foram estudados. Apesar da maioria dos estudos envolvendo indivíduos saudáveis não observar modificações na regulação autonômica e função cardiovascular após um período de treinamento resistido (MCCARTHY, BAMMAN, YELLE, LEBLANC, ROWE, GREENISEN, LEE,

SPECTOR & FORTNEY, 1997; WOOD, REYES, WELSCH, FAVALORO-SABATIER, MATTHEW LEE, JOHNSON & HOOPER, 2001; FORTE, DE VITO & FIGURA, 2003; MADDEN, LEVY & STRATTON, 2006; KANEGUSUKU, QUEIROZ, SILVA, DE MELLO, UGRINOWITSCH & FORJAZ, 2015), estudos envolvendo indivíduos com disfunção autonômica têm evidenciado efeitos positivos, como a melhora na modulação autonômica cardíaca, atenuação da hipotensão ortostática e da pressão arterial de sono (BRILLA, STEPHENS, KNUTZEN & CAINE, 1998; FIGUEROA, KINGSLEY, MCMILAN & PANTON, 2008; RICCI-VITOR, BONFIM, FOSCO, BERTOLINI, RAMOS, RAMOS, PASTRE, GODOY & VANDERLEI, 2013). Dessa forma, é possível especular que este tipo de treinamento também traga benefícios cardiovasculares aos indivíduos com DP, o que precisa ser investigado.

Diante do exposto, o objetivo desta tese foi investigar o efeito do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular de indivíduos com DP. A hipótese era que os indivíduos com DP apresentassem alterações deletérias na regulação autonômica e na função cardiovascular em comparação a indivíduos sem DP e que a prática do treinamento resistido melhorasse estes parâmetros, aproximando-os dos indivíduos sem DP. É interessante ressaltar que outra tese, realizada em conjunto com esta, visou investigar os efeitos motores deste treinamento nos indivíduos com DP e, por este motivo, esses efeitos não foram relatados na presente tese, exceto para demonstrar a efetividade do treinamento em seu objetivo primário, o aumento da força muscular.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar, em indivíduos com a DP, o efeito do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular, comparando com indivíduos sem DP.

2.2 Específicos

2.2.1 Comparar em indivíduos com e sem DP:

- a) a modulação autonômica cardiovascular em repouso (modulação simpática e parassimpática cardíacas, modulação simpática vasomotora e controle barorreflexo);
- b) as respostas cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial) a testes de estresse autonômico.
- c) a função cardiovascular em repouso (frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco, volume sistólico e resistência vascular periférica);
- d) a função cardiovascular ambulatorial (pressão arterial e a frequência cardíaca de 24 horas),
- e) as respostas cardiovasculares e metabólicas (frequência cardíaca e pressão arterial e consumo de oxigênio) a um esforço físico máximo.

2.2.2 Em indivíduos com DP, avaliar o efeito do treinamento resistido progressivo sobre:

- a) a modulação autonômica cardiovascular em repouso (modulação simpática e parassimpática cardíacas, modulação simpática vasomotora e controle barorreflexo);
- b) as respostas cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial) a testes de estresse autonômico.
- c) a função cardiovascular em repouso (frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco, volume sistólico e resistência vascular periférica);
- d) a função cardiovascular ambulatorial (pressão arterial e a frequência cardíaca de 24 horas),
- e) as respostas cardiovasculares e metabólicas (frequência cardíaca e pressão arterial e consumo de oxigênio) a um esforço físico máximo.

2.2.3 Comparar em indivíduos com DP não treinados, indivíduos com DP treinados e indivíduos sem DP:

- f) a modulação autonômica cardiovascular em repouso (modulação simpática e parassimpática cardíacas, modulação simpática vasomotora e controle barorreflexo);
- g) as respostas cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial) a testes de estresse autonômico.
- h) a função cardiovascular em repouso (frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco, volume sistólico e resistência vascular periférica);
- i) a função cardiovascular ambulatorial (pressão arterial e a frequência cardíaca de 24 horas),
- j) as respostas cardiovasculares e metabólicas (frequência cardíaca e pressão arterial e consumo de oxigênio) a um esforço físico máximo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Parkinson

A DP está entre as doenças neurodegenerativas mais prevalentes do sistema nervoso central, ficando atrás somente da Doença de Alzheimer (HIRTZ, THURMAN, WINN-HARDY, MOHAMED, CHAUDHURI & ZALUTSKY, 2007). Em estudos realizados em diferentes países, observaram que a sua prevalência varia de 100 a 300 casos para cada 100.000 indivíduos (WIRDEFELDT, ADAMI, WIRDEFELDT, ADAMI, COLE, TRICHOPOULOS & MANDEL, 2011). Como a doença afeta principalmente os indivíduos idosos (DE RIJK et al., 2000; BENITO-LEON et al., 2003; DE LAU et al., 2004), Hirtz et al. (2007) observaram uma prevalência de 950 casos para cada 100.000 indivíduos acima de 65 anos em 12 estudos realizados em países desenvolvidos. Especificamente no Brasil, Barbosa, Caramelli, Maia, Cunningham, Guerra, Lima-Costa e Cardoso (2006) observaram que 3,3% dos residentes idosos da cidade de Bambuí (Minas Gerais) apresentavam a DP. Considerando-se a evolução futura, estima-se que em 2030, o número de pessoas com DP no mundo esteja entre 8,7 a 9,3 milhões (DORSEY, CONSTANTINESCU, THOMPSON, BIGLAN, HOLLOWAY, KIEBURTZ, MARSHALL, RAVINA, SCHIFITTO, SIDEROWF & TANNER, 2007).

Alguns estudos têm observado maior prevalência em homens (BENITO-LEON et al., 2003; WIRDEFELDT, GATZ, BAKAYSA, FISKE, FLENSBURG, PETZINGER, WIDNER, LEW, WELSH & PEDERSEN, 2008), embora outros estudos não relatem diferenças entre os gêneros (TISON, DARTIGUES, DUBES, ZUBER, ALPEROVITCH & HENRY, 1994; ZHANG, ROMAN, HONG, WU, QU, HUANG, ZHOU, GENG, WU, WEN, ZHAO & ZAHNER, 2005). Quando a diferença é observada, sugere-se que os efeitos neuroprotetivos do estrogênio diminuem o risco de DP nas mulheres (SHULMAN, 2002).

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por alterações deletérias no sistema nervoso central devido à perda de neurônios da substância negra pars compacta, que são responsáveis pela produção de dopamina. Em consequência dessas alterações, ocorre redução na concentração destes neurotransmissores produzidos por estes neurônios nas

áreas de projeção, ou seja, no núcleo estriado, que é formado pelo núcleo caudado e putâmen (HORNYKIEWICZ, 2008).

Tanto a substância negra pars compacta quanto os núcleos caudado e putâmen compõem os chamados núcleos da base, que estão anatomicamente localizados na região subcortical do encéfalo. Adicionalmente, o globo pálido interno e externo, a substância negra pars reticulada e o núcleo subtalâmico também compõem os núcleos da base (PURVES, AUGUSTINE, FITZPATRICK, KATZ, LAMANTIA, MCNAMARA & WILLIAMS, 2005; AIRES, 2008) (Figura 1) (KANDEL, SCHWARTZ & JESSEL, 2003).

Figura 1 – Núcleos da Base. Fonte: Adaptado de Kandel ER, Schwartz JH e Jessel TM (2003).

Esses núcleos são interconectados e formam um sistema funcional que permite que eles participem de forma associada do controle de diversas funções, como a execução de movimentos, de tarefas cognitivas e de ações comportamentais. Para tanto, os núcleos da base conectam-se a regiões específicas do córtex cerebral por alças de alimentação e retroalimentação, de acordo com a função específica a ser desempenhada (PURVES et al., 2005).

As vias de comunicação para a execução destas funções são bastante complexas e estão resumidas na Figura 2. Considerando-se a comunicação neuronal entre os núcleos da base e o córtex, o córtex cerebral

envia estímulos eferentes através do neurotransmissor excitatório glutamato para o núcleo estriado (núcleo de entrada de estímulos dos núcleos da base). Por sua vez, o globo pálido interno e a substância negra pars reticulada (núcleos de saída dos estímulos dos núcleos da base) transmitem seus estímulos ao tálamo que, posteriormente, transmite-os ao córtex cerebral, completando o ciclo: córtex cerebral → núcleos da base (núcleos de entrada → núcleos de saída) → tálamo → córtex cerebral. O neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor entre os núcleos de saída e o tálamo, enquanto o glutamato é o principal neurotransmissor entre o tálamo e o córtex cerebral. Quando a função específica a ser desempenhada é motora, as informações advindas do tálamo projetam-se para áreas específicas do córtex motor (área pré-motora e área motora suplementar) (PURVES et al., 2005).

Dentro dos núcleos da base (entre o núcleo de entrada e os de saída), no entanto, a comunicação se faz através de duas vias distintas denominadas: direta e indireta. Na via direta, os núcleos de entrada se conectam diretamente com os de saída através de uma projeção inibitória GABAérgica, que irá reduzir a ação inibitória sobre o tálamo e, conseqüentemente, facilitará o movimento. Por outro lado, na via indireta, a projeção dos núcleos de entrada se faz para o globo pálido externo, seguindo para o núcleo subtalâmico e, somente depois, para os núcleos de saída. A projeção entre o núcleo subtalâmico e os núcleos de saída se faz através de uma via excitatória glutaminérgica, permitindo a inibição do tálamo e, conseqüentemente, a inibição do movimento (PURVES et al., 2005).

Entretanto, além dos estímulos advindos do córtex cerebral ao núcleo estriado, importantes estímulos da substância negra pars compacta chegam ao núcleo estriado. Estes estímulos são deflagrados através do neurotransmissor dopamina, que ao se ligar aos receptores D1 estimulam a via direta e ao se ligar aos receptores D2 inibem a via indireta. Desta forma, estes estímulos advindos da substância negra pars compacta sobre o núcleo estriado facilitam o movimento, uma vez que ocorre a ativação da via direta e a inibição da via indireta (PURVES et al., 2005).

Figura 2 – Funcionamento Normal da Circuitaria dos Núcleos da Base. Fonte: Adaptado de Groenewegen HJ (2014). D1 = receptores de dopamina D1, D2 = receptores de dopamina D2, GPe = globo pálido externo, GPi = globo pálido interno, SNpc = substância negra pras compacta, SNpr = substância negra pars reticulada, DA = dopamina, GABA = ácido gama- aminobutírico, Glu = glutamato.

Nos indivíduos com a DP há disfunção da regulação nigroestriatal dopaminérgica pela destruição dos neurônios da substância negra pars compacta, o que proporciona um desequilíbrio no controle das duas vias de regulação talâmica, resultando na hiperatividade da via indireta e redução da atividade da via direta. Como consequência, os indivíduos com DP apresentam o controle da atividade motora prejudicada (HORNYKIEWICZ, 2008). Este sistema está apresentado na Figura 3 (GROENEWEGEN, 2014).

Figura 3 – Funcionamento da Circuitaria dos Núcleos da Base na Doença de Parkinson. Fonte: Adaptado de Groenewegen HJ (2014). D1 = receptores de dopamina D1, D2 = receptores de dopamina D2, GPe = globo pálido externo, GPi = globo pálido interno, SNpc = substância negra pars compacta, SNpr = substância negra pars reticulada, DA = dopamina, GABA = ácido gama-aminobutírico, Glu = glutamato.

A etiologia da DP ainda permanece desconhecida, embora se assuma que ela tem causa multifatorial. É proposto que a doença se desenvolve em indivíduos com predisposição genética, que a presença de fatores tóxicos ambientais (pesticidas, herbicidas, a substância 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina presente em drogas derivadas da heroína sintética, entre outros) facilite o desenvolvimento da DP, assim como a presença de fatores como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, envelhecimento e toxinas endógenas (como a mutação das proteínas alfa-sinucleína) (SCHAPIRA & JENNER, 2011; MHYRE et al., 2012).

A insuficiência do sistema proteossoma-ubiquitina em degradar proteínas anormais parece estar envolvida na gênese da DP. O sistema proteossoma-ubiquitina é responsável por regular a vida útil de algumas proteínas que atuam em atividades celulares como a transcrição de genes e a neurotransmissão. Além disso, ele também é responsável por eliminar proteínas danificadas ou mutantes (mutação da alfa-sinucleína, da parkin, entre

outras) (EBRAHIMI-FAKHARI, WAHLSTER & MCLEAN, 2012). O acúmulo de proteínas anormais estimula a inclusão citoplasmática eosinofílicas dos denominados corpos de Lewy (que, inclusive, são usados como marcadores neuropatológicos da DP), como uma resposta citoprotetora para degradar as proteínas anormais. Entretanto, o acúmulo desses corpos de Lewy promove a perda progressiva dos neurônios, o que parece acontecer nos neurônios dopaminérgicos nos núcleos da base e em outras regiões tanto centrais quanto periféricas na DP (BRAAK et al., 2004; ORIMO et al., 2008; LI, ENGLUND, WIDNER, REHNCRONA, BJORKLUND, LINDVALL & BRUNDIN, 2010).

Quando ocorre a perda de, aproximadamente, 60 a 80% dos neurônios dopaminérgicos, as alterações deletérias no sistema motor tornam-se evidentes. (KIRIK, ROSENBLAD & BJORKLUND, 1998; DEUMENS, BLOKLAND & PRICKAERTS, 2002). Dentre as principais manifestações sintomatológicas, destacam-se a bradicinesia, a rigidez muscular, o tremor e a instabilidade postural, que são os sinais cardinais característicos da DP (JANKOVIC, 2008).

A bradicinesia e a acinesia se referem, respectivamente, à lentidão da velocidade do movimento e à dificuldade para iniciar o movimento. (BERARDELLI et al., 2001; JANKOVIC, 2008). A rigidez muscular caracteriza-se pela contração tônica da musculatura agonista e antagonista, resultando no aumento da resistência ao movimento passivo, o que afeta, principalmente, a amplitude do movimento (DELWAIDE, 2001; JANKOVIC, 2008). O tremor, por sua vez, caracteriza-se por contrações musculares rítmicas involuntárias que frequentemente se manifestam em repouso ou durante situações de estresse, afetando geralmente regiões mais distais dos membros superiores (JANKOVIC, 2008; HALLETT, 2012). Por último, a instabilidade postural caracteriza-se pela atenuação dos reflexos posturais, de modo que a capacidade de manter o equilíbrio nas atividades funcionais é comprometida, aumentando a possibilidade de quedas e reduzindo substancialmente a qualidade de vida dos indivíduos com DP (JANKOVIC, 2008; MUSLIMOVIC et al., 2008; RUDZINSKA, BUKOWCZAN, STOZEK, ZAJDEL, MIREK, CHWALA, WOJCIK-PEDZIWIATR, BANASZKIEWICZ & SZCZUDLIK, 2013).

O diagnóstico da DP baseia-se, principalmente, em critérios clínicos, levando em consideração a presença de sinais e sintomas característicos da

doença (JANKOVIC, 2008). Para este diagnóstico, os critérios do Banco de Cérebro de Londres têm sido amplamente utilizados (HUGHES, DANIEL, KILFORD & LEES, 1992; DANIEL & LEES, 1993). Estes critérios estão expostos no Quadro 1 e levam em consideração: I) algumas características que devem estar presentes para o diagnóstico; II) algumas características que, quando presentes, excluem a DP; e III) algumas características prospectivas que promovam o suporte para o diagnóstico.

Crítérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson
I) Diagnóstico da síndrome parkinsoniana
Bradicinesia associada a pelo menos um dos seguintes sintomas:
a. rigidez muscular;
b. tremor de repouso de 4-6HZ;
c. instabilidade postural não causada por alteração visual, vestibular, cerebelar ou disfunção proprioceptiva.
II) Critérios de exclusão
a. história de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas;
b. traumas encefálicos de repetição;
c. história de encefalite definida;
d. crises oculógiras;
e. tratamento com neurolépticos no início dos sintomas;
f. remissão sustentada;
g. mais de um familiar afetado;
h. sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos;
i. paralisia supranuclear do olhar;
j. sinais cerebelares;
k. disautonomia grave precoce;
l. demência precoce com distúrbios da memória, linguagem e praxias;
m. sinal de Babinski;
n. tumor cerebral ou hidrocefalia em estudo de imagem;
o. exposição à tetra-hidropteridina (MPTP);
p. resposta negativa a doses altas de levodopa.
III) Critérios de suporte prospectivos
Três ou mais dos seguintes para o diagnóstico:
a. início unilateral;
b. presença de tremor de repouso;
c. doença progressiva;
d. assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença;
e. resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%);
f. resposta à levodopa por cinco anos ou mais;
g. discinesia induzida pela terapia com levodopa;
h. evolução clínica de dez anos ou mais.

Quadro 1 – Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a Doença de Parkinson. Fonte: Adaptado de Hughes AJ, Daniel SE e Lees AJ (1992).

Adicionalmente, outras ferramentas são utilizadas clinicamente para classificar a gravidade e a progressão da DP. A Escala de Hoehn e Yahr modificada (GOETZ, POEWE, RASCOL, SAMPAIO, STEBBINS, COUNSELL, GILADI, HOLLOWAY, MOORE, WENNING, YAHR & SEIDL, 2004), apresentada no Quadro 2, classifica a DP em estágios. A Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (FAHN, FAHN & ELTON, 1987) permite avaliar a progressão da doença em vários aspectos e, em sua parte III, especificamente no aspecto motor, como apresentado na Figura 4.

Estágios	Sinais
Estágio 1	Doença Unilateral;
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial;
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio;
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste de empurrão;
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada, alguma instabilidade postural, capacidade para viver de maneira independente;
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda;
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

Quadro 2 – Escala de Hoehn e Yahr modificada. Fonte: Adaptado de Goetz CG et al. (2004).

ESCALA DE EXPLORAÇÃO MOTORA – UPDRS

<p>Linguagem falada 0 = Normal. 1 = Leve perda de expressão dicção e/ou volume da voz. 2 = Monotona, arrastada, mas compreensível; alteração moderada. 3 = Alteração marcada, difícil de entender. 4 = Ininteligível.</p> <p>Expressão facial 0 = Normal 1 = Hipomímia mínima; poderia ser normal ("cara de jogador de poker"). 2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial. 3 = Hipomímia moderada; lábios separados em algumas ocasiões. 4 = Face fixa ou em máscara com perda grave ou total da expressão facial, lábios separados 0,6 cm ou mais.</p> <p>Tremor em repouso 0 = Ausente. 1 = Leve e pouco frequente 2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente. 3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente. 4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.</p> <p>Tremor de ação ou postural das mãos 0 = Ausente 1 = Leve, presente durante a atividade. 2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade. 3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade. 4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.</p>	<p>Agilidade das pernas: (O paciente bate o calcanhar contra o solo em sucessão rápida, levantando a perna por completo. A amplitude deveria situar-se em 7 a 8 cm.) 0 = Normal 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude. 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente. 3 = Alteração grave. Frequente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento. 4 = Apenas pode realizar o exercício.</p> <p>Levantar de uma cadeira. (O paciente tenta levantar-se de uma cadeira de madeira ou metal de encosto vertical mantendo os braços cruzados sobre o tórax) 0 = Normal 1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa. 2 = Levanta-se com apoio nos braços da cadeira. 3 = Tende a cair para trás e pode tentar várias vezes ainda que se levante sem ajuda. 4 = Não pode se levantar da cadeira sem ajuda.</p> <p>Postura 0 = Erguido normalmente. 1 = Não totalmente erguido, levemente encurvado, pode ser normal em pessoas idosas. 2 = Postura moderadamente encurvada, claramente anormal, pode estar inclinado ligeiramente para um lado. 3 = Postura intensamente encurvada com cifose; pode estar inclinado moderadamente para um lado. 4 = Flexão marcada com extrema alteração postural.</p> <p>Marcha 0 = Normal 1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem fadiga. 2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa fadiga, passos curtos ou propulsão. 3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda. 4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.</p>
<p>Rigidez (Avaliada através da mobilização passiva das articulações maiores, com o paciente sentado e relaxado. Não avaliar o fenômeno da roda dentada). 0 = Ausente 1 = Leve só percebida quando ativada por movimentos contralaterais ou outros movimentos. 2 = Leve a moderada. 3 = Marcada, mas permite alcançar facilmente a máxima amplitude de movimento. 4 = Grave, a máxima amplitude do movimento é alcançada com dificuldade.</p>	<p>Estabilidade postural (Observa-se a resposta a um deslocamento súbito para trás, provocado por um empurrão nos ombros, estando o paciente em pé, com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Avisar o paciente previamente) 0 = Normal 1 = Retropulsão, ainda se recupera sem ajuda. 2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse. 3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente. 4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.</p>
<p>Destreza digital. (O paciente bate o polegar contra o indicador rápida e sucessivamente com a maior amplitude possível; cada mão separadamente). 0 = Normal 1 = Ligeiramente lento e/ou redução da amplitude. 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente. 3 = Alteração grave. Frequente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento. 4 = Apenas pode realizar o exercício.</p>	<p>Bradicinesia e hipocinesia. (Combinação de lentidão, indecisão, diminuição da oscilação dos braços, redução da amplitude dos movimentos e escassez de movimentos em geral). 0 = Ausente 1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter decidido; poderia ser normal em algumas pessoas. Amplitude possivelmente reduzida. 2 = Grau leve de lentidão e escassez de movimentos; evidentemente anormal. Pode haver diminuição da amplitude. 3 = Lentidão moderada, pobreza de movimentos ou amplitude reduzida dos mesmos. 4 = Lentidão marcada e pobreza de movimentos com amplitude reduzida dos mesmos.</p>
<p>Movimentos das mãos: (O paciente abre e fecha as mãos rápida e sucessivamente com a maior amplitude possível; cada mão separadamente). 0 = Normal 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude. 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente. 3 = Alteração grave. Frequente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento. 4 = Apenas pode realizar o exercício.</p>	
<p>Movimentos das mãos rápidos e alternantes: (Movimentos de pronação e supinação, vertical ou horizontalmente com a maior amplitude possível e ambas as mãos simultaneamente). 0 = Normal 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente. 3 = Alteração grave. Frequente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento. 4 = Apenas pode realizar o exercício.</p>	

Figura 4 – Parte III (Exame Motor) da Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Fonte: Adaptado de Fahn S e Elton R (1987).

Além das alterações motoras já mencionadas, os indivíduos com DP comumente apresentam redução da força e potência musculares quando comparados aos indivíduos saudáveis de mesma idade (INKSTER et al., 2003; ALLEN et al., 2009; CANO-DE-LA-CUERDA et al., 2010). Além disso, Koller e Kase (1996) relataram modificações musculares deletérias que podem ocorrer já nos estágios iniciais da doença. Somando-se a isso, Stevens-lapsley, Kluger e Schenkaman (2012) demonstraram que um maior grau de comprometimento motor se correlaciona com maior redução da força muscular nesses indivíduos. Estes achados demonstram a relação entre as perdas motoras e musculares na DP.

Todas essas alterações prejudicam a capacidade de execução das atividades da vida diária e a qualidade de vida dos indivíduos com DP (STEWART et al., 2008; HARIZ & FORSGREN, 2011). Além disso, elas também se relacionam à maior taxa de mortalidade nestes indivíduos (GRAY, HILDRETH, BILCLOUGH, WOOD, BAKER & WALKER, 2009). Dessa forma, torna-se importante a adoção de condutas que revertam estas alterações motoras nestes indivíduos.

Além das alterações motoras, os indivíduos com DP também podem apresentar alterações não motoras, como disfunção autonômica, distúrbios sensoriais e neuropsíquicos, entre outros. Essas manifestações comumente precedem o início dos sintomas motores ou aparecem nos estágios iniciais da doença (BRAAK et al., 2004; ORIMO et al., 2008; ERRO, PICILLO, VITALE, AMBONI, MOCCIA, LONGO, COZZOLINO, GIORDANO, DE ROSA, DE MICHELE, PELLECCIA & BARONE, 2013), agravando o quadro geral dos indivíduos com DP.

Especificamente, para esta tese, destacam-se as alterações autonômicas cardiovasculares decorrentes da DP. O sistema nervoso autônomo, cuja via de regulação está exposta na Figura 5, controla o sistema cardiovascular através de seus componentes parassimpático (vagal) e simpático. O controle sobre estes componentes é regulado, basicamente, em duas regiões cerebrais: bulbar e suprabulbar. O bulbo é considerado a região de integração primária do controle contínuo e instantâneo do sistema cardiovascular. Assim, informações eferentes centrais (área suprabulbares) e aferentes periféricas (barorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares, quimiorreceptores, entre outros) projetam-se diretamente ao bulbo, no núcleo do trato solitário, onde são processadas e integradas, gerando uma resposta de ativação ou inibição da atividade nervosa parassimpática e simpática (MICHELINI, 2008). Para a ativação parassimpática, o núcleo do trato solitário estimula o núcleo motor dorsal do vago e o núcleo ambíguo, que projetam neurônios eferentes vagais pré-ganglionares, diretamente, para os órgãos-alvo, como o coração no sistema cardiovascular e outros órgãos em outros sistemas. Estes neurônios fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares vagais, que se localizam nas paredes destes órgãos. Especificamente no coração, a excitação desta via resulta em cronotropismo negativo, reduzindo a frequência cardíaca

e, consequentemente, o débito cardíaco e a pressão arterial (MICHELINI, 2008).

Para a ativação simpática, o núcleo do trato solitário desestimula o bulbo ventro lateral caudal, que diminui sua inibição tônica sobre o bulbo ventro lateral rostral, permitindo que os neurônios pré-ganglionares simpáticos, localizados na coluna intermédio-lateral e nos segmentos torácico lombar alto da medula espinhal, sejam estimulados. Consequentemente, os neurônios pós-ganglionares desta via são estimulados e atuam sobre o coração e os vasos sanguíneos (artérias, arteríolas, veias, entre outros) no sistema cardiovascular e em outros órgãos em outros sistemas. A excitação da via simpática no sistema cardiovascular resulta em inotropismo e cronotropismo positivos no coração e vasoconstrição e venoconstrição nos vasos. Como consequência, observa-se aumento da frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão arterial (MICHELINI, 2008).

Figura 5 – Controle Autonômico Cardiovascular. Fonte: Adaptado de Michelini LC (2008). NTS = núcleo do trato solitário, NA = núcleo ambíguo, NDMV = núcleo motor dorsal do vago, BVLr = bulbo ventro lateral rostral, BVLc = bulbo ventro lateral caudal, FC = frequência cardíaca, VS = volume sistólico, CV = capacitância venosa, RVP= resistência vascular periférica, DC = débito cardíaco, RV = retorno venoso, PA = pressão arterial.

Nos indivíduos com DP, o controle autonômico cardiovascular pode sofrer alterações degenerativas em diferentes partes. Com relação ao sistema nervoso simpático, Gai, Geffen, Denoroy e Blessing (1993) observaram a presença de corpos de Lewy e redução do número de neurônios no bulbo ventro lateral rostral. Além disso, tem sido relatado acúmulo de agregados de alfa sinucleína nos nervos simpáticos que inervam órgãos como o coração e as glândulas adrenais (GOLDSTEIN, LI & KOPIN 2001; ORIMO ET AL., 2008; JELLINGER, 2011; GELPI, NAVARRO-OTANO, TOLOSA, GAIG, COMPTA, REY, MARTI, HERNANDEZ, VALLDEORIOLA, RENE & RIBALTA, 2013). Da mesma forma, no sistema nervoso parassimpático, também têm sido relatados acúmulo de alfa sinucleína e degeneração do núcleo dorsal motor do vago e do nervo vago (BRAAK et al., 2004; JELLINGER, 2011) em indivíduos com DP.

Além destas alterações, também podem ser observadas alterações deletérias nos barorreceptores arteriais em indivíduos com DP (SZILI-Torok, KALMAN et al., 2001). Dessa forma, os indivíduos com DP podem apresentar alterações deletérias no controle autonômico cardiovascular que compreendem tanto o centro de comando quanto as vias de projeções aos órgãos-alvos. Como consequência, estes indivíduos comumente apresentam sintomas autonômicos, como hipotensão ortostática, hipertensão na posição supina, redução da atenuação da pressão arterial de sono, entre outros (SENARD, CHAMONTIN et al., 1992; PLASCHKE et al., 1998; GOLDSTEIN et al., 2003; SHARABI & GOLDSTEIN, 2011; SOMMER, ARAL-BECKER & JOST, 2011; VELSEBOER et al., 2011).

Para se avaliar a presença das alterações autonômicas nos indivíduos com DP, a medida da variabilidade da frequência cardíaca e a resposta cardiovascular a testes autonômicos têm sido de grande valia do ponto de vista clínico e financeiro.

Através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca de repouso, alguns estudos (BARBIC et al., 2007; BUOB et al., 2010) observaram que os indivíduos com DP, quando comparados aos sem DP, apresentam menores valores apenas para a banda de baixa ou de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, enquanto que outros estudos (RODRIGUEZ, SABATE & TRONCOSO, 1996; HAAPANIEMI et al., 2001) relataram menores valores para as duas bandas, ou até maiores valores para a

banda de baixa frequência e menores valores para a banda de alta frequência (DELGADO et al., 2014). Estes resultados sugerem alterações na DP que podem envolver apenas um ou os dois componentes do controle autonômico do coração. Além disso, Barbic et al. (2007) observaram menores valores para a banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial em indivíduos com DP, sugerindo que estes indivíduos também podem apresentar alterações no componente simpático vasomotor.

Considerando-se as respostas de frequência cardíaca e pressão arterial frente a testes autonômicos clínicos, envolvendo diferentes tipos de estresses, como estresse ortostático, manobra de Valsalva e respiração profunda, os estudos com indivíduos com DP comparados a indivíduos saudáveis também demonstraram que os com DP apresentam respostas atenuadas (MECO, PRATESI & BONIFATI, 1991; TURKKA, SUOMINEN, TOLONEN, SOTANIEMI & MYLLYLA, 1997; MESEC, SEGA & POGACNIK, 1999; HAAPANIEMI et al., 2001; VELSEBOER et al., 2011), o que também sugere a presença de comprometimento autonômico na DP.

É importante ressaltar ainda que a presença do quadro de disautonomia na DP se associa a uma maior taxa de mortalidade cardiovascular. Ben-Scholmo e Marmot (1995) observaram que indivíduos com DP têm, respectivamente, 2,3 e 3,6 vezes mais chances de óbito por doença isquêmica cardíaca e doença cerebrovascular que indivíduos sem DP.

Desta forma, no tratamento de indivíduos com DP, torna-se necessária a adoção de condutas que minimizem não só as alterações deletérias motoras, mas também as autonômicas cardiovasculares. O tratamento clínico da DP tem sido baseado em medidas medicamentosas e não medicamentosas, como a execução de exercícios físicos, de modo que o efeito dessas medidas nas alterações motoras, assim como nas autonômicas cardiovasculares precisam ser investigados.

3.2 Medicamentos

O tratamento medicamentoso é recomendado para atenuar os sintomas motores decorrentes da DP. Esta estratégia tenta restabelecer as alterações deletérias na transmissão dopaminérgica destes pacientes. Neste sentido, a levodopa tem sido um dos principais fármacos utilizados. Este fármaco, ao ser

administrado, atravessa a barreira hematoencefálica (propriedade que o diferencia da dopamina) e sofre degradação da enzima aminoácido aromático descarboxilase no cérebro, o que resulta em sua conversão a dopamina. Como consequência, essa dopamina é captada pelos neurônios dopaminérgicos através dos transportadores de dopamina e é armazenada para se liberada, posteriormente, quando necessário. Ao ser liberada, a dopamina interage com seus receptores D1 e D2, localizados no núcleo estriado, promovendo a melhora do controle motor (SMITH, WICHMANN, FACTOR & DELONG, 2012).

Apesar dos benefícios clínicos observados no início do tratamento com a levodopa, doses maiores do medicamento passam a ser necessárias com a progressão degenerativa contínua dos neurônios dopaminérgicos na DP, e, frequentemente, observam-se em estágios avançados da DP complicações motoras. Entre essas complicações, estão flutuações motoras decorrentes da ingestão da medicação (estado “on”: levodopa agindo e estado “off”: levodopa pára de agir) e a discinesia (movimentos involuntários de contorção) (KATZENSCHLAGER & LEES, 2002; SMITH et al., 2012; CHOUDHURY, PRADHAN, PAUL, DAS, GUPTA, GHOSH & CHATTERJEE, 2014).

É importante ressaltar, que apenas uma pequena quantidade da levodopa ingerida (± 1 a 3%) consegue atravessar a barreira hematoencefálica, de modo que a maior parte do medicamento permanece na circulação periférica onde é descarboxilada, formando dopamina. Como há receptores de dopamina em diversas regiões do corpo, o excesso de dopamina resulta em efeitos colaterais indesejáveis gastrointestinais e cardiovasculares, entre outros. Para minimizar esses efeitos, a levodopa tem sido utilizada em associação com inibidores periféricos da dopa descarboxilase, como o carbidopa e a benserazida, mas mesmo com esta conduta, efeitos indesejáveis ainda podem ocorrer (SMITH et al., 2012).

Com relação especificamente aos efeitos da medicação na regulação autonômica e na função cardiovascular, as respostas têm sido controversas. Isto se deve à complexidade da interação entre a doença e a utilização deste fármaco. De maneira geral, quando a dopamina se liga aos receptores de classe **D1** (D1 e D5) estimula a formação de AMP cíclico e quando se liga à classe **D2** (D2, D3 e D4) inibe essa formação (ZENG, ZHANG, ASICO, EISNER & JOSE, 2007). No sistema cardiovascular, a associação da dopamina

aos receptores da classe **D1**, localizados nas artérias de resistência, e aos receptores de classe **D2**, localizados nos terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos, pode resultar, respectivamente, em vasodilatação (ZENG, WANG, YANG, WANG, ASICO, WILCOX, EISNER, WELCH, FELDER & JOSE, 2004) e menor liberação de norepinefrina (MANNELLI, IANNI, LAZZERI, CASTELLANI, PUPILLI, LA VILLA, BARLETTA, SERIO & FRANCHI, 1999), promovendo redução da pressão arterial e frequência cardíaca. No entanto, devido à complexidade da interação entre a doença e este tipo de fármaco, nem sempre esses efeitos são observados. Durrieu, Senard, Tran, Rascol e Montastruc (1991) não relataram modificações na pressão arterial e na frequência cardíaca de repouso após a utilização crônica de levodopa associada à benserazida. Entretanto, outros estudos (SENARD, VERWAERDE, RASCOL & MONTASTRUC, 1995; BOUHADDI, VUILLIER, FORTRAT, CAPPELLE, HENRIET, RUMBACH &, 2004) têm relatado essa redução quando a levodopa é usada de forma isolada ou mesmo em associação ao inibidor periférico de dopa descarboxilase. Quanto à regulação autonômica, alguns estudos (DURRIEU et al., 1991; MESEC, SEGA & KIAUTA, 1993; SENARD et al., 1995) não têm relatado alterações significantes nas respostas a testes autonômicos com o uso da levodopa, enquanto outros (MCDOWELL & LEE, 1970; BOUHADDI et al., 2004) têm observado efeitos deletérios adicionais deste medicamento sobre a disautonomia ocasionada pela DP nas respostas a estes testes.

Assim como o carbidopa e a benserazida, a entacapona também tem sido utilizada para diminuir a metabolização periférica da levodopa. Seu mecanismo de ação pauta-se na inibição da atividade da enzima catecol-O-metil transferase. Com relação a seu efeito na regulação autonômica e a função cardiovascular ainda existem poucos estudos, mas seus resultados parecem promissores. Lyytinen, Sovijarvi, Kaakkola, Gordin e Teravainen (2011) demonstraram que a administração de entacapona não alterou as respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico em indivíduos com DP. Por outro lado, Perez-Lloret, Rey, Fabre, Ory, Spampinato, Senard, Pavy-Le, Montastruc e Rascol (2012) observaram menor incidência da ocorrência da hipotensão ortostática em indivíduos com DP que estavam em uso da entacapona comparados aos indivíduos que estavam utilizando outros

medicamentos. No entanto, mais estudos ainda são necessários para que se possa chegar a uma conclusão segura sobre os seus efeitos.

Agonistas dopaminérgicos também são utilizados no tratamento da DP. Os mais utilizados são a bromocriptina, a pergolida e o pramipexol. Esta classe de medicamentos não necessita da conversão enzimática para realizar sua ação e não depende da capacidade funcional dos neurônios nigroestriatais, mostrando-se eficaz no tratamento da DP (STOWE, IVES, CLARKE, VAN HILTEN, FERREIRA, HAWKER, SHAH, WHEATLEY & GRAY, 2008). Considerando-se sua ação na regulação autonômica cardiovascular, o efeito da bromocriptina tem sido o mais estudado e a maioria dos estudos (MONTASTRUC, CHAMONTIN & RASCOL, 1985; ZIEGLER, KENNEDY, HOLLAND, MURPHY & LAKE, 1985; DURRIEU et al., 1991; KORCHOUNOV, KESSLER & SCHIPPER, 2004) relata redução da pressão arterial de repouso e alterações deletérias na regulação autonômica e função cardiovascular em testes de estresse autonômico com o uso desta droga.

A selegilina, também conhecida como L-Deprenil, também é um dos medicamentos utilizados para tratar os sintomas motores da DP. Seu mecanismo de ação age via a inibição da atividade da enzima monoamina oxidase do tipo B (MAO-B), que é uma enzima que degrada a dopamina do cérebro (MYLLYLA, SOTANIEMI, HAKULINEN, MAKI-IKOLA & HEINONEN, 1997). Embora Bhattacharya, Nouri, Olanow, Yahr e Kaufmann (2003) não tenham observado alterações na regulação autonômica e na função cardiovascular com o uso deste medicamento, outros estudos (CHURCHYARD, MATHIAS, BOONKONGCHUEN & LEES, 1997; TURKKA et al., 1997; PURSIAINEN, KORPELAINEN, HAAPANIEMI, SOTANIEMI & 2007) demonstraram alterações deletérias nas respostas aos testes de estresse autonômico, sendo a hipotensão ortostática a alteração mais prevalente.

Outra classe de medicamentos utilizados para o tratamento da DP são os anticolinérgicos, que atuam nos receptores muscarínicos impedindo a ação do neurotransmissor colinérgico, que é liberado em excesso devido à falta de dopamina. Em se tratando da regulação autonômica e função cardiovascular, há poucos estudos sobre o efeito deste medicamento e os resultados são contraditórios. Korchounov, Kessler e Schipper (2004) observaram alterações deletérias com o uso dos anticolinérgicos apenas nos testes autonômicos que

envolviam a estimulação da atividade nervosa parassimpática. Por outro lado, Meco, Pratesei e Bonifati (1991) não observaram nenhuma diferença nas respostas autonômicas após a retirada deste medicamento.

Por fim, a amantadina também é utilizada no tratamento dos sintomas motores da DP, embora seu mecanismo preciso de ação seja incerto. Sua utilização pauta-se, principalmente, no aumento da liberação de dopamina para a fenda sináptica (MIZOGUCHI, YOKOO, YOSHIDA, TANAKA & TANAKA, 1994). Os poucos estudos que investigaram o efeito da sua utilização na regulação autonômica e função cardiovascular observaram um prejuízo neste sistema (KORCHOUNOV, KESSLER & SCHIPPER, 2004; PEREZ-LLORET et al., 2012). No entanto, Korchounov, Kessler e Schipper (2004) observaram que, entre todas as classes de medicamentos para o tratamento da DP, a amantadina é a que produz menores efeitos adversos no controle autonômico cardiovascular.

Desta forma, sabendo que a maioria das classes de medicamentos utilizadas no tratamento da DP exacerbam as alterações decrementais inerentes da DP sobre a regulação autonômica e função cardiovascular, torna-se necessária à adoção de outras condutas que revertam, ou pelo menos minimizem, esses prejuízos. É possível que o treinamento físico possa ter este papel.

3.3 Treinamento Resistido

Nas últimas décadas, o treinamento resistido tem sido recomendado para indivíduos idosos devido aos seus benefícios musculoesqueléticos (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2001; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE & AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2007). Comprovadamente, o treinamento resistido promove aumento expressivo da massa e força musculares em indivíduos idosos (BRILLA et al., 1998; FORTE, DE VITO & FIGURA, 2003; ZION, DE MEERSMAN, DIAMOND & BLOOMFIELD, 2003; KALAPOTHARAKOS, MICHALOPOULOU, GODOLIAS, TOKMAKIDIS, MALLIOU & GOURGOULIS, 2004; LOVELL, CUNEO & GASS, 2010; PETERSON, SEM & GORDON, 2011; HOVANEC, SAWANT, OVEREND, PETRELLA & VANDERVOORT, 2012; KANEGUSUKU et al., 2015).

Recentemente, esse tipo de treinamento passou a ser sugerido no tratamento da DP, com a finalidade de melhorar as funções motoras alteradas e tornar mais lenta a progressão da doença. Estudos (SCANDALIS et al., 2001; HIRSCH, TOOLE, MAITLAND & RIDER, 2003; FALVO, SCHILLING & EARHART, 2008; DIBBLE et al., 2009; CORCOS et al., 2013; SHULMAN et al., 2013; CRUICKSHANK, REYES & ZIMAN, 2015) têm demonstrado ganhos significantes na força muscular de indivíduos com DP após a execução de um período de treinamento resistido. Adicionalmente, Dibble et al. (2006) observaram aumento de 6% na massa muscular do músculo quadríceps de indivíduos com DP após 12 semanas de treinamento resistido. Da mesma forma, Kelly et al. (2014) demonstraram resultados que corroboraram com o estudo de Dibble et al. (2006) ao avaliarem indivíduos com DP após 16 semanas de treinamento resistido.

Por outro lado, os benefícios deste tipo de treinamento sobre a funcionalidade (e.g. teste de equilíbrio, teste de caminhada de 6 minutos, teste *timed up and go*, teste de tempo para levantar da cadeira, entre outros) dos indivíduos com DP ainda são controversos. Embora uma revisão sistemática sobre o assunto realizada por Brienesse e Emerson (2013) tenha constatado melhora na maioria dos parâmetros de funcionalidade avaliados após o treinamento resistido, Lima, Scianni e Rodrigues-de-Paula (2013) através da realização de uma meta-análise e Cruickshank, Reyes e Ziman (2015) através de outra revisão sistemática relataram melhora apenas na capacidade de caminhada após um período de treinamento resistido, o que ainda é muito relevante para os indivíduos com DP. Estes resultados controversos refletem a necessidade de mais estudos investigarem o efeito deste tipo de treinamento sobre a funcionalidade dos indivíduos com DP.

Mais recentemente, alguns estudos têm demonstrado interesse em avaliar o efeito do treinamento resistido sobre a gravidade e a progressão dos sintomas motores na DP (DIBBLE et al., 2009; CORCOS et al., 2013; SHULMAN et al., 2013; KELLY et al., 2014). Embora os resultados não sejam unânimes, Corcos et al. (2013) observaram redução no escore da parte III da UPDRS em indivíduos em estado “off” da medicação após 12 meses de treinamento resistido. Como esta parte da escala refere-se ao grau de comprometimento motor dos indivíduos, esse resultado pode indicar uma

redução da gravidade da doença. É importante ressaltar que a redução foi otimizada após 24 meses de treinamento, apontando a relevância da continuidade do treinamento no tratamento da DP. Da mesma forma, Kelly et al. (2014) também observaram redução do escore da parte III da UPDRS em indivíduos com DP em estado “on” da medicação após 16 semanas de treinamento resistido.

Apesar destes possíveis benefícios do treinamento resistido sobre o sistema motor dos indivíduos com a DP, pelo nosso conhecimento, nenhum estudo foi realizado sobre os seus efeitos na regulação autonômica e na função cardiovascular destes pacientes.

Os estudos envolvendo indivíduos saudáveis e treinamento resistido, de maneira geral, não têm observado modificação significativa da função e regulação autonômica cardiovascular (MCCARTHY et al., 1997; FORTE, DE VITO & FIGURA, 2003; MADDEN, LEVY & STRATTON, 2006). Forte, De Vito e Figura (2003) e Madden, Levy e Stratton (2006), assim como um prévio estudo realizado pelo nosso laboratório (KANEKUSUKU et al., 2015) não observaram nenhuma alteração na modulação autonômica cardíaca de indivíduos idosos saudáveis após um período de treinamento resistido. Da mesma forma, McCarthy et al. (1997) também não observaram mudanças na resposta da pressão arterial ao estresse ortostático de indivíduos saudáveis após 12 semanas de treinamento resistido, assim como Gilders, Malicky, Falkel, Staron e Dudley (1991) e Kanegusuku et al. (2015) também não observaram modificações na monitorização ambulatorial da pressão arterial após um período de treinamento resistido.

Por outro lado, o treinamento resistido tem sido benéfico para os indivíduos que apresentam diminuição da modulação autonômica parassimpática cardíaca e aumento da modulação simpática cardíaca. Selig, Carey, Menzies, Patterson, Geerling, Williams, Bamroongsuk, Toia, Krum e Hare (2004) observaram aumento na modulação autonômica parassimpática cardíaca e decréscimo da modulação simpática cardíaca após 9 semanas de treinamento resistido em indivíduos com insuficiência cardíaca. Caruso, Arena, Phillips, Bonjorno, Jr. Mendes, Arakelian, Bassi, Nogi e Borghi-Silva (2015) também observaram aumento na modulação autonômica parassimpática

cardíaca após a realização de 8 semanas de treinamento resistido em homens com doença arterial coronariana.

Da mesma forma, indivíduos que apresentam reduções de ambas as alças da regulação autonômica também têm se beneficiado com a prática do treinamento resistido. Figueroa et al. (2008) observaram aumento da modulação autonômica parassimpática e simpática cardíacas após a realização de 16 semanas de treinamento resistido em mulheres com fibromialgia. Ricci-Victor et al. (2013) também observaram aumento nestes parâmetros após 8 semanas de treinamento resistido em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva.

Efeitos benéficos do treinamento resistido também têm sido observados na resposta da pressão arterial ao estresse ortostático em indivíduos que apresentam disfunção autonômica cardiovascular, como idosos com hipotensão ortostática (BRILLA et al., 1998). Entretanto, Zion et al. (2003) não relataram alterações significantes nesta resposta. A discrepância entre os resultados pode se dever à intensidade de treinamento empregada que foi bem maior no estudo de Brilla et al. (1998).

Por fim, com relação à monitorização ambulatorial da pressão arterial, assim como Tibana, Pereira, De Souza, Tajra, Vieira, Campbell, Cavaglieri e Prestes (2013) e Strasser, Haber, Strehblow e Cauza (2008) também observaram a redução da pressão arterial de sono após um período de treinamento resistido em indivíduos, respectivamente, com síndrome metabólica e diabetes.

É importante ressaltar, no entanto, que o efeito do treinamento resistido sobre os parâmetros mencionados anteriormente ainda não foi investigado em indivíduos com a DP. Se esses benefícios se reproduzirem nestes indivíduos, a relevância clínica será grande, visto que a regulação autonômica e a função cardiovascular prejudicada têm se associado a um pior prognóstico cardiovascular nessa população (ARONSON, MITTLEMAN & BURGER, 2004; PIERDOMENICO, DI NICOLA, ESPOSITO, DI MASCIO, BALLONE, LAPENNA & CUCCURULLO, 2009).

3.4 Sumário da Revisão

A DP se caracteriza pela presença de alterações motoras que prejudicam a qualidade de vida destes indivíduos. Assim, o tratamento clínico da doença inclui medidas medicamentosas e não medicamentosas, que visam desacelerar a progressão da doença e minimizar as alterações motoras. Entretanto, estes pacientes também apresentam alterações não motoras, cuja ênfase nesta tese está nas autonômicas cardiovasculares, que modificam a regulação autonômica e a função cardiovascular e predispõem esses indivíduos a uma alta mortalidade cardiovascular. Dessa forma, torna-se importante verificar os efeitos das medidas de tratamento não só nos aspectos motores, mas também sobre os aspectos não motores.

Considerando-se, o tratamento medicamentoso dos indivíduos com DP, os fármacos utilizados, embora reduzam os sintomas motores, parecem agravar as alterações deletérias da regulação autonômica e da função cardiovascular que já existem na DP. Dessa forma, torna-se essencial verificar os efeitos das medidas não medicamentos nesses aspectos.

Dentre as medidas não medicamentosas utilizadas em indivíduos com DP, destaca-se para esta tese o treinamento resistido. Este treinamento tem se mostrado eficaz em melhorar as alterações nos aspectos motores da DP. No entanto, seus efeitos sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular desses indivíduos ainda não foram investigados. Como já foram relatados efeitos positivos do treinamento resistido na regulação autonômica e na função cardiovascular de outras populações com disfunção autonômica, sugere-se que este efeito também possa ocorrer em indivíduos com DP.

4 METODOLOGIA

4.1 Amostra

A amostra foi constituída por indivíduos com e sem DP de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 50 anos de idade. Foram incluídos no estudo os indivíduos com DP que apresentavam o diagnóstico clínico da doença de acordo com os critérios estabelecidos pelo Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992; DANIEL & LEES, 1993) e também as classificações 2 e 3 na escala de Hoehn-Yahr modificada (GOETZ et al., 2004). Por outro lado, foram também incluídos indivíduos sem DP que não apresentavam nenhuma doença neurológica conhecida. Além disso, para a participação no estudo, todos os indivíduos, com e sem DP, precisavam: i) ser normotensos; ii) não ter doenças cardiovasculares ou problemas osteomusculares que contraindicassem a prática de exercícios resistidos; iii) não estarem utilizando regularmente medicamentos que afetassem o sistema cardiovascular, exceto os medicamentos para o tratamento da DP; iv) não estarem participando de programas estruturados de atividade física de lazer por mais de 2 vezes por semana e v) não estarem participando de um programa regular de treinamento resistido nos últimos 6 meses.

Os indivíduos com DP foram recrutados na Associação Brasil Parkinson e os indivíduos sem DP foram recrutados por cartazes fixados nos arredores da Universidade e da referida Associação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (ANEXO I), sob o protocolo de pesquisa número: 2011/42. Além disso, ele foi registrado no Clinical Trial: U111-1129-0762.

4.2 Protocolo Experimental Geral

Os indivíduos que se mostraram interessados em participar do estudo e que, aparentemente, enquadravam-se no perfil proposto assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após esta assinatura, passaram por exames preliminares visando à checagem da adequação aos critérios e a obtenção de dados descritivos da amostra. Aqueles que continuaram preenchendo todos os critérios formaram 3 grupos.

Um grupo foi constituído pelos indivíduos sem DP (SDP), que foram avaliados apenas uma vez durante o estudo. Os outros dois grupos foram formados pelos indivíduos com DP, que foram aleatorizados para os grupos: DP e treinamento resistido (DPTR) e DP controle (DPCO). Esses grupos foram avaliados no início e após as 12 semanas do estudo (Figura 6).

As avaliações constaram da execução de: i) teste ergoespiométrico máximo; ii) sessão experimental para avaliação da regulação autonômica e a função cardiovascular em repouso e em resposta a testes autonômicos; e iii) monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca por 24 horas.

4.3 Exames preliminares

4.3.1 Diagnóstico da doença de Parkinson

Para a avaliação do diagnóstico da DP foram utilizados os critérios de diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992; DANIEL & LEES, 1993). Assim, para ser considerado com DP, o indivíduo precisou: i) apresentar bradicinesia associada a pelo menos um dos outros sintomas cardinais da DP: rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural; ii) não possuir os critérios de exclusão para o diagnóstico da DP, tais como: história de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas, traumas encefálicos de repetição, história de encefalite definida, entre outros (Quadro 1).

4.3.2 Avaliação do estágio da doença de Parkinson

Para avaliar o estágio da DP, os indivíduos foram classificados pela escala de Hoehn e Yahr modificada (GOETZ et al., 2004). Só fizeram parte do estudo, os indivíduos classificados nos estágios 2 a 3 dessa escala, ou seja, os indivíduos poderiam apresentar alterações bilaterais sem déficit de equilíbrio ou alguma instabilidade postural, porém precisavam ser capazes de viver independentemente (Quadro 2).

4.3.3 Avaliação motora da doença de Parkinson

Para avaliar o grau de severidade motora da DP foi utilizada a parte III da UPDRS (FAHN, FAHN & ELTON 1987). Esta parte da escala possui 14

itens com pontuação variando de 0 a 4 pontos em cada item, sendo que o valor máximo (4) indica um maior comprometimento motor (Figura 4).

4.3.4 Avaliação Clínica

Os indivíduos foram avaliados por um médico, que levantou o histórico de saúde, avaliou o uso de medicamentos, analisou o eletrocardiograma de repouso e exercício dos sujeitos e realizou uma avaliação clínica e ortopédica. Foram excluídos os indivíduos com problemas osteomusculares que contraindicassem a execução de exercícios resistidos, os que estavam utilizando regularmente medicamentos que afetassem a função cardiovascular não relacionado ao tratamento da DP e os que apresentavam alterações eletrocardiográficas indicativas de problemas cardiovasculares.

Nessa avaliação ainda, os indivíduos foram questionados sobre a prática de atividades físicas em geral e, mais especificamente, de exercícios resistidos. Só foram incluídos no estudo aqueles que não praticavam nenhuma atividade física estruturada mais de 2 vezes por semana e que não estavam engajados em um programa regular de treinamento resistido nos últimos 6 meses.

Durante o estudo, os indivíduos que estavam em uso de medicações para o tratamento da DP foram instruídos a manter os medicamentos e as dosagens. Quando o indivíduo precisou alterar a dose e/ou a medicação, seus dados não foram incluídos na análise.

4.3.5 Diagnóstico de Normotensão

A pressão arterial dos indivíduos foi medida em ambos os braços pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Foram feitas 3 medidas em cada braço e este procedimento foi repetido em duas visitas ao laboratório em dias distintos. Para o diagnóstico, foram considerados os valores obtidos no braço com maior valor de pressão arterial e foi calculada a média das 6 medidas realizadas. Somente foram incluídos no estudo, os indivíduos com pressões arteriais sistólica/diastólica menores que 140/90 mmHg (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão & Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2010).

4.3.6 Teste de Força Dinâmica Máxima

Para avaliar a efetividade do treinamento, no início e ao final do estudo, a força dinâmica máxima de membros inferiores foi medida através do teste de 1 repetição máxima (RM) no exercício “leg press” (Technogyn, Italian). Para tanto, antes da realização do teste, cada indivíduo participou de 2 sessões de familiarização. Na primeira sessão, os indivíduos realizaram duas séries de 10 repetições com carga leve (50% do peso corporal), utilizando um intervalo de 2 minutos entre elas. Posteriormente, na segunda sessão, realizada após um intervalo de 48 horas, os indivíduos realizaram um teste de 3 RM.

Com relação ao teste de 1 RM, inicialmente, os indivíduos realizaram um aquecimento na bicicleta ergométrica durante 5 minutos em uma velocidade de 50 a 60 rotações por minuto e, em seguida, realizaram duas séries do exercício específico. A primeira série foi realizada com cinco repetições em 50% da carga máxima prevista (carga equivalente a 2 vezes o peso corporal no exercício “leg press”) e, a segunda, com 70% dessa carga. Um intervalo de dois minutos foi mantido entre as séries de aquecimento. Em seguida, para a obtenção da carga de 1RM, foram realizadas até cinco tentativas com um intervalo mínimo de três minutos entre as tentativas (BROWN & WEIR, 2001).

4.4 Avaliações

As avaliações (teste ergoespirométrico máximo e a sessão de avaliação das respostas cardiovasculares em repouso e a testes autonômicos) foram realizadas no Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da USP, cuja temperatura foi mantida entre 20 e 22°C. Para essas avaliações, os indivíduos foram orientados a realizar uma refeição leve 2 horas antes e a não ingerir, nesses dias, estimulantes, como café, chá, Coca-Cola e outros. Além disso, foram orientados a se abster de qualquer tipo de exercício físico nas 48 horas anteriores e da ingestão de bebidas alcoólicas nas 24 horas precedentes. As sessões de avaliação das respostas cardiovasculares em repouso e a testes autonômicos se iniciaram entre 13 e 15 horas e a avaliação da pressão arterial ambulatorial se iniciou entre 15 e 17 horas, logo após as sessões. Por outro lado, os testes ergoespirométricos máximos foram realizados de acordo com a disponibilidade de horários do médico. Em todas as avaliações os indivíduos com DP estavam

no “estado on” da medicação (tomaram a medicação para a DP 20 minutos antes de iniciarem as avaliações).

4.4.1 Teste ergoespirométrico

O teste ergoespirométrico máximo foi realizado em bicicleta ergométrica, utilizando-se um protocolo em rampa individualizado programado para que o indivíduo atingisse a exaustão em 10 ± 2 minutos. Assim, de acordo com o nível de condicionamento físico do indivíduo, uma carga entre 3 e 15 watts foi escolhida para que fosse adicionada a cada minuto durante o teste. Todos os testes foram iniciados com uma intensidade de 0 watts no primeiro minuto. Os indivíduos foram instruídos a pedalar entre 50 a 60 rotações por minuto.

Durante o teste, a frequência cardíaca e o eletrocardiograma foram continuamente monitorados (Cardio Perfect, modelo ST 2001, Holanda). A frequência cardíaca foi registrada ao final de cada 30 segundos. A pressão arterial foi medida a cada 2 minutos pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Os gases expirados foram coletados e avaliados por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, modelo CPX/D, Minnesota, EUA) em médias de 30 segundos.

A potência aeróbica foi avaliada pelo consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}). Os limiares ventilatórios foram identificados seguindo-se os pressupostos de Bhambhani e Singh (1985). O limiar anaeróbico (LA) foi identificado pela perda de linearidade do incremento da ventilação pulmonar (VE), pelo menor equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pela menor pressão expirada final de oxigênio ($PetO_2$). O ponto de compensação respiratória (PCR) foi identificado pela segunda perda de linearidade do incremento da VE, pelo menor equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) e pela maior pressão expirada final de dióxido de carbono ($PetCO_2$).

4.4.2 Sessão Experimental para avaliação cardiovascular em repouso e em resposta a testes autonômicos

O desenho do protocolo experimental empregado nessa sessão está apresentado na Figura 6. Ao se iniciar a sessão, os voluntários foram instrumentados com: eletrodos para o registro do eletrocardiograma, cinta

respiratória para avaliar os movimentos respiratórios, manguito para a medida da pressão arterial auscultatória no braço dominante e manguitos para medir a pressão arterial fotopletismográfica batimento a batimento no braço e no dedo médio do braço não dominante. Os voluntários permaneceram, então, em repouso deitado por 30 min.

Nos primeiros 10 minutos deste período, as ondas eletrocardiográficas, de respiração e de pressão arterial batimento a batimento foram coletadas com os indivíduos mantendo um padrão respiratório livre para posterior análise espectral. Em seguida, a pressão arterial auscultatória e a frequência cardíaca foram medidas em triplicata. Após estas medidas, foram realizados os testes autonômicos de respiração profunda e de se levantar. Posteriormente, os indivíduos sentaram numa poltrona confortável, onde permanecerão em repouso por mais 50 minutos. Os primeiros 10 primeiros minutos serviram para a recuperação do estresse ortostático. Nos 10 minutos seguintes, os sinais eletrocardiográfico, respiratório e de pressão arterial foram novamente coletados com respiração livre para a análise espectral. Em seguida, a pressão arterial auscultatória, a frequência cardíaca e o débito cardíaco foram medidos em triplicata. Posteriormente, foi realizado o teste autonômico de manobra de Valsalva.

Figura 6. Protocolo experimental. Aus = Auscultatório, Cinta resp = Cinta respiratória, PA = pressão arterial, FC = Frequência cardíaca, Resp = respiração, DC = Débito Cardíaco.

É importante ressaltar que se o valor da pressão arterial auscultatória na primeira medida realizada na sessão inicial estivesse muito diferente (mais de 10 mmHg) da média das medidas realizadas na fase diagnóstica, a sessão foi repetida em outra oportunidade.

As formas de realizar as medidas nessa sessão experimental estão descritas a seguir, bem como os procedimentos relacionados aos testes autonômicos.

4.4.3 Medidas

4.4.3.1 Pressão Arterial Auscultatória

A medida auscultatória de pressão arterial foi realizada com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para identificar a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, respectivamente (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão & Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2010). Esta medida foi sempre realizada por um mesmo avaliador experiente no mesmo indivíduo. A pressão arterial média foi calculada pela somatória da pressão arterial diastólica com um terço da pressão de pulso, ou seja:

pressão arterial média = pressão arterial diastólica + (pressão arterial sistólica – pressão arterial diastólica) / 3.

4.4.3.2 Pressão Arterial Fotopletismográfica

A pressão arterial também foi medida batimento a batimento pela técnica fotopletismográfica utilizando-se o equipamento Finometer (FMS – Finapress Mensurament System, Finometer, Arnhem, Netherlands). Para tanto, um manguito inflável de tamanho apropriado foi posicionado no dedo médio do indivíduo. Este manguito comporta um sensor infravermelho conectado a uma caixa que fica acoplada ao punho. Esta inclui um sistema controlador rápido de pressão para um ajuste contínuo do manguito de acordo com as mudanças mostradas pelo sensor. O manguito e a caixa do sensor infravermelho foram conectados a uma unidade principal que controla o fluxo de ar. Para a obtenção da onda de pressão arterial, o sensor infravermelho constata o diâmetro da artéria, enquanto que o sistema de fluxo de ar mantinha este

diâmetro constante a partir de inflação ou desinflação do manguito. A onda de pressão arterial derivou da pressão necessária, em cada momento, para manter o diâmetro da artéria fixo. A onda de pressão arterial obtida por este equipamento foi digitalizada e registrada em microcomputador por um analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Ohio, USA) com uma frequência de amostragem de 500 Hz para posterior realização da análise espectral.

4.4.3.3 Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca foi monitorada por um eletrocardiógrafo e seu registro foi feito sempre que necessário. Além disso, o traçado eletrocardiográfico foi digitalizado e gravado em microcomputador por um analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Ohio, USA) com frequência de amostragem de 500 Hz para posterior realização da análise espectral.

4.4.3.4 Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (UFI, Pneumotrace 2, California, USA) posicionada no tórax do indivíduo. O sinal obtido foi amplificado, digitalizado e gravado em microcomputador por um analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Ohio, USA), com uma frequência de amostragem de 500 Hz, para posterior realização da análise espectral.

4.4.3.5 Débito Cardíaco

O débito cardíaco (DC) foi medido pelo método indireto de Fick, através do processo de reinalação de CO₂ (JONES, CAMPBELL, MCHARDY, HIGGS & CLODE, 1967) que se baseia na fórmula:

$$DC = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Onde:

VCO₂— produção de CO₂;

CvCO₂— conteúdo venoso de CO₂;

CaCO₂ – conteúdo arterial de CO₂.

Para esta análise, foi utilizado um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX/D, Minnesota, USA). Inicialmente, o

indivíduo respirou normalmente o ar ambiente. Durante este período, o VCO_2 foi medido e o CaCO_2 foi estimado pelo PetCO_2 (pressão expirada final de CO_2). Em seguida, para avaliar o CvCO_2 , foi realizado o procedimento de reinalação de CO_2 , durante o qual o indivíduo precisou inspirar e expirar, por um período de 20 segundos, o ar de uma bolsa contendo concentrações de CO_2 em 8% e de O_2 em 35%. Esta manobra foi realizada até se obter um equilíbrio entre o ar inspirado e o expirado, o que permitiu estimar o conteúdo venoso de CO_2 (CvCO_2) e, assim, calcular o DC na formula exposta acima.

4.4.3.6 Resistência Vascular Periférica e Volume Sistólico

A resistência vascular periférica foi calculada pelo quociente entre os valores de pressão arterial média auscultatória e do débito cardíaco. O volume sistólico foi calculado pelo quociente entre o débito cardíaco e a frequência cardíaca.

4.4.3.7 Modulação Autonômica do Sistema Cardiovascular

As modulações simpáticas e parassimpáticas do sistema cardiovascular foram avaliadas pela técnica da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial. Para tanto, foram utilizadas as ondas eletrocardiográfica, da respiração e da pressão arterial, que foram coletadas a cada batimento cardíaco e digitalizadas pelo sistema Windaq com frequência de amostragem de 500Hz por canal. Estes sinais foram analisados através do programa Heart Scope II (A.M.P.S LLC, versão 1.3.0.3, New York, USA), que calculou os intervalos R-R, e os valores da pressão arterial sistólica, da pressão arterial diastólica e da respiração a cada ciclo cardíaco.

Posteriormente, em períodos estacionários de 300 batimentos, os parâmetros autorregressivos foram estimados pelo recurso de Levingson-Durbin, e a ordem do modelo foi escolhida pelo critério de Akaike. Com este procedimento, foi possível calcular o poder espectral total e quantificar a frequência central e o poder de cada banda relevante do espectro, seguindo-se as recomendações do Task Force sobre o assunto (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Para se avaliar a relação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial com a da respiração foi analisada a coerência entre os picos de baixa e alta frequência da variabilidade destes sinais. Foram considerados picos de alta frequência, aqueles obtidos entre 0,15 e 0,40Hz e que apresentaram coerência acima de 0,5 com a respiração. Foram considerados picos de baixa frequência, aqueles observados entre 0,04 e 0,15Hz e que não apresentaram coerência superior a 0,5 com a respiração. Os poderes das bandas foram analisados em unidades absolutas e normalizadas. O processo de normalização de cada banda de frequência espectral foi realizado dividindo-se o valor da banda pelo valor total do espectro, do qual foi subtraído o valor da banda de muito baixa frequência ($<0,04\text{Hz}$). O resultado foi multiplicado por 100 (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Para a interpretação dos resultados, todas as variáveis foram consideradas. Os valores absolutos e normalizados da banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca foram considerados como representantes da modulação parassimpática cardíaca, enquanto os valores absolutos e normalizados da variabilidade da frequência cardíaca na banda de baixa frequência foram interpretados como decorrente, principalmente, da modulação simpática para o coração. A razão entre as bandas de alta e baixa frequências foi considerada como o balanço simpatovagal cardíaco (Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology, 1996). A modulação simpática vasomotora foi considerada pela análise do valor absoluto da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica (PAGANI, LOMBARDI, GUZZETTI, RIMOLDI, FURLAN, PIZZINELLI, SANDRONE, Malfatto, DELL'ORTO, PICCALUGA, TURILL, BASELLI, CERUTTI & MALLIANI, 1986).

4.4.3.8 Avaliação do Controle Barorreflexo Espontâneo

Com o intuito de se obter informações sobre a relação entre as alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca, foi analisada a sensibilidade espontânea barorreflexa através do método sequencial. Para isto, foi utilizado o programa Heart Scope II (A.M.P.S LLC, versão 1.3.0.3, New

York, USA), que selecionou sequências de 3 ou mais batimentos consecutivos com mudanças de pressão arterial sistólica (de pelo menos 1mmHg) e do intervalo cardíaco (de pelo menos 4ms) no mesmo sentido. Em cada uma destas sequências, foi calculada a reta de regressão linear e só foram aceitas como relacionadas ao controle barorreflexo, aquelas com coeficiente de correlação $\geq 0,8$. Para cada sequência válida, foi calculada a inclinação da reta de regressão linear, e a sensibilidade do barorreflexo foi calculada pelo valor médio de todas as inclinações (BERTINIERI, DI RIENZO, CAVALLAZZI, FERRARI, PEDOTTI & MANCIA, 1985).

4.4.3.9 Testes Autonômicos

4.4.3.9.1 Teste de Respiração profunda - resposta da frequência cardíaca

A análise da resposta da frequência cardíaca durante a realização da respiração profunda foi feita com o indivíduo na posição deitada. Durante 1 minuto, o voluntário realizou 6 respirações profundas com 5 segundos de inspiração e 5 de expiração. O eletrocardiograma foi continuamente monitorado. O resultado foi expresso pela média da diferença das frequências cardíacas máxima e mínima dos 6 ciclos respiratórios (EWING & CLARKE, 1982).

4.4.3.2 Teste de Levantar-se - resposta da frequência cardíaca

O teste iniciou-se com o indivíduo deitado na posição supina por 5 minutos. A seguir, foi solicitado que ele se levantasse e permanecesse em pé. Durante o teste, o eletrocardiograma foi continuamente monitorado. O resultado foi avaliado pela razão entre os valores do intervalo R-R medidos no 30º e 15º batimentos após o voluntário se levantar (EWING & CLARKE, 1982).

4.4.3.3 Teste de Levantar-se - resposta da pressão arterial

No teste anterior, a pressão arterial sistólica também foi medida com o indivíduo em posição supina e após 1 minuto em pé. O resultado foi calculado pela diferença dos valores obtidos na posição deitada e em pé (EWING & CLARKE, 1982).

4.4.3.4 Manobra de Valsava - resposta da frequência cardíaca

A resposta da frequência cardíaca durante a realização da Manobra de Valsava foi avaliada com o indivíduo na posição sentada. Ele precisou realizar uma expiração forçada em um bucal conectado a um manômetro de mercúrio com um esforço suficiente para manter a pressão expiratória em 40 mmHg por 15 segundos. O eletrocardiograma foi monitorado durante a manobra e por 15 segundo de recuperação. O procedimento foi realizado 3 vezes, com um intervalo de 1 minuto entre as manobras. O resultado foi expresso pela média das 3 razões entre as durações do maior valor do intervalo R-R após cada manobra e do menor valor do intervalo R-R durante cada esforço (EWING & CLARKE, 1982).

4.4.3.10 Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A monitorização ambulatorial da pressão arterial foi realizada por um monitor oscilométrico automático (SpaceLabs, 90207, Washington, USA). O monitor foi colocado no braço não dominante do indivíduo, permanecendo por 24 horas e realizando medidas a cada 15 minutos. Durante o período com o monitor, o voluntário foi orientado a anotar as atividades realizadas e os horários que realizou cada atividade. Ele foi instruído a não ingerir bebidas alcoólicas, não fazer exercícios físicos e não dormir no período diurno. Além disso, foi solicitado que o voluntário com DP mantivessem horários e atividades semelhantes na monitorizações ambulatoriais realizadas no início e fim do estudo (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011).

4.5 Intervenções

4.5.1 Treinamento Resistido

O treinamento resistido realizado pelo grupo DPTR foi constituído por 5 exercícios resistidos: agachamento, puxada por trás, *leg press*, supino e flexão plantar. Em cada exercício, a sobrecarga do treinamento foi aumentada progressivamente ao longo das 12 semanas, seguindo o protocolo apresentado na Tabela 1. O intervalo entre as séries e entre os exercícios foi de, pelo menos, 2 minutos durante todo o estudo.

Tabela 1 – Progressão do Treinamento Resistido.

Semana	Série	Repetições Máximas
1-2	2	10-12
3-4	3	10-12
5-6	3	8-10
7-8	4	8-10
9-10	4	8-10
11-12	4	6-8

4.5.2 Intervenção Controle

Durante as 12 semanas do estudo, os indivíduos do grupo DPCO foram instruídos a manterem os seus hábitos de vida. Por questões éticas, após o término do estudo, foi oferecido aos indivíduos desse grupo um programa de treinamento físico.

4.6 Análise dos dados

O valor dos dados hemodinâmicos medidos em triplicata foi calculado pela média das 3 medidas realizadas. Os dados da pressão arterial ambulatorial foram avaliados em médias horárias e nas médias obtidas para os períodos de 24 horas, vigília e sono relatados pelos voluntários. O descenso noturno foi calculado, em termos absolutos, pela diferença entre os valores medidos no período de vigília e de sono e, em valores relativos, pelo quociente desta diferença pelo valor de vigília, sendo o resultado multiplicado por 100. Foram considerados válidos apenas os registros que tenham pelo menos 80% das medidas válidas (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011).

4.7 Análise Estatística

Primeiramente, os dados foram testados quanto à sua normalidade através do teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Sminov. Os dados não normais foram transformados matematicamente (logaritmicamente) para a obtenção de uma distribuição normal.

4.7.1 Comparação inicial dos indivíduos com e sem DP

As características iniciais dos indivíduos com e sem DP foram comparadas pelo teste t-Student para amostras não repetidas nas variáveis contínuas e pelo teste de qui-quadrado na variável categórica (gênero).

4.7.2 Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com DP

O efeito do treinamento resistido nos indivíduos com DP foi avaliado pela análise de variância (ANOVA) de 2 fatores, tendo como fator não repetido o grupo (DPCO e DPTR) e como fator repetido a fase do estudo (início ou fim). Quando necessário, empregou-se o teste de “post-hoc” de Newman Keuls para se localizar a diferença significativa. Para as variáveis que apresentaram diferenças basais entre os grupos, utilizou-se a análise de covariância (ANCOVA), estabelecendo-se o valor início como covariada.

4.7.3 Comparação entre os indivíduos com e sem DP no final do estudo

Para se verificar se as intervenções resultaram em equiparação dos indivíduos com DP aos sem DP, os dados obtidos no final do estudo nos dois grupos de indivíduos com DP (DPCO e DPTR) e os dados iniciais do grupo de indivíduos sem DP foram comparados pela análise de variância (ANOVA) de 1 fator para amostras não repetidas.

Em todas as análises foi adotado o nível de significância de $P \leq 0,05$ e os dados são apresentados como média $\pm$ desvio-padrão.

5 RESULTADOS

Aproximadamente 150 indivíduos demonstraram interesse em participar do estudo. Destes, 70 indivíduos (44 com DP e 26 sem DP), que aparentemente apresentavam o perfil proposto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Durante os exames preliminares, 23 indivíduos (14 com DP e 9 sem DP) foram excluídos pelos motivos apresentados na Figura 6. Dessa forma, 17 indivíduos sem DP e 30 com DP participaram das avaliações iniciais do estudo. Posteriormente, os indivíduos com DP foram aleatoriamente alocados nos grupos DPCO (n=15) e DPTR (n=15). Durante o período de intervenção, 3 indivíduos do grupo DPCO saíram do estudo pelos motivos apresentados na Figura 6 e, portanto, 12 indivíduos do grupo DPCO e 15 do DPTR completaram a fase longitudinal do estudo (avaliação inicial e final).

Figura 7 – Fluxograma dos participantes.

5.1 Comparação inicial dos indivíduos com e sem DP

Para analisar as alterações proporcionadas pela DP, foi realizada uma comparação entre os indivíduos com e sem DP. Foram incluídos nesta análise, os dados obtidos na avaliação inicial de todos os indivíduos com DP que completaram a fase longitudinal do estudo e de todos os indivíduos sem DP que

foram avaliados. Desta forma, fizeram parte nesta análise, 27 indivíduos com DP e 17 indivíduos sem DP.

5.1.1 Casuística

As características dos indivíduos estão apresentadas na TABELA 2.

TABELA 2 – Características dos indivíduos com doença de Parkinson obtidas na avaliação inicial e dos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 27)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 17)	P
Gênero (M / F)	23 / 4	12 / 5	0,40
Idade (anos)	65 ± 8	67 ± 10	0,48
Antropométricas			
Peso (kg)	71,5 ± 14,2 †	62,6 ± 10,0	0,03
Estatura (m)	1,65 ± 0,10 †	1,60 ± 0,10	0,05
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 3,8	24,6 ± 3,0	0,18
Hemodinâmicas de repouso			
PAS (mmHg)	118 ± 11	119 ± 7	0,66
PAD (mmHg)	78 ± 7	77 ± 8	0,60
FC (bpm)	72 ± 7	69 ± 11	0,18
Características da Doença			
<i>H & Y modificado</i>			
Estágios 2 / 2,5 / 3 (n)	13 / 4/ 10	-----	-----
Duração (anos)	8,8 ± 4,6	-----	-----
UPDRS - sessão motora (pontos)	42,8 ± 11,2	-----	-----
<i>Medicamentos</i>			
Levodopa (%)	88,8	-----	-----
Agonista Dopaminérgico (%)	51,9	-----	-----
Selegelina (%)	18,5	-----	-----
Entacapona (%)	7,4	-----	-----
Anticolinérgico (%)	11,1	-----	-----
Amantadina (%)	3,3	-----	-----

Dados = média ± DP. M = masculino, F = feminino, IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, H & Y = Hoehn & Yahr, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson (P≤0,05).

Conforme pode ser verificado, todos os indivíduos apresentaram as características de acordo com os critérios de inclusão do estudo. Além disso, nenhum deles apresentou doença cardiovascular, problema osteomuscular que contraindicasse a prática de exercícios resistidos, uso de medicamentos regulares que pudessem afetar o sistema cardiovascular (exceto os medicamentos para o tratamento da DP) e prática regular em programas estruturados de atividade física de lazer mais do que 2 vezes por semana.

Os indivíduos com DP apresentaram valores de peso corporal e estatura significativamente maiores que os indivíduos sem DP, porém o índice de massa corporal não diferiu entre os indivíduos com e sem DP. Todas as demais características foram semelhantes entre os grupos ($P>0,05$).

5.1.2. Modulação Autonômica cardiovascular

Os dados autonômicos não puderam ser obtidos em alguns indivíduos devido à qualidade dos sinais e, também, em um indivíduo com DP que não realizou este teste. Desta forma, o número de indivíduos incluídos em cada análise específica está demonstrado nas tabelas.

Os parâmetros autonômicos medidos na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem PD estão apresentados na TABELA 3.

TABELA 3 – Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como da sensibilidade barorreflexa medidos nas posições deitada e sentada na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson	Indivíduos sem doença de Parkinson	P
Posição deitada			
<i>Variabilidade da FC e da PAS</i>	n = 22	n = 12	
VT _{R-R} (ms ²)	413 ± 351	572 ± 272	0,19
BF _{R-R} (ms ²)	159 ± 116	132 ± 144	0,57
AF _{R-R} (ms ²)	86 ± 79	115 ± 86	0,33
BF _{R-R} (un)	61 ± 15 †	45 ± 9	0,00
AF _{R-R} (un)	31 ± 13 †	45 ± 7	0,00
BF/AF	2,3 ± 1,3 †	1,0 ± 0,3	0,00
BF _{PAS} (mmHg ²)	8 ± 13	11 ± 15	0,52
<i>Sensibilidade Barorreflexa</i>	n = 18	n = 12	
Ganho médio (ms/mmHg)	5,0 ± 2,2	6,2 ± 2,6	0,20
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	4,4 ± 1,9	4,9 ± 2,4	0,54
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	5,3 ± 2,4	6,8 ± 2,9	0,13
Posição sentada			
<i>Variabilidade da FC e da PAS</i>	n = 20	n = 13	
VT _{R-R} (ms ²)	531 ± 314	667 ± 299	0,22
BF _{R-R} (ms ²)	226 ± 191	212 ± 184	0,84
AF _{R-R} (ms ²)	131 ± 145	156 ± 114	0,61
BF _{R-R} (un)	60 ± 12 †	49 ± 10	0,01
AF _{R-R} (un)	32 ± 11 †	41 ± 7	0,02
BF/AF	2,3 ± 1,6 †	1,3 ± 0,4	0,02
ln BF _{PAS} (mmHg ²)	0,98 ± 1,21 †	1,98 ± 1,34	0,05
<i>Sensibilidade Barorreflexa</i>	n = 17	n = 13	
Ganho médio (ms/mmHg)	5,4 ± 1,7	6,5 ± 2,2	0,11
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	5,3 ± 1,7	6,6 ± 2,8	0,18
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	5,6 ± 1,8	6,7 ± 2,4	0,18

Dados = média ± DP. FC = frequência cardíaca, VT = variância total, R-R = intervalo R-R, BF = banda de baixa frequência, AF = banda de alta frequência, PAS = pressão arterial sistólica, ln = logaritmo natural, Pos = sequências positivas, Neg = sequências negativas. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson (P≤0,05).

Em comparação aos indivíduos sem DP, os indivíduos com DP apresentaram valores significativamente maiores da banda normalizada de baixa frequência e da razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca e menores da banda normalizada de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca. Essas diferenças foram observadas tanto na posição deitada quanto na sentada. Por outro lado, a banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica foi significativamente menor nos indivíduos com DP do que nos sem a DP apenas na posição sentada. Os demais parâmetros da análise da variabilidade de frequência cardíaca e da pressão arterial bem como os parâmetros da sensibilidade barorreflexa espontânea não diferiram entre os grupos em nenhuma das posições ($P>0,05$).

5.1.3 Respostas aos Testes Autonômicos

As respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico não puderam ser obtidas em um indivíduo por problemas na qualidade dos sinais e pela dificuldade na realização das tarefas (1 indivíduo com DP) e, também, em um indivíduo sem DP que não realizou estes testes. Desta forma, a amostra para esta análise foi composta por 26 indivíduos com DP e 16 indivíduos sem DP.

As respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico obtidas na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP estão apresentadas na TABELA 4.

TABELA 4 – Respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico obtidas na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 26)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 16)	P
Respiração profunda			
FC (bpm)	10 ± 10	13 ± 8	0,33
Levantar			
PAS (mmHg)	-13 ± 11 †	-1 ± 10	0,00
IR-R	1,03 ± 0,08 †	1,09 ± 0,09	0,04
Manobra de Valsalva			
ln IR-R (mm/seg)	0,25 ± 0,18 †	0,39 ± 0,22	0,03

Dados = média ± DP. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, IR-R = intervalo R-R, ln = logaritmo natural. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$).

Como pode ser observado, os dois grupos não apresentaram diferenças na resposta da frequência cardíaca ao teste respiração profunda ($P > 0,05$). No entanto, os indivíduos com DP demonstraram maior queda da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar, assim como respostas atenuadas do intervalo R-R tanto ao teste de se levantar quanto ao teste Manobra de Valsalva em comparação aos indivíduos sem DP.

5.1.4 Pressão Arterial Clínica

Um indivíduo sem DP não realizou a avaliação da pressão arterial clínica.

Os valores da pressão arterial clínica medidos pelo método auscultatório na posição deitada e sentada na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 5.

TABELA 5 – Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas nas posições deitada e sentada na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 27)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 16)	P
Posição deitada			
PAS (mmHg)	120 ± 13	117 ± 9	0,45
PAM (mmHg)	92 ± 7 †	88 ± 7	0,05
PAD (mmHg)	78 ± 6 †	73 ± 6	0,01
Posição sentada			
PAS (mmHg)	122 ± 18	119 ± 9	0,54
PAM (mmHg)	94 ± 10	91 ± 6	0,36
PAD (mmHg)	80 ± 8	77 ± 6	0,28

Dados = média ± DP. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$).

A pressão arterial média e diastólica medidas na posição deitada foram significativamente maiores nos indivíduos com DP em comparação aos indivíduos sem DP. No entanto, estas pressões arteriais (média e diastólica) não diferiram entre os grupos quando medidas na posição sentada ($P > 0,05$). A pressão arterial diastólica foi semelhante entre os grupos nas duas posições.

5.1.5 Determinantes Hemodinâmicos da Pressão Arterial

Um indivíduo sem DP não realizou a avaliação dos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial.

Os valores dos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial medidos na posição sentada na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 6.

TABELA 6 – Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 27)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 16)	P
RVP (mmHg/L.min ⁻¹)	24 ± 5 †	30 ± 12	0,03
DC (L/min)	4,1 ± 0,7 †	3,5 ± 1,2	0,04
VS (ml)	62 ± 13	53 ± 19	0,07
FC (bpm)	68 ± 8	68 ± 10	0,95

Dados = média ± DP. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson (P≤0,05).

Os indivíduos com DP apresentaram valores significativamente menores de resistência vascular periférica e maiores de débito cardíaco quando comparados aos indivíduos sem DP. Os outros parâmetros avaliados, volume sistólico e frequência cardíaca, não difeririam entre os grupos (P>0,05).

5.1.6 Monitorização Ambulatorial

Os dados ambulatoriais não puderam ser obtidos em 1 indivíduo que se recusou a fazer a monitorização e em 3 indivíduos que, apesar de repetirem a monitorização ambulatorial, não apresentaram dados com boa qualidade. Desta forma, a amostra para esta análise foi composta por 25 indivíduos com DP e 15 indivíduos sem DP.

Os dados obtidos na monitorização ambulatorial da pressão arterial realizada na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 7.

TABELA 7 – Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 25)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 15)	P
PAS 24 horas (mmHg)	121 ± 11	121 ± 6	0,99
PAS vigília (mmHg)	122 ± 11	124 ± 6	0,57
PAS sono (mmHg)	118 ± 15	112 ± 8	0,19
Descenso Noturno (%)	3,5 ± 10,3 †	9,6 ± 4,5	0,04
PAD 24 horas (mmHg)	75 ± 9	74 ± 7	0,75
PAD vigília (mmHg)	77 ± 9	77 ± 7	0,95
PAD sono (mmHg)	71 ± 10	67 ± 9	0,21
Descenso Noturno (%)	7,8 ± 10,7	12,9 ± 6,1	0,10
FC 24 horas (bpm)	74 ± 7 †	69 ± 9	0,05
FC vigília (bpm)	77 ± 8	72 ± 9	0,11
FC sono (bpm)	67 ± 7 †	59 ± 8	0,00

Dados = média ± DP. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$).

Os indivíduos com DP apresentaram descenso noturno relativo da pressão arterial sistólica significativamente menor que os indivíduos sem DP. Além disso, apresentaram médias da frequência cardíaca de 24 horas e sono significativamente maiores do que os indivíduos sem DP. Os demais parâmetros da monitorização ambulatorial não diferiram entre os grupos ($P > 0,05$).

5.1.7 Teste Ergoespiométrico

As respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespiométrico máximo realizado na avaliação inicial dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP estão apresentadas na TABELA 8.

TABELA 8 – Respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo realizado na avaliação inicial dos indivíduos com doença de Parkinson e nos indivíduos sem doença de Parkinson.

	Indivíduos com doença de Parkinson (n = 27)	Indivíduos sem doença de Parkinson (n = 17)	P
Carga _{Pico} (watts)	99 ± 44	111 ± 54	0,36
VO _{2 LA} (ml/kg/min)	10,0 ± 2,2	11,5 ± 3,1	0,13
VO _{2 PCR} (ml/kg/min)	14,7 ± 2,8 †	17,8 ± 5,1	0,04
VO _{2 Pico} (ml/kg/min)	18,0 ± 4,6 †	21,6 ± 6,8	0,05
FC _{LA} (bpm)	103 ± 16	110 ± 15	0,31
FC _{PCR} (bpm)	119 ± 18 †	140 ± 13	0,00
FC _{Pico} (bpm)	134 ± 23 †	158 ± 16	0,00
PAS _{LA} (mmHg)	136 ± 17	136 ± 13	0,83
PAS _{PCR} (mmHg)	150 ± 21 †	171 ± 24	0,00
PAS _{Pico} (mmHg)	164 ± 24 †	182 ± 26	0,01

Dados = média ± DP. VO₂ = consumo de oxigênio, FC = frequência cardíaca, LA = limiar anaeróbico, PCR = ponto de compensação respiratório, PAS = pressão arterial sistólica. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson (P≤0,05).

Todos os testes foram interrompidos por cansaço físico e nenhum dos indivíduos incluídos apresentou alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardiovasculares. A carga máxima atingida nos testes não foi significante diferente entre os grupos.

Os indivíduos com DP apresentaram respostas metabólicas (consumo de oxigênio) e cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial sistólica) em intensidades mais elevadas do esforço (i.e. ponto de compensação respiratória e pico do exercício) significativamente menores em comparação aos indivíduos sem DP. Todos os demais parâmetros avaliados foram semelhantes entre os grupos (P>0,05).

A recuperação da frequência cardíaca aos 60 segundos pós-exercício foi significativamente menor nos indivíduos com DP do que nos indivíduos sem DP (9 ± 10 vs. 21 ± 8 bpm, P=0,00).

5.2 Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com DP

Para avaliar o efeito de 12 semanas de treinamento resistido progressivo sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular dos indivíduos com DP, foram comparados os dados dos grupos DPCO e DPTR obtidos nas avaliações iniciais e finais do estudo.

5.2.1 Força muscular

Para avaliar a efetividade do treinamento resistido em seu objetivo primário, i.e. seus efeitos musculares, a força dinâmica máxima de membros inferiores foi avaliada. Os resultados desta avaliação no início e no final do estudo nos dois grupos de indivíduos com DP estão apresentados na TABELA 9.

TABELA 9 – Força dinâmica máxima de membros inferiores medida na avaliação inicial e final do estudo nos indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 12)		DPTR (n = 15)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
1 RM Leg Press (kg)	86 ± 26	81 ± 24 *	88 ± 23	108 ± 27 # *

Dados = média ± DP. RM = repetição máxima. # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P \leq 0,05$); * = diferença significativa do início ($P \leq 0,05$).

A força dinâmica máxima de membros inferiores aumentou significativamente da avaliação inicial para a final no grupo DPTR e diminuiu no grupo DPCO, diferindo significativamente entre os grupos no final do estudo.

5.2.2 Modulação Autonômica cardiovascular

Os dados autonômicos não puderam ser obtidos em alguns indivíduos por problemas na qualidade dos sinais. Desta forma, a amostra utilizada em cada análise está apresentada na tabela.

Os parâmetros autonômicos medidos nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentados na TABELA 10.

TABELA 10 – Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como da sensibilidade barorreflexa medidos na posição deitada e sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO		DPTR	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
Posição Deitada				
<i>Variabilidade FC e PAS</i>	n = 12	n = 12	n = 10	n = 10
VT _{R-R} (ms ²)	430 ± 386	474 ± 350	394 ± 323	584 ± 701
BF _{R-R} (ms ²)	151 ± 115	261 ± 217	168 ± 123	195 ± 268
AF _{R-R} (ms ²)	80 ± 68	142 ± 156	94 ± 94	235 ± 399
BF _{R-R} (un)	60 ± 14	63 ± 10	61 ± 17	47 ± 20 # *
AF _{R-R} (un)	31 ± 12	30 ± 10	31 ± 13	38 ± 15
ln BF/AF	0,71 ± 0,65	0,80 ± 0,52	0,60 ± 0,53	0,19 ± 0,84
BF PAS (mmHg ²)	9 ± 14	10 ± 20	7 ± 12	7 ± 14
Barorreflexo	n = 10	n = 10	n = 8	n = 8
Ganho médio (ms/mmHg)	5,0 ± 2,0	5,7 ± 2,7	5,1 ± 2,5	5,7 ± 1,5
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	4,1 ± 1,5	5,2 ± 3,4	4,8 ± 2,4	5,4 ± 1,5
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	5,7 ± 2,8	6,0 ± 3,2	4,7 ± 1,7	6,1 ± 2,4
Posição Sentada				
<i>Variabilidade FC e PAS</i>	n = 9	n = 9	n = 11	n = 11
VTR-R (ms ²)	511 ± 364	587 ± 498	547 ± 285	1506 ± 2909
BFR-R (ms ²)	197 ± 208	257 ± 234	250 ± 183	374 ± 653
AFR-R (ms ²)	106 ± 128	122 ± 136	152 ± 161	742 ± 1807
BFR-R (un)	61 ± 13	61 ± 13	60 ± 11	46 ± 15 # *
AFR-R (un)	32 ± 14	32 ± 11	33 ± 9	41 ± 12
BF/AF	2,6 ± 2,0	2,3 ± 1,5	2,1 ± 1,2	1,4 ± 0,9
BF PAS (mmHg ²)	7 ± 6	3 ± 5	1 ± 2	4 ± 7
Barorreflexo	n = 8	n = 8	n = 9	n = 9
Ganho médio (ms/mmHg)	5,4 ± 1,8	5,9 ± 2,0	5,3 ± 1,7	6,4 ± 3,1
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	5,7 ± 1,9	5,5 ± 1,7	5,0 ± 1,6	5,4 ± 3,2
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	5,6 ± 1,6	5,7 ± 2,2	5,6 ± 2,2	6,4 ± 3,1

Dados = média ± DP. FC = frequência cardíaca, VT = variância total, BF = banda de baixa frequência, AF = banda de alta frequência, R-R = intervalo R-R, ln = logaritmo natural, PAS = pressão arterial sistólica. Pos = sequências positivas, Neg = sequências negativas # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle (P≤0,05); * = diferença significativa do início (P≤0,05).

A ANOVA detectou interação significativa entre os fatores grupo e fase apenas para os valores normalizados da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca medidos tanto na posição deitada quanto sentada ($P=0,01$ e $P=0,05$, respectivamente). Assim, os indivíduos do grupo DPTR apresentaram redução significativa desta variável da avaliação inicial para a final do estudo, diferindo significativamente da manutenção observada no grupo DPCO.

Nas demais variáveis, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, nem entre as sessões ($P>0,05$).

5.2.3 Respostas aos Testes Autonômicos

As respostas cardiovasculares aos testes de estresse autonômico não puderam ser obtidas em um indivíduo por problemas na qualidade dos sinais e pela dificuldade na realização das tarefas (1 indivíduo com DP). Desta forma, a amostra para esta análise foi composta por 12 indivíduos no grupo DPCO e 14 no DPTR.

As respostas cardiovasculares aos testes autonômicos avaliadas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentadas na TABELA 11.

TABELA 11 – Respostas cardiovasculares aos testes autonômicos obtidas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 12)		DPTR (n = 14)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
Respiração profunda				
FC (bpm)	10 ± 8	9 ± 6	10 ± 12	10 ± 9
Levantar				
PAS (mmHg)	-12 ± 10	-11 ± 10	-14 ± 11	-6 ± 10 # *
IR-R	1,07 ± 0,09	1,07 ± 0,08	1,00 ± 0,07	1,06 ± 0,14
Manobra de Valsalva				
IR-R (mm/seg)	1,28 ± 0,22	1,26 ± 0,21	1,32 ± 0,30	1,31 ± 0,31

Dados = média ± DP. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, IR-R = intervalo R-R. # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P\leq 0,05$); * = diferença significativa do início ($P\leq 0,05$).

A ANOVA detectou interação significativa entre os fatores grupo e fase para a resposta da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar ($P=0,03$), demonstrando que os indivíduos do grupo DPTR apresentaram redução significativa na diminuição da PAS neste teste da avaliação inicial para a final do estudo, diferindo significativamente da manutenção observada no grupo DPCO.

Nas demais variáveis, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, nem entre as sessões ($P>0,05$).

5.2.4 Pressão Arterial Clínica

Os valores da pressão arterial clínica medidos pelo método auscultatório na posição deitada e sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentados na TABELA 12.

TABELA 12 – Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas na posição deitada e sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 12)		DPTR (n = 15)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
Posição deitada				
PAS (mmHg)	117 ± 12	114 ± 9	123 ± 14	118 ± 12
PAM (mmHg)	92 ± 7	89 ± 7	92 ± 7	89 ± 9
PAD (mmHg)	79 ± 6	77 ± 6 *	77 ± 6	75 ± 8 *
Posição sentada				
PAS (mmHg)	116 ± 15	115 ± 11	127 ± 18 #	125 ± 14 #
PAM (mmHg)	92 ± 9	91 ± 7	95 ± 10	95 ± 10
PAD (mmHg)	81 ± 7	79 ± 6	79 ± 8	80 ± 9

Dados = média ± DP. # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P\leq 0,05$); * = diferença significativa do início ($P\leq 0,05$).

A ANOVA não detectou nenhuma interação significativa entre os fatores grupo e fase para nenhuma das variáveis analisadas. Porém, identificou efeito significativo para o fator principal fase na pressão arterial diastólica medida na

posição deitada ($P=0,05$). Assim, a pressão arterial diastólica na posição deitada diminuiu significativamente do início para o final do estudo, independentemente do grupo avaliado (DPCO e DPTR).

Além disso, a ANOVA também identificou efeito significativo para o fator principal grupo na pressão arterial sistólica sentada ($P=0,04$). Assim, independentemente da fase do estudo (avaliação inicial ou final), os indivíduos do grupo DPTR apresentaram valores significativamente maiores de pressão arterial sistólica em comparação ao grupo DPCO.

5.2.5 Determinantes Hemodinâmicos da Pressão Arterial

Os valores dos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial medidos na posição sentada nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentados na TABELA 13.

TABELA 13 – Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 12)		DPTR (n = 15)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
RVP (mmHg/L.min ⁻¹)	24 ± 3	23 ± 5	24 ± 6	25 ± 5
DC (L/min)	4,0 ± 0,8	4,2 ± 1,0	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,9
VS (ml)	59 ± 13	62 ± 17	64 ± 13	63 ± 17
FC (bpm)	69 ± 7	68 ± 6	67 ± 9	66 ± 8

Dados = média ± DP.

A ANOVA não detectou nenhum efeito ou interação significativa na análise dos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial. Assim, a resistência vascular periférica, o débito cardíaco, o volume sistólico e a frequência cardíaca foram semelhantes entre os grupos nas duas fases (avaliação inicial e final) e não se alteraram em nenhum grupo ao longo do estudo ($P>0,05$).

5.2.6 Monitorização Ambulatorial

Os dados ambulatoriais não puderam ser obtidos em 2 indivíduos com DP que, apesar de repetirem a monitorização, não apresentaram dados com boa qualidade (2 indivíduos do grupo Controle). Desta forma, a amostra para esta análise foi composta por 10 indivíduos no grupo DPCO e 15 no DPTR. Além disso, devido os grupos terem apresentando algumas diferenças significantes nos valores iniciais no estudo, realizou-se também a análise de covariância para estes parâmetros (descenso noturno das pressões arteriais sistólica e diastólica).

Os dados das monitorizações ambulatoriais realizadas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentados na TABELA 14.

TABELA 14 – Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 10)		DPTR (n = 15)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
PAS 24 horas (mmHg)	117 ± 12	114 ± 9	124 ± 10 #	125 ± 13 #
PAS vigília (mmHg)	120 ± 13	116 ± 11	124 ± 9	127 ± 13 #
PAS sono (mmHg)	109 ± 11	111 ± 8	124 ± 15 #	123 ± 15 #
Descenso Noturno (%)	8,5 ± 9,0	4,1 ± 7,8 *	0,2 ± 9,9 #	3,3 ± 7,9 *
PAD 24 horas (mmHg)	72 ± 6	73 ± 5	77 ± 10	75 ± 8
PAD vigília (mmHg)	75 ± 6	75 ± 7	78 ± 10	77 ± 8
PAD sono (mmHg)	66 ± 7	68 ± 5	74 ± 10 #	72 ± 8 #
Descenso Relativo (%)	12,7 ± 9,0	9,1 ± 9,6	4,5 ± 10,8 #	7,2 ± 7,0
FC 24 horas (bpm)	74 ± 5	75 ± 7	74 ± 9	72 ± 10
FC vigília (bpm)	78 ± 6	80 ± 7	76 ± 9	74 ± 11
FC sono (bpm)	66 ± 4	66 ± 6	68 ± 9	67 ± 11

Dados = média ± DP. # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P \leq 0,05$); * = diferença significativa do início ($P \leq 0,05$).

A ANOVA detectou interação significativa entre os fatores grupo e fase para a pressão arterial sistólica de vigília ($P=0,04$). Assim, apesar da manutenção observada nos valores desta pressão em ambos os grupos da avaliação inicial para a final, na avaliação final do estudo, os indivíduos do grupo DPTR apresentaram valores significativamente maiores do que os indivíduos do grupo DPCO.

Interação significativa também foi observada para os descensos noturnos das pressões arteriais sistólica ($P=0,00$) e diastólica ($P=0,03$). Assim, estes descensos eram significativamente maiores no grupo DPCO que no grupo DPTR na avaliação inicial e deixaram de diferir na avaliação final. Os indivíduos do grupo DPCO reduziram o descenso relativo da pressão arterial sistólica da avaliação inicial para a final e os indivíduos do grupo DPTR aumentaram o descenso da pressão arterial sistólica ao longo do estudo. No entanto, quando os valores da avaliação inicial foram incluídos como covariada na ANCOVA, os valores ajustados dessas variáveis não diferiram significativamente entre os grupos DPCO e DPTR (descenso pressão arterial sistólica = $3,5 \pm 1,7$ vs. $6,4 \pm 1,4\%$, $P=0,22$; descenso pressão arterial diastólica = $6,1 \pm 1,8$ vs. $9,1 \pm 1,5\%$, $P=0,24$).

A ANOVA também detectou efeito significativo para o fator principal grupo na pressão arterial sistólica de 24 horas ($P=0,05$) e nas pressões arteriais sistólica e diastólica de sono ($P=0,02$ e $P=0,03$, respectivamente). Assim, nessas variáveis, independentemente da fase (avaliação inicial ou final), os indivíduos do grupo DPTR apresentaram valores significativamente maiores do que os do grupo DPCO.

Nas demais variáveis, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, nem entre as sessões ($P>0,05$).

5.2.7 Teste Ergoespirométrico

Quatro indivíduos com DP não realizaram o teste ergoespirométrico no final do estudo por motivos pessoais ou devido à quebra do analisador de gases. Desta forma, a amostra para esta análise foi composta por 10 indivíduos no grupo DPCO e 13 no grupo DPTR. Além disso, a frequência cardíaca pico apresentou diferença significativa entre os grupos na avaliação inicial e, portanto, nessa variável empregou-se também a análise de covariância.

As respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespiométrico máximo obtidas nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos DPCO e DPTR estão apresentados na TABELA 15.

TABELA 15 – Respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespiométrico máximo obtida nas avaliações inicial e final do estudo nos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e com doença de Parkinson e Treinamento Resistido (DPTR).

	DPCO (n = 10)		DPTR (n = 13)	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
Carga Pico (watts)	112 ± 54	112 ± 57	93 ± 37	96 ± 38
VO ₂ LA (ml/kg/min)	9,7 ± 2,2	9,7 ± 2,3	10,3 ± 2,3	10,3 ± 2,8
VO ₂ PCR (ml/kg/min)	14,6 ± 3,7	14,0 ± 3,7	14,9 ± 2,3	15,7 ± 3,0
VO ₂ Pico (ml/kg/min)	18,2 ± 5,7	19,1 ± 5,9 *	18,0 ± 4,2	18,8 ± 4,2 *
FC LA (bpm)	111 ± 13	106 ± 12	98 ± 17	99 ± 17
FC PCR (bpm)	125 ± 15	122 ± 14	115 ± 23	118 ± 22
FC Pico (bpm)	146 ± 19	141 ± 19 *	126 ± 25 #	128 ± 30 #
PAS LA (mmHg)	139 ± 18	131 ± 15	137 ± 16	144 ± 19
PAS PCR (mmHg)	158 ± 23	148 ± 19	149 ± 15	159 ± 18
PAS Pico (mmHg)	174 ± 23	168 ± 26	160 ± 20	167 ± 20

Dados = média ± DP. VO₂ = consumo de oxigênio, FC = frequência cardíaca, LA = limiar anaeróbico, PCR = ponto de compensação respiratório, PAS = pressão arterial sistólica. # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle (P≤0,05); * = diferença significativa do início (P≤0,05).

Com relação ao consumo de oxigênio, a ANOVA detectou efeito significativo para o fator principal fase no consumo pico de oxigênio (P=0,00). Assim, consumo pico de oxigênio aumentou significativamente da avaliação inicial para a final independentemente do grupo avaliado (DPCO e DPTR). No entanto, esses valores não foram diferentes entre os grupos (P>0,05).

Em relação à frequência cardíaca, a ANOVA detectou interação significativa entre os fatores grupo e fase para a frequência cardíaca pico (P=0,05), demonstrando que apenas os indivíduos do grupo DPCO

apresentaram redução significativa da frequência cardíaca pico da avaliação inicial para a final do estudo e que, tanto na avaliação inicial quanto na final, esta variável foi maior no grupo DPCO que no DPTR. Quando o valor inicial foi incluído como covariada na ANCOVA, a análise demonstrou que os valores ajustados continuavam diferentes entre os grupos (DPCO=129±3 vs. 138±2 bpm, $p=0,03$).

Nas demais variáveis, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, nem entre as sessões ($P>0,05$).

Cabe ressaltar que a frequência cardíaca medida aos 60 s durante a recuperação do teste também não apresentou diferença significativa na análise de variância (DPCO, inicial = 12 ± 12 e final = 12 ± 10 bpm e DPTR, inicial = 6 ± 7 e final = 8 ± 7 bpm, $P>0,05$).

5.3 Comparação dos indivíduos com DP na avaliação final e dos indivíduos sem DP

No intuito de verificar se os indivíduos com DP se aproximaram dos indivíduos sem DP após a intervenção, foi realizada uma comparação entre os parâmetros medidos na avaliação final dos indivíduos com DP e nos indivíduos sem DP.

5.3.1 Modulação Autonômica cardiovascular

Os parâmetros autonômicos medidos na avaliação final nos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 16.

TABELA 16 – Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial bem como da sensibilidade barorreflexa medidos na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO	DPTR	SDP	P
Posição Deitada				
<i>Variabilidade da FC e da PAS</i>	n = 12	n = 10	n = 12	
VT _{R-R} (ms ²)	474 ± 350	584 ± 701	572 ± 272	0,41
BF _{R-R} (ms ²)	261 ± 217	195 ± 268	132 ± 144	0,37
AF _{R-R} (ms ²)	142 ± 156	235 ± 399	115 ± 86	0,84
BF _{R-R} (un)	63 ± 10 †	47 ± 20 #	45 ± 9	0,00
AF _{R-R} (un)	30 ± 10 †	38 ± 15	45 ± 7	0,01
ln BF/AF	2,5 ± 1,5 †	1,7 ± 1,8 #	1,0 ± 0,3	0,00
BF PAS (mmHg ²)	10 ± 19	7 ± 14	11 ± 15	0,40
 Barorreflexo	 n = 10	 n = 8	 n = 12	
Ganho médio (ms/mmHg)	5,7 ± 2,7	5,7 ± 1,5	6,2 ± 2,6	0,88
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	5,2 ± 3,4	5,4 ± 1,5	4,9 ± 2,4	0,92
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	6,0 ± 3,2	6,1 ± 2,4	6,8 ± 2,9	0,79
Posição Sentada				
<i>Variabilidade da FC e da PAS</i>	n = 9	n = 11	n = 13	
VTR-R (ms ²)	587 ± 498	1506 ± 2909	667 ± 299	0,40
BFR-R (ms ²)	257 ± 237	374 ± 653	212 ± 184	0,63
AFR-R (ms ²)	122 ± 136	742 ± 1807	156 ± 114	0,31
BFR-R (un)	61 ± 13 †	46 ± 15 #	49 ± 10	0,04
AFR-R (un)	32 ± 11	41 ± 12	41 ± 7	0,10
BF/AF	2,3 ± 1,5 †	1,4 ± 0,9 #	1,3 ± 0,4	0,04
ln BF PAS (mmHg ²)	0,49 ± 1,37 †	0,68 ± 1,15 †	1,98 ± 1,34	0,04
 Barorreflexo	 n = 8	 n = 9	 n = 13	
Ganho médio (ms/mmHg)	5,9 ± 2,0	6,4 ± 1,3	6,5 ± 2,2	0,84
Ganho médio Pos (ms/mmHg)	5,5 ± 1,7	5,4 ± 3,2	6,6 ± 2,8	0,56
Ganho médio Neg (ms/mmHg)	5,7 ± 2,2	6,4 ± 3,1	6,7 ± 2,4	0,70

Dados = média $\pm$ DP. FC = frequência cardíaca, VT = variância total, BF = banda de baixa frequência, AF = banda de alta frequência, R-R = intervalo R-R, ln = logaritmo natural, PAS = pressão arterial sistólica, Pos = sequências positivas, Neg = sequências negativas. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$); # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P \leq 0,05$).

Em relação aos valores normalizados da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca e da razão entre as bandas de baixa e a alta frequência dessa variabilidade medidos tanto na posição deitada quanto na sentada, os indivíduos do grupo DPTR apresentaram valores significativamente menores que os indivíduos do grupo DPCO e semelhantes aos indivíduos do grupo SDP, que também tiveram valores significativamente menores que o grupo DPCO.

Os valores normalizados da banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca medidos na posição deitada foram significativamente menores nos indivíduos do grupo DPCO que nos do grupo SDP, o que não ocorreu nos indivíduos do grupo DPTR.

Em adição, os indivíduos do grupo DPTR e DPCO apresentaram, na posição sentada, valores da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica menores que dos indivíduos do grupo SDP.

Nas demais variáveis, não houve nenhuma diferença significativa entre os três grupos ($P > 0,05$).

5.3.2 Respostas aos Testes Autonômicos

As respostas cardiovasculares aos testes autonômicos obtidas na avaliação final nos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 17.

TABELA 17 – Respostas cardiovasculares aos testes autonômicos medidas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO (n = 12)	DPTR (n = 14)	SDP (n = 16)	P
Respiração profunda				
FC (bpm)	9 ± 6	10 ± 9	13 ± 8	0,33
Levantar				
PAS (mmHg)	-11 ± 9 †	-6 ± 10	-1 ± 10	0,04
IRR	1,07 ± 0,08	1,06 ± 0,14	1,09 ± 0,09	0,72
Manobra de Valsalva				
IRR (mm/seg)	1,26 ± 0,21	1,31 ± 0,31	1,52 ± 0,33	0,07

Dados = média ± DP. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, IRR = intervalo R-R. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$).

Em relação à resposta da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar, os indivíduos do grupo DPCO demonstraram queda significativamente maior que os do grupo SDP, enquanto que não houve diferença nesta queda entre os grupos DPTR e SDP.

Os demais parâmetros tiveram respostas semelhantes entre os três grupos ($P > 0,05$).

5.3.3 Pressão Arterial Clínica

Os valores da pressão arterial clínica medidos pelo método auscultatório na posição deitada e sentada na avaliação final dos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 18.

TABELA 18 – Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) medidas na posição deitada e sentada na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO (n = 12)	DPTR (n = 15)	SDP (n = 16)	P
Posição deitada				
PAS (mmHg)	114 ± 9	118 ± 12	117 ± 9	0,58
PAM (mmHg)	89 ± 7	89 ± 9	88 ± 7	0,84
PAD (mmHg)	77 ± 6	75 ± 8	73 ± 6	0,35
Posição sentada				
PAS (mmHg)	115 ± 11	125 ± 14	119 ± 9	0,09
PAM (mmHg)	91 ± 7	95 ± 10	91 ± 6	0,31
PAD (mmHg)	79 ± 6	80 ± 9	77 ± 6	0,57

Dados = média ± DP.

Não houve nenhuma diferença significativa na pressão arterial clínica medida na posição sentada e deitada entre os 3 grupos ($P > 0,05$).

5.3.4 Determinantes Hemodinâmicos da Pressão Arterial

Os valores da resistência vascular periférica, do débito cardíaco, do volume sistólico e da frequência cardíaca medidos na avaliação final nos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 19.

TABELA 19 – Resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO (n = 12)	DPTR (n = 15)	SDP (n = 16)	P
RVP (mmHg/L.min ⁻¹)	23 ± 5	25 ± 5	30 ± 12	0,07
DC (L/min)	4,2 ± 1,0	4,1 ± 0,9	3,5 ± 1,2	0,17
VS (ml)	62 ± 17	62 ± 17	53 ± 19	0,19
FC (bpm)	68 ± 6	66 ± 8	68 ± 10	0,77

Dados = média ± DP.

Não houve nenhuma diferença significativa entre os três grupos nos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial ($P > 0,05$).

5.3.5 Monitorização Ambulatorial

Os dados das monitorizações ambulatoriais realizadas na avaliação final nos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentados na TABELA 20.

TABELA 20 – Parâmetros ambulatoriais da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliados nos períodos de 24 horas, vigília e sono nas monitorizações ambulatoriais realizadas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO (n = 10)	DPTR (n = 15)	SDP (n = 15)	P
PAS 24 horas (mmHg)	114 ± 9	125 ± 13 #	121 ± 6	0,03
PAS vigília (mmHg)	116 ± 11 †	127 ± 13 #	124 ± 6	0,04
PAS sono (mmHg)	111 ± 8	123 ± 15 † #	112 ± 8	0,02
Descenso Noturno (%)	4,1 ± 7,8	3,3 ± 7,9 † #	9,6 ± 4,5	0,03
PAD 24 horas (mmHg)	73 ± 5	75 ± 8	74 ± 7	0,63
PAD vigília (mmHg)	75 ± 7	77 ± 8	77 ± 7	0,70
PAD sono (mmHg)	68 ± 5	72 ± 8	67 ± 9	0,22
Descenso Noturno (%)	9,1 ± 9,6	7,2 ± 7,0	12,9 ± 6,1	0,11
FC 24 horas (bpm)	75 ± 7	72 ± 10	69 ± 9	0,21
FC vigília (bpm)	80 ± 7	74 ± 11	72 ± 9	0,18
FC sono (bpm)	66 ± 6 †	67 ± 11 †	59 ± 8	0,05

Dados = média ± DP. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$); # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P \leq 0,05$).

Os valores da pressão arterial sistólica de 24 horas, vigília e sono foram significativamente maiores enquanto que o valor do descenso noturno da pressão arterial sistólica foi significativamente menor nos indivíduos do grupo DPTR que nos do grupo DPCO. Além disso, os valores da pressão arterial sistólica de sono e do descenso noturno também foram, respectivamente, maiores e menores neste grupo que nos indivíduos do grupo SDP. Adicionalmente, a pressão arterial sistólica de vigília foi significativamente menor no grupo DPCO que no SDP.

Os valores da frequência cardíaca de sono foram significativamente maiores nos indivíduos do grupo DPCO e DPTR que nos do grupo SDP.

Os demais parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial não diferiram entre os grupos ($P > 0,05$).

5.3.6 Teste Ergoespirométrico

As respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo obtidas na avaliação final nos indivíduos com DP dos dois grupos, DPCO e DPTR, e nos indivíduos sem DP estão apresentadas na TABELA 21.

TABELA 21 – Comparação das respostas cardiorrespiratórias e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo obtidas na avaliação final dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson Controle (DPCO) e Treinamento Resistido (DPTR) e no grupo de indivíduos sem doença de Parkinson (SDP).

	DPCO (n = 10)	DPTR (n = 13)	SDP (n = 17)	P
Carga P_{ico} (watts)	112 ± 57	96 ± 38	111 ± 54	0,66
VO_{2LA} (ml/kg/min)	9,7 ± 2,3	10,3 ± 2,8	11,5 ± 3,1	0,28
VO_{2PCR} (ml/kg/min)	14,0 ± 3,7	15,7 ± 3,0	17,8 ± 5,1	0,09
VO_{2Pico} (ml/kg/min)	19,1 ± 5,9	18,8 ± 4,4	21,6 ± 6,8	0,39
FC_{LA} (bpm)	106 ± 12	99 ± 17	110 ± 15	0,15
FC_{PCR} (bpm)	122 ± 14 †	118 ± 22 †	140 ± 13	0,01
FC_{Pico} (bpm)	141 ± 19	128 ± 30 †	158 ± 16	0,01
PAS_{LA} (mmHg)	131 ± 15	144 ± 19	136 ± 13	0,14
PAS_{PCR} (mmHg)	148 ± 19 †	159 ± 18	171 ± 24	0,04
PAS_{Pico} (mmHg)	168 ± 26	167 ± 20	182 ± 26	0,21

Dados = média ± DP. VO_2 = consumo de oxigênio, FC = frequência cardíaca, LA = limiar anaeróbico, PCR = ponto de compensação respiratório, PAS = pressão arterial sistólica. † = diferença significativa dos indivíduos sem Doença de Parkinson ($P \leq 0,05$); # = diferença significativa dos indivíduos com Doença de Parkinson Controle ($P \leq 0,05$).

A frequência cardíaca no ponto de compensação respiratória foi significativamente menor nos dois grupos com DP em comparação ao grupo

SDP. A frequência cardíaca pico foi significativamente menor nos indivíduos do grupo DPTR que nos SDP.

Os demais parâmetros tiveram respostas semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$).

A recuperação da frequência cardíaca aos 60 segundos da recuperação teste foi significativamente menor nos grupos DPCO e DPTR que no grupo SDP (12 ± 10 e 8 ± 7 vs. 21 ± 8 bpm, respectivamente, $P = 0,00$).

6 DISCUSSÃO

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por alterações deletérias no controle motor, que resultam na redução da funcionalidade (INKSTER et al., 2003; HORNYKIEWICZ, 2008; JANKOVIC, 2008; STEWART et al., 2008; CANO-DE-LA-CUERDA et al., 2010). Os indivíduos com DP também podem apresentar alterações deletérias na regulação autonômica e função cardiovascular, o que acentua a piora da qualidade de vida destes indivíduos (RODRIGUEZ-VIOLANTE, CERVANTES-ARRIAGA, CORONA, MARTINEZ-RAMIREZ, MORALES-BRICENO & MARTINEZ-MARTIN, 2013). Desta forma, considerando-se às modificações deletérias autonômicas cardiovasculares da DP, esta tese avaliou a modulação autonômica cardiovascular em repouso, as respostas cardiovasculares a testes de estresse autonômico, a função cardiovascular clínica e ambulatorial e as respostas ao esforço físico máximo. O objetivo principal foi verificar o efeito do treinamento resistido, que tem sido recomendado no tratamento das disfunções motoras da DP, sobre as alterações da regulação autonômica e função cardiovascular. Para tanto, inicialmente, a presença dessas alterações foi confirmada pela comparação de indivíduos com e sem DP. A seguir, os efeitos do treinamento resistido foram verificados nos indivíduos com DP através de avaliações no início e final do treinamento comparando-se a um grupo controle sem treinamento. Posteriormente, os resultados após a intervenção foram comparados com os indivíduos sem DP.

6.1 Comparação dos indivíduos com e sem DP

Em relação à comparação da avaliação inicial dos indivíduos com DP com os indivíduos sem DP, os principais resultados do estudo foram que os indivíduos com DP apresentaram alterações:

- A) na modulação autonômica cardiovascular em repouso, caracterizadas por:
 - i. menor valor da banda de alta frequência e maiores valores da banda de baixa frequência e da razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, tanto na posição deitada quanto na sentada;

- ii. menor valor da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial na posição sentada.
- B) na resposta cardiovascular aos testes autonômicos, caracterizadas por:
- i. maior redução da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar;
 - ii. resposta atenuada da frequência cardíaca ao teste de se levantar e à manobra de Valsalva.
- C) na função cardiovascular de repouso, caracterizadas por:
- i. maior pressão arterial média e diastólica na posição deitada;
 - ii. menor resistência vascular periférica e maior débito cardíaco na posição sentada.
- D) na função cardiovascular de 24 horas, caracterizadas por:
- i. menor descenso noturno da pressão arterial sistólica;
 - ii. maior frequência cardíaca de 24 horas e de sono.
- E) nas respostas ao esforço máximo, caracterizadas por:
- i. respostas de consumo de oxigênio, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica atenuadas em intensidades de exercício acima do limiar anaeróbico;
 - ii. menor recuperação da frequência cardíaca aos 60 segundos de recuperação.

Com relação à regulação autonômica na situação de repouso, tanto os parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca quanto da variabilidade da pressão arterial foram analisados na posição deitada e na sentada. Essas duas posições de coleta foram utilizadas, pois os desafios ortostáticos impostos ao organismo nessas duas posições poderiam resultar em respostas peculiares nestes indivíduos, uma vez que eles podem apresentar alterações deletérias nos ajustes posturais (GOLDSTEIN et al., 2003; SHARABI & GOLDSTEIN, 2011).

Tanto na posição deitada quanto na sentada, os indivíduos com DP apresentaram maiores valores normalizados para a banda de baixa frequência e para a razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca e menores valores normalizados para a banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, sugerindo que os indivíduos com DP apresentavam maior modulação autonômica simpática, menor

modulação parassimpática e maior balanço simpátovagal cardíaco, respectivamente, em comparação aos indivíduos sem DP (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Estes resultados estão de acordo com Delgado et al. (2014) que observaram alterações similares em ambos os componentes da modulação autonômica cardíaca em indivíduos com DP. No entanto, eles diferem de outros estudos que observaram menores valores para ambos os componentes (RODRIGUEZ, SABATE & TRONCOSO, 1996; HAAPANIEMI, PURSIANEN et al., 2001) ou em apenas um dos componentes (BARBIC et al., 2007; BUOB et al., 2010) ou ainda aos que não observaram nenhuma diferença na modulação autonômica em comparação aos indivíduos sem DP (BROWN, DUMA, PIGUET, BROE & MACEFIELD, 2012; VALKO, HAUSER, WERTH, WALDVOGEL & BAUMANN, 2012). A discrepância dos resultados pode estar relacionada à prevalência e irregularidade da ordem de aparecimento das alterações autonômicas nestes indivíduos. Nem todos os indivíduos com DP apresentam alterações autonômicas. Estudos epidemiológicos demonstram resultados variados. Magerkurth, Schnitzer e Braune (2005) observaram que 32% dos 141 indivíduos com DP avaliados apresentavam estes comprometimentos. Por outro lado, Khedr, El Fetoh, Khalifa, Ahmed e El Beh. (2013) observaram que 70,5% dos 112 indivíduos com DP avaliados apresentavam alterações. Além disso, quando os indivíduos com DP apresentam alterações deletérias na regulação autonômica, a ordem de aparecimento do comprometimento simpático e parassimpático não segue um padrão específico. Awerbuch e Sandyk (1994) e Buob et al. (2010) demonstraram alterações deletérias apenas no componente parassimpático nos estágios iniciais da DP. Porém, Fujishiro, Frigerio, Burnett, Klos, Josephs, Delledonne, Parisi, Ahlskog e Dickson (2008) relataram apenas desnervação simpática cardíaca nos estágios iniciais da DP. É importante ressaltar ainda que independentemente da presença da desnervação dos componentes do sistema nervoso autonômico, outros fatores podem conduzir à disfunção autonômica nestes indivíduos, como o processo de envelhecimento, a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, entre outros fatores (LAKATTA, 1993; DI LEO, MUSUMECI, DE GREGORIO, RECUPERO, GRIMALDI, MESSINA, COGLITORE, VITA & TOSCANO, 2007; RODRIGUEZ-

MANAS, EL-ASSAR, VALLEJO, LOPEZ-DORIGA, SOLIS, PETIDIER, MONTES, NEVADO, CASTRO, GOMEZ-GUERRERO, PEIRO & SANCHEZ-FERRER, 2009).

Nesta tese, a variabilidade da pressão arterial, um indicativo da modulação autonômica simpática vasomotora (PAGANI et al., 1986) também foi avaliada. Os indivíduos com DP apresentaram menores valores para a banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial que os indivíduos sem DP na posição sentada, mas não na deitada. O resultado discrepante entre as duas posições pode estar relacionado ao fato da posição sentada impor um estresse ortostático ao organismo, que reduz o retorno venoso, desativando os receptores cardiopulmonares, o que resulta em aumento da atividade simpática periférica na tentativa de promover um ajuste cardiovascular adequado à posição (MICHELINI, 2008). Desta forma, a resposta atenuada (menor variabilidade da pressão arterial) demonstrou a alteração da modulação simpática vasomotora. Estes resultados vão ao encontro da discussão anterior de que as alterações autonômicas da DP se desenvolvem aos poucos e de forma variada. Os presentes resultados sugerem que indivíduos com DP nos estágios 2 e 3 de Hoehn e Yahr podem apresentar alterações autonômicas cardíacas em condições de repouso com ou sem estresse ortostático, enquanto que as alterações autonômicas vasomotoras podem aparecer apenas perante algumas situações de estímulo simpático, como o estresse ortostático.

Adicionalmente, a sensibilidade barorreflexa espontânea é também um importante mecanismo da regulação autonômica do sistema cardiovascular (MICHELINI, 2008). No entanto, apesar das diferenças observadas na modulação autonômica cardíaca e vasomotora entre os indivíduos com e sem DP, não houve diferença na sensibilidade barorreflexa espontânea entre esses grupos. Estes resultados corroboram os de Buob et al. (2010) e Friedrich, Rudiger, Schmidt, Herting, Prieur, Junghanns, Schweitzer, Globas, Schols, Berg, Reichmann e Ziemssen (2008) que também não observaram diferenças na sensibilidade barorreflexa entre indivíduos com e sem DP, mesmo quando os indivíduos com DP já tinham alterações deletérias na modulação autonômica cardíaca e simpática vasomotora. Da mesma forma, Barbic et al. (2007) também não observaram diferenças na sensibilidade baroreflexa

mesmo quando compararam indivíduos com DP que apresentavam hipotensão ortostática com indivíduos sem DP que não apresentavam hipotensão ortostática. Dessa forma, os indivíduos com DP podem apresentar alterações deletérias no controle autonômico cardíaco e vascular sem apresentar alterações na sensibilidade barorreflexa espontânea. No entanto, estudos futuros devem avaliar a sensibilidade barorreflexa perante estímulos farmacológicos para verificar se a sensibilidade estimulada também não está afetada na DP.

Além de avaliar as alterações autonômicas na DP pela medida da regulação autonômica em repouso, esta tese incluiu a execução de testes autonômicos clínicos que envolveram diferentes tipos de estresses. Entre eles, o teste de “estresse ortostático” tem sido um dos principais testes clínicos empregados nesta população. As respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial ao teste de se levantar possibilitam avaliar, respectivamente, a resposta predominantemente parassimpática e simpática (BONDE-PETERSEN, CHRISTENSEN, HENRIKSEN, NIELSEN, NIELSEN, NORSK, ROWELL, SADAMOTO, SJOGAARD, SKAGEN & SUZUKI, 1980; EWING, HUME, CAMPBELL, MURRAY, NEILSON & CLARKE, 1980). Em acordo com as alterações deletérias da modulação autonômica anteriormente mencionadas, os indivíduos com DP apresentaram menor variação da frequência cardíaca e maior queda da pressão arterial sistólica no teste de se levantar comparado aos indivíduos sem DP. De fato, Velseboer et al. (2011) concluíram, em uma revisão sistemática com meta-análise, que 30% dos indivíduos com DP apresentam hipotensão ortostática, o que afeta substancialmente a qualidade de vida destes indivíduos (MATINOLLI, KORPELAINEN, KORPELAINEN, SOTANIEMI & MYLLYLA, 2009; KERR, WORRINGHAM, COLE, LACHEREZ, WOOD & SILBURN, 2010).

Os indivíduos com DP também apresentaram respostas deprimidas da frequência cardíaca ao teste de “Manobra de Valsalva” em comparação aos indivíduos sem DP. Embora controverso, alguns autores (EWING, 1978; PIHA, 1995) consideram que este teste avalia, principalmente, o componente parassimpático devido à resposta bradicárdica reflexa. Dessa forma, os resultados estão de acordo com as respostas observados nos demais testes autonômicos, demonstrando prejuízo na regulação autonômica dos indivíduos

com DP e estão de acordo com estudos prévios que também avaliaram a resposta da frequência cardíaca à “Manobra de Valsalva” nessa população (MECO, PRATESI & BONIFATI, 1991; MESEC, SEGA & KIAUTA, 1993).

Apesar dos testes anteriores terem demonstrado diferenças significantes entre os indivíduos com DP e sem DP, não houve diferença na resposta da frequência cardíaca ao teste de “respiração profunda”. Este teste tem sido usado para avaliar, principalmente, o componente parassimpático do sistema nervoso autônomo (BENNETT, FENTEM, FITTON, HAMPTON, HOSKING & RIGGOTT, 1977; EWING, 1978). A ausência de diferença nesse teste pode ser atribuída ao fato dele, em especial, sofrer grande influência do avanço da idade, apresentando resultados deprimidos em grande parte dos idosos mesmo sem a DP (MELO, SANTOS, SILVA, QUITERIO, MORENO, REIS, VERZOLAA, OLIVEIRA, MARTINS, GALLO-JUNIOR & CATAI, 2005). De fato, no grupo de indivíduos sem DP incluídos nesta tese, 43,8% apresentavam resposta anormal a este teste, caracterizada por alteração da frequência cardíaca menor ou igual a 10 bpm; enquanto que nos demais testes de estresse autonômico, apenas poucos indivíduos do grupo sem DP tiveram respostas consideradas anormais (6,3% apresentavam redução da pressão arterial sistólica maior ou igual que 30 mmHg no teste de se levantar, 12,5% apresentavam alteração da frequência cardíaca menor ou igual a 1 no teste de se levantar e 6,3% apresentavam alteração da frequência cardíaca menor ou igual a 1,1 na no teste de manobra de Valsalva) (EWING & CLARKE, 1982). Diante da discrepância dos resultados entre este e os demais testes, sugere-se que o teste de respiração profunda seja menos sensível para detectar as alterações autonômicas específicas da DP, o que reforça a sugestão de que vários testes devem ser realizados quando se pretende avaliar clinicamente a presença da disfunção autonômica na DP. É interessante observar que nesta tese, os indivíduos com DP não foram separados de acordo com a presença da disautonomia, porém apenas 4 deles (15%) não apresentavam nenhuma alteração nos testes autonômicos clínicos.

Como consequência, as alterações autonômicas cardiovasculares presentes na DP podem levar a modificações na função cardiovascular desses indivíduos. Neste sentido, as pressões arteriais diastólica e média de repouso dos indivíduos com DP foi maior em comparação aos indivíduos sem DP na

posição deitada. Esta resposta está de acordo com estudos prévios (PLASCHKE et al., 1998; GOLDSTEIN et al., 2003; SHARABI & GOLDSTEIN, 2011) que também evidenciaram, nesta posição, maiores valores de pressão arterial em indivíduos com DP. Embora os mecanismos relacionados a esta resposta não estejam claros, alguns fatores podem ser sugeridos. Devido à desnervação dos neurônios pós-ganglionares simpáticos (GOLDSTEIN, LI & KOPIN, 2001; BRAAK et al., 2004; ORIMO et al., 2008; JELLINGER, 2011), sugere-se que estes indivíduos desenvolvam hipersensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos, que em adição a um residual tônus simpático podem conduzir a uma exagerada vasoconstrição, levando ao aumento da pressão arterial na posição deitada (MONTASTRUC, SENARD, RASCOL & RASCOL, 1996). Neste sentido, Senard, Valet, Durrieu, Berlan, Tran, Montastruc, Rascol e Montastruc (1990) relataram a presença da hipersensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos em indivíduos com DP que apresentavam hipotensão ortostática e menores níveis de catecolaminas plasmática em comparação a indivíduos com DP sem hipotensão ortostática e aos sem DP quando avaliados na posição deitada. Interessantemente, na posição sentada, esta diferença de pressão arterial não foi observada entre os indivíduos com e sem a DP, o que pode ser explicado pelo menor aumento da modulação simpática vasomotora na posição sentada (menor banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial) já discutida anteriormente. Em outras palavras, o menor aumento da modulação simpática vasomotora nessa posição pode ter equilibrado a hipersensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos, conduzindo a um valor de pressão arterial semelhante ao dos indivíduos sem DP.

Considerando-se os determinantes hemodinâmicos da pressão arterial, devido a questões metodológicas (dificuldade de fazer a manobra de reinalação de CO₂ na posição deitada), a medida foi feita apenas na posição sentada. Em concordância com as médias similares de pressão arterial observada entre os indivíduos sem e com DP na posição sentada, os indivíduos com DP apresentaram menor resistência vascular periférica, mas maior débito cardíaco comparado aos indivíduos sem DP. Novamente, a menor resistência vascular periférica pode estar relacionada à menor modulação simpática vasomotora nesta posição (menor valor da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial). Neste sentido, Nakamura,

Hirayama, Hara, Mizutani, Suzuki, Watanabe e Sobue (2014) também observaram diminuição da resistência vascular periférica na posição em pé em indivíduos com DP que apresentavam disfunção autonômica.

Considerando-se os determinantes do débito cardíaco, volume sistólico e frequência cardíaca, embora não tenha havido nenhuma diferença significativa entre os indivíduos com e sem DP, houve tendência a um maior volume sistólico nos indivíduos com DP ($P=0,066$), o que pode ter resultado no maior débito cardíaco em comparação aos indivíduos sem DP. É possível supor que a menor pós-carga, um importante determinante do volume sistólico e resultante da menor resistência vascular periférica tenha permitido a tendência ao maior volume sistólico, levando ao maior débito cardíaco (MICHELINI, 2008). Cabe ressaltar que a frequência cardíaca foi similar entre os grupos apesar da menor modulação parassimpática (menor banda de alta frequência normalizada da variabilidade da frequência cardíaca) e da maior modulação simpática e balanço simpátovagal cardíacos (maior banda de baixa frequência normalizada e maior razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca) no grupo com DP. O balanço entre a diminuição e a menor responsividade dos receptores beta-adrenérgicos (REN, PORTER, WOLD, ABERLE, MURALIKRISHNAN & HASELTON, 2004) e o aumento da modulação autonômica simpática cardíaca podem explicar a semelhança da frequência cardíaca entre os indivíduos com e sem DP.

Além de compreender as alterações na função cardiovascular em repouso, esta tese investigou as alterações circadianas cardiovasculares dos indivíduos com DP através da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da frequência cardíaca. Alterações deletérias nestes parâmetros têm sido associadas a um maior risco cardiovascular (HANSEN, JEPPESEN, RASMUSSEN, IBSEN & TORP-PEDERSEN, 2005). Em acordo com as alterações autonômicas discutidas anteriormente, os indivíduos com DP apresentaram menor descenso noturno da pressão arterial sistólica em comparação aos indivíduos sem DP e maiores valores da frequência cardíaca de 24 horas e de sono, demonstrando prejuízo no ritmo circadiano. Em indivíduos saudáveis, durante o período de sono, ocorre aumento da atividade nervosa parassimpática e diminuição concomitante da atividade nervosa

simpática (BOUDREAU, YEH, DUMONT & BOIVIN, 2013), possibilitando a redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Entretanto, nos indivíduos com DP, estas adaptações parecem não ocorrer de forma adequada, resultando na redução do descenso noturno da pressão arterial e em valores elevados da frequência cardíaca durante o período do sono. Estes resultados estão de acordo com outros estudos (SENARD et al., 1992; PLASCHKE et al., 1998; SOMMER, ARAL-BECHER & JOST, 2011) PLASCHKE ET AL. (1998) que relataram prejuízos no descenso noturno e na média da frequência cardíaca de sono e de vigília em indivíduos com DP.

Para finalizar, foram avaliadas as alterações cardiovasculares e metabólicas perante um estresse com exercício físico promovido através de um teste ergoespirométrico máximo. Em comparação aos indivíduos sem DP, os indivíduos com DP apresentaram respostas cardiovasculares (i.e. pressão arterial e frequência cardíaca) e metabólicas (i.e. consumo de oxigênio) atenuadas em intensidades mais elevadas do esforço (ponto de compensação respiratória e pico), mas tiveram respostas semelhantes em intensidades baixas (limiar anaeróbico). Estes resultados corroboram os resultados de outros estudos (WERNER, DIFRANCISCO-DONOGHUE, LAMBERG, 2006; DIFRANCISCO-DONOGHUE, ELOKDA, LAMBERG, BONO & WENER, 2009) que também observaram respostas pico atenuadas em indivíduos com DP. Os mecanismos responsáveis por este comportamento não foram estudados no presente estudo. No entanto, a disfunção autonômica, em especial, a incapacidade de aumentar a atividade nervosa simpática cardíaca e a diminuição e menor responsividade dos receptores beta-adrenérgicos (REN et al., 2004; WERNER et al., 2006; DIFRANCISCO-DONOGHUE et al., 2009) devem ser responsáveis pela menor frequência cardíaca em intensidades elevadas, levando a menor pressão arterial sistólica, menor débito cardíaco e, conseqüentemente, menor consumo de oxigênio. Além disso, alguns estudos (BLIN, DESNUELLE, RASCOL, BORG, PEYRO SAINT PAUL, AZULAY, BILLE, FIGARELLA, COULOM & PELLISSIER &, 1994; SCHAPIRA & JENNER, 2011) têm demonstrado que os indivíduos com DP também apresentam disfunção mitocondrial, o que pode comprometer o suplemento energético aeróbico e, conseqüentemente, promover aumento da produção de ácido láctico em intensidades mais elevadas, próximas ao ponto de compensação respiratória

(i.e. intensidade em que a acidose começa a aumentar substancialmente - (SKINNER & MCLELLAN, 1980), levando a uma fadiga precoce no teste máximo. Novamente, é interessante observar que as respostas comprometidas não foram observadas em repouso e nem na intensidade leve do exercício físico (baixo estímulo), sugerindo novamente que as alterações autonômicas e cardiovasculares nos indivíduos com DP nos estágios 2 e 3 de Hoehn e Yahr podem não ser evidenciadas em condições basais, mas serem deflagradas perante alguns estímulos, como o exercício físico mais intenso.

Além disso, durante o teste de esforço físico máximo, a disfunção autonômica também pode ser avaliada através da recuperação da frequência cardíaca após o esforço. Neste sentido, os indivíduos com DP apresentaram menor redução da frequência cardíaca nos 60 segundos de recuperação ao teste de esforço em comparação aos indivíduos sem DP, o que é considerado um indicativo de disfunção autonômica parassimpática (ARAI, SAUL, ALBRECHT, HARTLEY, LILLY, COHEN & COLUCCI, 1989) e se associa a pior prognóstico cardiovascular (COLE, BLACKSTONE, PASHKOW, SNADER & LAUER, 1999).

Diante do exposto, os resultados da comparação da avaliação inicial dos indivíduos com e sem DP corroboraram e complementam o conhecimento vigente, demonstrando a presença de disfunção na regulação autonômica e na função cardiovascular dos indivíduos com DP. Esta disfunção se evidencia em diferentes situações: i) em repouso sentado e deitado pelo aumento da modulação simpática cardíaca e redução da modulação parassimpática; ii) em repouso sentado pela redução da modulação simpática vasomotora; iii) em repouso deitado pelo aumento da pressão arterial diastólica; iv) durante testes de estresse autonômico pela redução da resposta cardiovasculares aos teste de se levantar e manobra de Valsalva); v) na monitorização ambulatorial pela diminuição do descenso noturno da pressão arterial; e vi) durante o esforço físico pela diminuição da resposta cardiovascular e metabólica em esforços mais intensos.

6.2 Efeito do treinamento resistido nos indivíduos com DP.

Para avaliar os efeitos do treinamento resistido nos indivíduos com DP, os dados dos dois grupos, DPCO e DPTR, obtidos nas avaliações iniciais e finais foram comparados e os principais resultados foram que o treinamento resistido:

- A) aumentou a força muscular dinâmica máxima de membros inferiores;
- B) modificou a modulação autonômica cardiovascular, diminuindo a modulação simpática cardíaca, representada pela banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca, tanto na posição deitada quanto na posição sentada;
- C) atenuou a redução da pressão arterial sistólica frente ao teste de se levantar;
- D) não modificou a função cardiovascular em repouso, não alterando a pressão arterial clínica e nem seus determinantes hemodinâmicos;
- E) não modificou a função cardiovascular ambulatorial; exceto por apresentar maiores da pressão arterial sistólica de vigília em comparação ao grupo DPCO;
- F) impediu a redução da frequência cardíaca pico que ocorreu no grupo DPCO.

Considerando-se os parâmetros musculares, após 12 semanas de treinamento, os indivíduos do grupo DPTR aumentaram a força muscular de membros inferiores, demonstrando a efetividade do protocolo de treinamento utilizado no presente estudo. O aumento observado foi de 23%, o que é próximo ao demonstrado em outros estudos que também realizaram programas de treinamento resistido em indivíduos com DP por 8 a 12 semanas (DIBBLE et al., 2006; BLOOMER, SCHILLING, KARLAGE, LEDOUX, PFEIFFER & CALLEGARI, 2008; DIBBLE et al., 2009; SHULMAN et al., 2013). O aumento da força muscular tem grande relevância clínica nos indivíduos com DP, uma vez que baixos níveis de força se correlacionam com maior taxa de mortalidade nesta população (GRAY et al., 2009). Dessa forma, como esperado, o treinamento proposto trouxe benefícios para o sistema muscular.

Entretanto, como apontado na introdução, os indivíduos com DP comumente apresentam distúrbios na regulação autonômica e na função cardiovascular, o que foi demonstrado na amostra deste estudo na primeira parte dos resultados desta tese. Dessa forma, seria interessante para estes

indivíduos que os benefícios advindos do treinamento resistido também ocorressem sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular, o que foi o principal objetivo desta tese.

Neste sentido, com relação à modulação autonômica cardiovascular avaliada em repouso, os valores normalizados da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca, avaliados tanto na posição deitada quanto na sentada, diminuíram nos indivíduos do grupo DPTR, mas não no grupo DPCO após as 12 semanas de estudo. Além disso, o grupo DPTR também apresentou uma tendência ($P=0,059$) a reduzir a razão entre a banda de baixa e a alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca na posição sentada. Os demais parâmetros, incluindo a banda de alta frequência desta variabilidade, não se alteraram com o treinamento. Dessa forma, os resultados desta tese demonstram que o treinamento proposto foi capaz de diminuir a modulação simpática cardíaca, que estava alterada nos indivíduos com DP quando comparados aos indivíduos sem DP (primeira parte do estudo), mas não modificou a modulação parassimpática cardíaca.

Pelo nosso conhecimento, o efeito do treinamento resistido sobre a regulação autonômica cardiovascular de indivíduos com a DP ainda não havia sido estudado. Neste sentido, com relação a outras populações que também apresentam disfunção na regulação autonômica, os nossos resultados corroboram os de Selig et al. (2004) que também observaram redução da modulação simpática cardíaca após 9 semanas de treinamento resistido em indivíduos com insuficiência cardíaca. Por outro lado, de maneira geral, eles diferem dos estudos envolvendo indivíduos saudáveis (FORTE et al., 2003; MADDEN, LEVY & STRATTON, 2006; KANEGUSUKU et al., 2015), que não têm demonstrado nenhuma modificação na modulação autonômica cardiovascular com o treinamento resistido. Estes resultados sugerem que o efeito deste tipo de treinamento na regulação autonômica ocorra quando há alterações evidentes e, portanto, nos indivíduos com DP, ela pode ocorrer naqueles que possuem disfunção autonômica estabelecida. No entanto, no presente estudo não foi possível separar os indivíduos com e sem disfunção autonômica, o que deve ser feito em estudos futuros. A redução da modulação autonômica simpática cardíaca após o treinamento resistido nos indivíduos com DP pode ter importante implicação clínica, tendo em vista que as

alterações deletérias da variabilidade da frequência cardíaca estão relacionadas a um pior prognóstico cardiovascular (KLEIGER, MILLER, BIGGER & MOSS, 1987).

Os mecanismos relacionados às adaptações autonômicas cardiovasculares promovidas pelo exercício físico foram pouco estudados na DP, principalmente, em se tratando do efeito do treinamento resistido em humanos. Desta forma, só é possível especular sobre esses mecanismos. Como comentado na introdução, a predisposição genética associada à presença de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, envelhecimento e toxinas endógenas (como a mutação das proteínas alfa-sinucleína) parecem contribuir para o desenvolvimento da DP e, também, da disfunção autonômica (SCHAPIRA & JENNER, 2011; MHYRE et al., 2012). Neste sentido, Bloomer et al. (2008) observaram uma tendência à diminuição das espécies reativas de oxigênio e o aumento das enzimas antioxidantes, ou seja, redução do estresse oxidativo, em indivíduos com DP submetidos a 8 semanas de treinamento resistido. Kelly et al. (2014) também observaram melhora na função mitocondrial de indivíduos com DP após 16 semanas de treinamento resistido. Os estudos envolvendo animais também têm demonstrado resultados promissores do treinamento resistido. Tuon, Valvassori, Dal Pont, Paganini, Pozzi, Luciano, Souza, Quevedo, Souza e Pinho (2014) observaram em animais com DP (mimetizada pela administração de 6-hidroxidopamina) aumento dos fatores neurotróficos derivados do cérebro no núcleo estriado após 60 dias de treinamento resistido, de modo que se pode especular que isto também ocorra nas regiões relacionados a regulação autonômica cardiovascular, favorecendo a melhora na modulação autonômica simpática cardíaca. Estes são alguns possíveis mecanismos, entretanto, estudos futuros devem investigar estes e outros mecanismos.

É interessante observar que apesar da redução da modulação simpática cardíaca com o treinamento resistido, a sensibilidade barorreflexa espontânea não se alterou nem na posição sentada nem na deitada. Entretanto, como visto anteriormente, no presente estudo, os indivíduos com DP não apresentaram diferenças na sensibilidade barorreflexa espontânea em comparação aos indivíduos sem DP, o que poderia explicar a ausência de alteração com o treinamento resistido. Este resultado está de acordo com outros estudos

(MCCARTHY et al., 1997; COOKE & CARTER, 2005; FIGUEROA et al., 2008; KANEGUSUKU et al., 2015) que envolveram outras populações sem e com disfunção autonômica e não observaram efeito do treinamento resistido na sensibilidade barorreflexa. No entanto, diverge do observado por Collier, Kanaley, Carhart, Frechette, Tobin, Bennett, Luckenbaugh e Fernhall (2009), que constataram redução da sensibilidade barorreflexa em adultos de meia idade após 4 semanas de treinamento resistido. Alguns estudos (COLLIER, KANALEY, CARHART, FRECHETTE, TOBIN, HALL, LUCKENBAUGH & FERNHALL, 2008; OKAMOTO, MASUHARA & IKUTA, 2009) têm demonstrado aumento da rigidez arterial após um período de treinamento resistido, o que reduziria a estimulação pressorreceptora que depende do estiramento desses vasos (MONAHAN, 2007). No entanto, nos indivíduos com DP estes aspectos ainda não foram estudados.

Com relação às respostas aos testes de estresse autonômico, os indivíduos do grupo DPTR reduziram a queda da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar após as 12 semanas de treinamento. Por outro lado, os indivíduos do grupo DPCO não apresentaram nenhuma alteração neste parâmetro na avaliação final do estudo. Estes resultados demonstram uma melhor modulação autonômica simpática perante o estresse ortostático, tendo em vista que a resposta da pressão arterial neste teste é atribuída, principalmente, à regulação autonômica simpática (BONDE-PETERSEN et al., 1980). Neste sentido, esta resposta complementa a redução da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca de repouso observada no grupo DPTR e discutida anteriormente. Em outras palavras, é possível supor que o treinamento resistido diminuiu a modulação simpática cardíaca de repouso que estava aumentada e permitiu que esta modulação aumentasse de forma mais eficaz perante uma manobra de excitação simpática, fazendo com que a redução da pressão arterial fosse minimizada perante este estresse. Os resultados desta tese estão de acordo com os achados de Brilla et al. (1998) que também observaram efeitos benéficos do treinamento resistido na resposta da pressão arterial ao estresse ortostático de indivíduos sem DP, mas diagnosticados com hipotensão ortostática. Além disso, esses resultados podem ter grande importância clínica para a população com DP que apresenta hipotensão ortostática (VELSEBOER et al., 2011), o que reduz a qualidade de

vida (MATINOLLI et al., 2009; KERR et al., 2010). Assim, o treinamento resistido pode ajudar a combater a hipotensão ortostática nesses indivíduos.

Por outro lado, o treinamento resistido não modificou as respostas da frequência cardíaca aos testes de respiração profunda, levantar-se e manobra de Valsalva. Como estas respostas são atribuídas, principalmente, à ativação parassimpática (EWING, 1978; PIHA, 1995), a ausência de alteração com o treinamento está de acordo com a manutenção da modulação autonômica parassimpática cardíaca de repouso observada na variabilidade da frequência cardíaca. É importante ressaltar que os efeitos do treinamento resistido sobre esses testes ainda foram pouco explorados, mesmo em outras populações.

Em relação à função cardiovascular, o treinamento resistido por 12 semanas não promoveu nenhuma mudança significativa na pressão arterial avaliada nas posições deitada e sentada e nem em seus determinantes hemodinâmicos. É interessante observar que após 12 semanas de estudo, ambos os grupos de indivíduos com DP apresentaram redução da pressão arterial diastólica na posição deitada, na qual esta pressão estava elevada nos indivíduos com DP quando comparados aos indivíduos sem DP. Como a redução ocorreu de forma similar nos 2 grupos, DPTR e DPCO, ela não pode ser atribuída ao treinamento resistido. Esta redução pode ser explicada pela adaptação ao processo de medida. Tem sido observado que é comum que os indivíduos apresentem redução da pressão arterial ao longo de medidas sucessivas em diferentes dias (BOVET, GERVASONI, ROSS, MKAMBA, MTASIWA, LENGELER, BURNIER & PACCAUD, 2003). Por este motivo, a inclusão do grupo DPCO foi de suma importância para se identificar a influência deste fator. Apesar da redução da pressão arterial diastólica, a pressão arterial média medida na posição deitada, que também era maior no grupo com DP do que no grupo sem DP, não se alterou durante o estudo em nenhum dos grupos. Pode-se sugerir que isto se deva ao fato dessa pressão ser também influenciada pelos valores da pressão arterial sistólica que não se alteraram durante o estudo.

Pelo nosso conhecimento, o efeito do treinamento resistido sobre a pressão arterial clínica ainda não havia sido estudado em indivíduos com DP. Em indivíduos normotensos, embora a mais recente meta-análise sobre o assunto (CORNELISSEN & SMART, 2013) sugira um efeito hipotensor deste

tipo de treinamento, alguns estudos não observaram este efeito (WOOD et al., 2001; ANTON, CORTEZ-COOPER, DEVAN, NEIDRE, COOK & TANAKA, 2006). Em adição, um estudo realizado em nosso laboratório com indivíduos idosos normotensos submetidos a um programa de treinamento resistido progressivo por 16 semanas também não relatou alterações significantes na pressão arterial clínica ao final do estudo (KANEKUSUKU et al., 2015). Assim, os resultados desta tese estão de acordo com outros da literatura em indivíduos normotensos.

Considerando os determinantes da pressão arterial, em acordo com a manutenção da pressão arterial clínica avaliada na posição sentada, o treinamento resistido também não modificou o débito cardíaco, a resistência vascular periférica, o volume sistólico e a frequência cardíaca dos indivíduos com DP. Embora ainda não estejam claros os efeitos do treinamento resistido sobre os determinantes da pressão arterial, mesmo em outras populações, os presentes resultados corroboram os de um estudo prévio realizado em nosso laboratório (KANEKUSUKU et al., 2015), bem como os estudos de Cononie, Graves, Pollock, Phillips, Sumners e Hagberg (1991) e ANTON et al. (2006), que também não observaram modificações nestes parâmetros em idosos sem DP. Desta forma, este estudo ajudou a expandir o conhecimento sobre este tópico para indivíduos com DP. Cabe ressaltar que alguns destes parâmetros hemodinâmicos, como a pressão arterial diastólica na posição deitada, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica estavam alterados nos indivíduos com DP em relação aos indivíduos sem DP de modo que o treinamento resistido não foi capaz de promover benefícios na função cardiovascular medida em repouso.

Quando avaliada a função cardiovascular ambulatorial, apesar de serem encontradas algumas diferenças iniciais e efeitos principais do grupo ou da fase, as análises de interação e da covariância, que efetivamente demonstram o efeito do treinamento resistido, mostraram efeito significativo apenas para a pressão arterial sistólica de vigília, que foi significativamente maior na avaliação final do estudo no grupo DPTR em comparação ao grupo DPCO, sugerindo um leve aumento dessa pressão no grupo DPTR e uma leve queda no grupo DPCO. Estes resultados diferem de prévios estudos que observaram a manutenção (BLUMENTHAL, SIEGEL, APPELBAUM, 1991; GILDERS et al.,

1991; VAN HOOFF, MACOR, LIJNEN, STAESSEN, THIJS, VANHEES & FAGARD, 1996; KANEGUSUKU et al., 2015) ou redução deste parâmetro (STRASSER et al., 2008; TIBANA et al., 2013; DIAS, FARINATTI, DE SOUZA, MANHANINI, BALTHAZAR, DANTAS, DE ANDRADE PINTO, BOUSKELA & KRAEMER-AGUIAR, 2015) após o treinamento resistido, mas podem estar relacionados à melhora da resposta da pressão arterial ao teste de se levantar, fazendo com que estes indivíduos após o treinamento melhorem as respostas da pressão arterial sistólica aos diferentes estresses ortostáticos e mudanças de posições que estes indivíduos estão expostos ao longo do dia. No entanto, este aspecto é apenas especulativo e precisa ser investigado de forma mais profunda no futuro.

Em relação aos demais parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial, é interessante ressaltar que na análise de variância, a resposta dos descensos noturnos das pressões arteriais sistólica, média e diastólica, apresentaram redução no grupo DPCO e aumento e manutenção no grupo DPTR, sugerindo um efeito do treinamento resistido em melhorar o descenso noturno da pressão arterial sistólica. Entretanto, como houve diferença significativa nos valores da avaliação inicial entre os grupos, foi necessário conduzir uma análise de covariância, que não mais revelou diferença entre os grupos, sugerindo que a diferença observada na análise de variância não se deveu ao treinamento per se, mas sim à diferença inicial existente entre os grupos, podendo ser interpretada como uma tendência ao retorno à média.

Assim, da mesma forma que o treinamento resistido não modificou a função cardiovascular em repouso, ele também não promoveu alterações relevantes na função cardiovascular ambulatorial, sugerindo que outros tipos de conduta, como o treinamento aeróbico, sejam necessárias para melhorar a função cardiovascular dos indivíduos com DP.

Para finalizar, foram avaliados os efeitos do treinamento resistido nas respostas cardiovasculares e metabólicas ao teste ergoespirométrico máximo. Os dois grupos de indivíduos com DP aumentaram o consumo de oxigênio pico, de modo que não se pode atribuir este efeito ao treinamento resistido. Provavelmente, o aumento do consumo de oxigênio pico resultou de uma adaptação ao teste ergoespirométrico. De fato, Katzeli, Sorkin, Macko, Smith,

Ivey e Shulman (2011) realizaram em pacientes com DP três testes ergoespirométricos máximos em dias diferentes sem nenhuma intervenção entre eles e verificaram aumento significativo do consumo de oxigênio pico do primeiro para a segundo teste, mas não do segundo para o terceiro. Estes resultados demonstram, novamente, a importância da presença do grupo controle (DPCO) nesta tese para que alguns efeitos observados entre a avaliação inicial e final no grupo DPTR não sejam erroneamente atribuídos ao treinamento resistido. A ausência de modificação no consumo pico de oxigênio com o treinamento resistido nos indivíduos com DP está de acordo com os resultados de Shulman et al. (2013) que também não observaram modificação neste parâmetro após 12 semanas de treinamento resistido em indivíduos com DP. De fato, em acordo com a especificidade deste tipo de exercício, não se esperam significantes modificações aeróbicas e, portanto, aumento do consumo pico de oxigênio após o treinamento.

Nos indivíduos do grupo DPCO houve diminuição da frequência cardíaca pico na avaliação final do estudo, o que não ocorreu no grupo DPTR, sugerindo que o treinamento resistido impediu esta redução, evitando a progressão das alterações decrementais advindas da DP. A frequência cardíaca pico está relacionada à ativação simpática cardíaca máxima durante o exercício (YAMAMOTO, HUGHSON & PETERSON, 1991) e, dessa forma, os resultados demonstraram que o treinamento resistido impediu sua redução ao longo do tempo do estudo, o que está de acordo com o efeito benéfico do treinamento resistido sobre a modulação simpática cardíaca.

Diante do exposto, os efeitos do treinamento resistido sobre a regulação autonômica e a função cardiovascular parecem ocorrer, principalmente, melhorando a modulação simpática cardíaca, o que se traduz em menor modulação simpática em repouso e melhor resposta da pressão arterial ao estresse de se levantar, além da manutenção dos parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da frequência cardíaca e da resposta da frequência cardíaca pico ao teste ergoespirométrico máximo.

6.3 Comparação dos indivíduos com DP e sem DP no final do estudo.

Para avaliar se, após a intervenção, os indivíduos com DP do grupo DPTR se aproximavam aos indivíduos SDP, foi feita a comparação da avaliação final dos dois grupos de indivíduos com DP, DPCO e DPTR, com o grupo de indivíduos SDP. Os principais resultados desta comparação foram que:

A) os indivíduos do grupo DPTR se aproximaram dos indivíduos do grupo SDP em alguns parâmetros da modulação autonômica cardiovascular, o que pôde ser verificado devido ao fato dos indivíduos do grupo DPTR:

- i. apresentarem valores semelhantes aos indivíduos SDP e diferentes dos do grupo DPCO para a banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca e para a razão entre as bandas de baixa e a alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca medida na posição sentada e deitada;
- ii. apresentarem, diferentemente do grupo DPCO, valores da banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca medida na posição deitada semelhante aos indivíduos do grupo SDP.

B) os indivíduos do grupo DPTR se aproximaram dos indivíduos SDP na resposta da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar, uma vez que os indivíduos desse grupo apresentaram, diferentemente dos indivíduos do grupo DPCO, resposta semelhante aos indivíduos do grupo SDP.

C) os 3 grupos, DPCO, DPTR e SDP, não diferiram nos valores da pressão arterial clínica e nem nos determinantes hemodinâmicos da pressão arterial;

D) os indivíduos do grupo DPTR apresentaram pressão arterial sistólica ambulatorial maior que os do grupo DPCO e descenso noturno desta pressão menor. Além disso, também apresentaram pressão arterial sistólica de sono maior e descenso noturno menor do que os indivíduos SDP.

E) os indivíduos do grupo DPTR apresentaram menor frequência cardíaca no pico do exercício que os indivíduos SDP, o que não ocorreu com os indivíduos do grupo DPCO, que por sua vez apresentaram menor pressão arterial sistólica no ponto de compensação respiratória que os indivíduos SDP.

Considerando-se os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca, o principal resultado foi que os indivíduos do grupo DPTR apresentaram

valores normalizados da banda de baixa frequência e da razão entre as bandas de baixa e a alta frequência semelhantes aos indivíduos SDP e menores dos indivíduos do grupo DPCO em ambas as posições, sentada e deitada. Este resultado sugere que o treinamento resistido corrigiu esta alteração autonômica existente na DP. Em outras palavras, os indivíduos com DP avaliados no início do estudo apresentavam ambos os parâmetros aumentados em relação aos indivíduos SDP, porém o treinamento resistido promoveu a diminuição da banda de baixa frequência e uma tendência à diminuição da razão entre as bandas de baixa e a alta frequência nos indivíduos do grupo DPTR, fazendo com que na avaliação final, esses parâmetros se assemelhassem aos dos indivíduos SDP e diferissem dos indivíduos do grupo DPCO. Como esses parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca estão, prioritariamente, relacionados à modulação simpática e ao balanço simpátovagal cardíaco (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996), os resultados indicam que o treinamento resistido proposto foi capaz de normalizar a modulação simpática cardíaca dos indivíduos com DP. Os possíveis mecanismos relacionados a este efeito já foram comentados anteriormente. Cabe ressaltar ainda que embora o treinamento resistido não tenha promovido mudança significativa na modulação autonômica parassimpática quando avaliada a banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos grupos DPTR e DPCO no início e no final do estudo (análise longitudinal), na comparação dos 3 grupos no final do estudo, apenas os indivíduos do grupo DPCO apresentaram valores menores que os indivíduos do grupo SDP, não havendo diferença neste parâmetro entre os indivíduos dos grupos DPTR e SDP. Estes resultados apontam possíveis efeitos benéficos do treinamento resistido sobre a modulação parassimpática cardíaca, que talvez necessite de maior tempo de treinamento para ser observada em relação aos valores pré-treinamento. Analisando em conjunto estas respostas, é possível sugerir que o treinamento resistido promova um efeito benéfico mais expressivo em curto prazo na modulação simpática cardíaca e, talvez, com maior duração do treinamento, haja também modificação na modulação parassimpática nesses indivíduos, o que ainda precisa ser investigado.

Concordando com os efeitos do treinamento resistido sobre a modulação autonômica simpática cardíaca avaliada em repouso, o treinamento resistido também melhorou a resposta da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar, fazendo com que no final do estudo, os indivíduos do grupo DPTR não apresentassem resposta diferente da observada nos indivíduos do grupo SDP, enquanto que os indivíduos do grupo DPCO tiveram maior redução da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar em comparação aos indivíduos SDP. Dessa forma, também neste parâmetro, o treinamento resistido aproximou a resposta dos indivíduos com DP à de indivíduos sem a DP.

Com relação à função cardiovascular medida em repouso, o que foi avaliado pela pressão arterial clínica e seus determinantes hemodinâmicos, a comparação entre os 3 grupos após a intervenção não demonstrou nenhuma diferença entre eles. Considerando-se os resultados observados na primeira (i.e. indivíduos com DP tinham maior pressão arterial média e diastólica na posição deitada, menor resistência vascular periférica sentada e maior débito cardíaco sentado) e na segunda (i.e. o treinamento não modificou nenhum desses parâmetros) análises desta tese, seria esperado que as diferenças observadas na primeira análise fossem também evidenciadas nesta comparação final. A ausência dessas diferenças deve estar relacionada à pequena magnitude da diferença observada na primeira análise e no fato do número de indivíduos por grupo ter diminuído na análise final devido à divisão do grupo de indivíduos com DP em 2 subgrupos, o que modificou o teste estatístico a ser aplicado e pode ter reduzido o poder estatístico da comparação.

Ao final do estudo, foram observadas diferenças na pressão arterial sistólica ambulatorial entre os grupos. Estas diferenças evidenciaram, principalmente, maiores valores de pressão arterial (24h, vigília e sono) e menor descenso noturno no grupo DPTR que no grupo DPCO. Entretanto, estas diferenças não devem ser atribuídas ao treinamento, uma vez que na segunda análise desta tese (análise longitudinal) os grupos DPTR e DPCO já apresentavam diferenças significantes nessas variáveis no início do estudo. De fato, esta foi uma limitação deste estudo, ou seja, apesar da aleatorização dos indivíduos para os grupos DPTR e DPCO ter resultado em grupos semelhantes em relação às variáveis autonômicas, hemodinâmicas de repouso e de

resposta aos testes autonômicos, a aleatorização resultou em grupos diferentes quando considerados os parâmetros ambulatoriais. Assim, considerando-se a resposta observada nas 3 análises desta tese para estes parâmetros não é possível observar nenhum efeito do treinamento sobre a pressão arterial ambulatorial. Entretanto, as diferenças iniciais entre os grupos pode ter afetado a capacidade de identificar estas diferenças apesar da aplicação de estatísticas adequadas e corretivas, de modo que estudos futuros devem avaliar estas respostas com grupos mais homogêneos neste parâmetro.

Considerando-se as respostas ao teste ergoespirométrico, como o treinamento não teve nenhum efeito significativo nas variáveis deste teste na segunda análise desta tese, seria esperado que as diferenças observadas entre indivíduos com e sem DP na primeira análise (i.e. menor consumo de oxigênio, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício nos indivíduos com DP) se reproduzissem nesta análise com os 2 grupos com DP diferindo do grupo SDP nessas variáveis. Esta resposta foi observada apenas na frequência cardíaca do ponto de compensação respiratória. Novamente, a mudança da análise estatística (teste t para ANOVA) juntamente com a redução do número de indivíduos por grupo resultante da divisão dos indivíduos com DP em dois subgrupos e a existência de diferença inicial entre os grupos DPCO e DPTR (especificamente para a variável frequência cardíaca pico) podem ter impedido a observação da diferença esperada.

Para finalizar, a comparação da resposta da recuperação da frequência cardíaca após o teste ergoespirométrico entre os 3 grupos no final do estudo apresentou a resposta esperada frente aos resultados das análises anteriores desta tese. Na primeira análise, os indivíduos com DP apresentaram redução na recuperação da frequência cardíaca após o exercício em comparação com indivíduos sem DP. Como o treinamento resistido proposto não modificou esta resposta (segunda análise da tese), a diferença entre os grupos com e sem DP permaneceu nesta terceira análise, com ambos os grupos, DPCO e DPTR, apresentando recuperação abrandada da frequência cardíaca após o exercício em comparação ao grupo SDP. Assim, o treinamento resistido proposto não foi capaz de melhorar este índice de disfunção autonômica.

Diante do exposto, após o treinamento, os indivíduos do grupo DPTR se aproximaram dos indivíduos sem DP na modulação simpática cardíaca em repouso e na resposta ao teste de se levantar.

6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta uma série de limitações relacionadas a seu desenho experimental.

Os indivíduos com DP foram avaliados no estado “on” de suas respectivas e diferentes medicações para o tratamento da DP. Se os indivíduos fossem estudados no estado “off” ou sem medicação, os resultados poderiam ser diferentes, porém o estudo no estado “on” reduz os sintomas motores, possibilitando a execução das tarefas e facilitando a medida de alguns parâmetros. Da mesma forma, os resultados poderiam ser diferentes se os indivíduos estivessem recebendo apenas um tipo de medicação. No entanto, enquanto um estudo inicial nesta área, a inclusão de diferentes tipos de medicação permite uma aplicação mais abrangente dos resultados, embora estudos futuros devam investigar medicações específicas. Os indivíduos com DP incluídos nesta tese estavam entre os estágios 2 a 3 da escala de Hoehn e Yahr modificada de modo que indivíduos em outros estágios poderiam ter respostas diferentes. No entanto as limitações motores apresentadas nestes estágios permitiam a execução das avaliações propostas. É importante ressaltar ainda que os indivíduos incluídos na tese não tinham problemas cardíacos nem hipertensão, uma vez que a presença dessas doenças na amostra poderia comprometer ainda mais a regulação e função cardiovascular (CARTHY, 2013; DORRANCE & FINK, 2015). Deste modo a exclusão destas doenças permitiu avaliar o efeito da DP per se e não associada a outras alterações.

Considerando-se o desenho experimental, o estudo apresentou um desenho no qual os indivíduos com DP foram divididos em dois grupos e foram avaliados antes e após o treinamento, enquanto que os indivíduos sem DP foram avaliados apenas uma vez. Este desenho cria dificuldades para a comparação estatística dos grupos, que foi feita de forma separada antes e após o treinamento, embora haja outras formas de realizá-la. Poder-se-ia criar

um desenho experimental que incluísse dois grupos de indivíduos sem DP (controle e treinamento) avaliados no início e no final do estudo, o que permitiria uma comparação estatística mais adequada. No entanto, o desenho escolhido vai ao encontro da perspectiva de racionalização da ciência, ou seja, obter resultados com menor custo e tempo, evitando a reprodução de resultados já são conhecidos.

Em relação ao treinamento, este estudo empregou um protocolo de exercício resistido progressivo. A utilização de outro tipo de protocolo poderia proporcionar respostas diferentes. Além disso, o treinamento se prolongou por 12 semanas e é possível supor que a prática por um período maior de tempo pudesse produzir mais adaptações, o que precisa ser testado no futuro.

Quanto às medidas realizadas, todas as avaliações seguiram os procedimentos recomendados e, portanto, apresentam as limitações impostas por cada procedimento. A interpretação fisiológica dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca é controversa na literatura (RAHAMAN, PECHNIK, GROSS, SEWELL & GOLDSTEIN, 2011; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996) e, nesta tese, foi aceita a interpretação recomendada pelo “Task Force” sobre o assunto, no qual a banda de baixa frequência da frequência cardíaca normalizada representa, principalmente, a modulação simpática cardíaca, enquanto que a banda de alta frequência representa a modulação parassimpática e a razão entre estas bandas representa o balanço simpatovagal (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Considerando-se os resultados, apesar da aleatorização dos grupos, algumas diferenças iniciais entre o grupo DPCO e DPTR foram identificadas, principalmente nos parâmetros de monitorização da pressão arterial, o que pode ter influenciado os resultados. Para lidar com estas diferenças, foi empregada a ANCOVA considerando-se os valores iniciais como covariadas, o que minimiza a possível influência. Outro aspecto é que devido às perdas ao longo do estudo e à divisão dos grupos para a terceira análise, o poder estatístico para algumas comparações entre grupos, comentadas

anteriormente, pode ter se reduzido, impedindo a observação de diferenças significantes nessas variáveis.

7 CONCLUSÃO

O treinamento resistido progressivo realizado durante 12 semanas diminuiu a modulação autonômica simpática cardíaca em repouso e a redução da pressão arterial sistólica ao teste de se levantar em indivíduos com DP, igualando estas respostas às de indivíduos sem DP.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen NE; Canning CG; Sherrington C; Fung VS. Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.24, n.9, Jul 15, p.1344-51. 2009.

American Geriatrics Society. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. A supplement to the AGS Clinical Practice Guidelines on the management of chronic pain in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v.49, n.6, Jun, p.808-23. 2001.

Anton MM; Cortez-Cooper MY; DeVan AE; Neidre DB; Cook JN; Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. **J Appl Physiol (1985)**, v.101, n.5, Nov, p.1351-5. 2006.

Arai Y; Saul JP; Albrecht P; Hartley LH; Lilly LS; Cohen RJ; Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. **Am J Physiol**, v.256, n.1 Pt 2, Jan, p.H132-41. 1989.

Aronson D; Mittleman MA; Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. **Am J Cardiol**, v.93, n.1, Jan 1, p.59-63. 2004.

Awerbuch GI; Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. **Int J Neurosci**, v.74, n.1-4, Jan-Feb, p.9-16. 1994.

Barbic F; Perego F; Canesi M; Gianni M; Biagiotti S; Costantino G; Pezzoli G; Porta A; Malliani A; Furlan R. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. **Hypertension**, v.49, n.1, Jan, p.120-6. 2007.

Barbosa MT; Caramelli P; Maia DP; Cunningham MC; Guerra HL; Lima-Costa MF; Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord**, v.21, n.6, Jun, p.800-8. 2006.

Ben-Shlomo Y; Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.58, n.3, Mar, p.293-9. 1995.

Benito-Leon J; Bermejo-Pareja F; Rodriguez J; Molina JÁ; Gabriel R; Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. **Mov Disord**, v.18, n.3, Mar, p.267-74. 2003.

Bennett T; Fentem PH; Fitton D; Hampton JR; Hosking DJ; Riggott PA. Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions. **Br Heart J**, v.39, n.1, Jan, p.25-8. 1977.

Berardelli A; Rothwell JC; Thompson PD; Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain**, v.124, n.Pt 11, Nov, p.2131-46. 2001.

Bertinieri G; Di Rienzo M; Cavallazzi A; Ferrari AU; Pedotti A; Mancina G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **J Hypertens Suppl**, v.3, n.3, Dec, p.S79-81. 1985.

Bhambhani Y; Singh M. Ventilatory thresholds during a graded exercise test. **Respiration**, v.47, n.2, p.120-8. 1985.

Bhattacharya KF; Nouri S; Olanow CW; Yahr MD; Kaufmann H. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension. **Parkinsonism Relat Disord**, v.9, n.4, Mar, p.221-4. 2003.

Blin O; Desnuelle C; Rascol O; Borg M; Peyro Saint Paul H; Azulay JP; Bille F; Figarella D; Coulom F; Pellissier JF; Montastruc JL; Chatel M; Serratrice G. Mitochondrial respiratory failure in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. **J Neurol Sci**, v.125, n.1, Aug, p.95-101. 1994.

Bloomer RJ; Schilling BK; Karlage RE; Ledoux MS; Pfeiffer RF; Callegari J. Effect of resistance training on blood oxidative stress in Parkinson disease. **Med Sci Sports Exerc**, v.40, n.8, Aug, p.1385-9. 2008.

Blumenthal JA; Siegel WC; Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. **JAMA**, v.266, n.15, Oct 16, p.2098-104. 1991.

Bonde-Petersen F; Christensen NJ; Henriksen O; Nielsen B; Nielsen C; Norsk P; Rowell LB; Sadamoto T; Sjogaard G; Skagen K; Suzuki Y. Aspects of cardiovascular adaptation to gravitational stresses. **Physiologist**, v.23, n.Suppl 6, Dec, p.S7-10. 1980.

Boudreau P; Yeh WH; Dumont GA; Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. **Sleep**, v.36, n.12, Dec, p.1919-28. 2013.

Bouhaddi M; Vuillier F; Fortrat JO; Cappelle S; Henriet MT; Rumbach L; Regnard J. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. **Auton Neurosci**, v.116, n.1-2, Nov 30, p.30-8. 2004.

Bovet P; Gervasoni JP; Ross AG; Mkamba M; Mtasiwa DM; Lengeler C; Burnier M; Paccaud F. Assessing the prevalence of hypertension in populations: are we doing it right? **J Hypertens**, v.21, n.3, Mar, p.509-17. 2003.

Braak H; Ghebremedhin E; Rub U; Bratzke H; Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell Tissue Res**, v.318, n.1, Oct, p.121-34. 2004.

Briennesse LA; Emerson MN. Effects of resistance training for people with Parkinson's disease: a systematic review. **J Am Med Dir Assoc**, v.14, n.4, Apr, p.236-41. 2013.

Brilla LR; Stephens AB; Knutzen KM; Caine D. Effect of strength training on orthostatic hypotension in older adults. **J Cardiopulm Rehabil**, v.18, n.4, Jul-Aug, p.295-300. 1998.

BROWN LE; WEIR JP. ASEP Procedures Recommendation I: Accurate Assessment of Muscular Strength and Power. **Journal of Exercise Physiology**, v.4, n.3, p.1-12. 2001.

Brown R; Duma S; Piguet O; Broe GA; Macefield VG. Cardiovascular variability in Parkinson's disease and extrapyramidal motor slowing. **Clin Auton Res**, v.22, n.4, Aug, p.191-6. 2012.

Buob A; Winter H; Kindermann M; Becker G; Moller JC; Oertel WH; Bohm M. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. **Clin Res Cardiol**, v.99, n.11, Nov, p.701-6. 2010.

Cano-de-la-Cuerda R; Perez-de-Heredia M; Miangolarra-Page JC; Munoz-Hellin E; Fernandez-de-Las-Penas C. Is there muscular weakness in Parkinson's disease? **Am J Phys Med Rehabil**, v.89, n.1, Jan, p.70-6. 2010.

Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. **Ann Med Surg (Lond)**, v.3, n.1, Mar, p.2-7. 2013.

Caruso FR; Arena R; Phillips SA; Bonjorno JC; Mendes RG; Arakelian VM; Bassi D; Nogi C; Borghi-Silva A. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **Eur J Phys Rehabil Med**, v.51, n.3, Jun, p.281-9. 2015.

Choudhury S; Pradhan R; Paul P; Das M; Gupta A; Ghosh P; Chatterjee S. Profile of levodopa-induced dyskinesia in patients of Parkinson's disease: a record based study. **Neurol Res**, v.36, n.9, Sep, p.841-6. 2014.

Churchyard A; Mathias CJ; Boonkongchuen P; Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.63, n.2, Aug, p.228-34. 1997.

Cole CR; Blackstone EH; Pashkow FJ; Snader CE; Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med**, v.341, n.18, Oct 28, p.1351-7. 1999.

Collier SR; Kanaley JA; Carhart R; Frechette V; Tobin MM; Bennett N; Luckenbaugh AN; Fernhall B. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. **Acta Physiol (Oxf)**, v.195, n.3, Mar, p.339-48. 2009.

Collier SR; Kanaley JA; Carhart R; Frechette V; Tobin MM; Hall AK; Luckenbaugh AN; Fernhall B. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. **J Hum Hypertens**, v.22, n.10, Oct, p.678-86. 2008.

Cononie CC; Graves JE; Pollock ML; Phillips MI; Sumners C; Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. **Med Sci Sports Exerc**, v.23, n.4, Apr, p.505-11. 1991.

Cooke WH; Carter JR. Strength training does not affect vagal-cardiac control of cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. **Eur J Appl Physiol**, v.93, n.5-6, Mar, p.719-25. 2005.

Corcos DM; Robichaud JA; David FJ; Leurgans SE; Vaillancourt DE; Poon C; Rafferty MR; Kohrt WM; Comella CL. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.28, n.9, Aug, p.1230-40. 2013.

Cornelissen VA; Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc**, v.2, n.1, Feb, p.e004473. 2013.
Cruickshank TM; Reyes AR; Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. **Medicine (Baltimore)**, v.94, n.4, Jan, p.e411. 2015.

Daniel SE; Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. **J Neural Transm Suppl**, v.39, p.165-72. 1993.

De Lau LM; Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v.5, n.6, Jun, p.525-35. 2006.

De Lau LM; Giesbergen PC; De Rijk MC; Hofman A; Koudstaal PJ; Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. **Neurology**, v.63, n.7, Oct 12, p.1240-4. 2004.

De Rijk MC; Launer LJ; Berger K; Breteler MM; Dartigues JF; Baldereschi M; Fratiglioni L; Lobo A; Martinez-Lage J; Trenkwalder C; Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. **Neurology**, v.54, n.11 Suppl 5, p.S21-3. 2000.

Delgado G; Estanol B; Rodriguez-Violante M; Martinez-Memije R; Infante-Vazquez O; Bertado-Ramirez N. Cardiovascular variability in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, v.72, n.10, Oct, p.762-7. 2014.

Delwaide PJ. Parkinsonian rigidity. **Funct Neurol**, v.16, n.2, Apr-Jun, p.147-56. 2001.

Deumens R; Blokland A; Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. **Exp Neurol**, v.175, n.2, Jun, p.303-17. 2002.

Di Leo R; Musumeci O; De Gregorio C; Recupero A; Grimaldi P; Messina C; Coglitore S; Vita G; Toscano A. Evidence of cardiovascular autonomic impairment in mitochondrial disorders. **J Neurol**, v.254, n.11, Nov, p.1498-503. 2007.

Dias I; Farinatti P; De Souza MD; Manhanini DP; Balthazar E; Dantas DL; De Andrade Pinto EH; Bouskela E; Kraemer-Aguiar LG. Effects of Resistance Training on Obese Adolescents. **Med Sci Sports Exerc**, May 13. 2015.

Dibble LE; Hale TF; Marcus RL; Droge J; Gerber JP; LaStayo PC. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.21, n.9, Sep, p.1444-52. 2006.

Dibble LE; Hale TF; Marcus RL; Gerber JP; LaStayo PC. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves Quality Of Life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. **Parkinsonism Relat Disord**, v.15, n.10, Dec, p.752-7. 2009.

DiFrancisco-Donoghue J; Elokda A; Lamberg EM; Bono N; Werner WG. Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. **Mov Disord**, v.24, n.12, Sep 15, p.1773-8. 2009.

Dorrance AM; Fink G. Effects of Stroke on the Autonomic Nervous. **Compr Physiol**, v.5, n.3, Jul 1, p.1241-63. 2015.

Dorsey ER; Constantinescu R; Thompson JP; Biglan KM; Holloway RG; Kieburtz K; Marshall FJ; Ravina BM; Schifitto G; Siderowf A; Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, v.68, n.5, Jan 30, p.384-6. 2007.

Durrieu G; Senard JM; Tran MA; Rascol A; Montastruc JL. Effects of levodopa and bromocriptine on blood pressure and plasma catecholamines in parkinsonians. **Clin Neuropharmacol**, v.14, n.1, Feb, p.84-90. 1991.

Ebrahimi-Fakhari D; Wahlster L; McLean PJ. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. **Acta Neuropathol**, v.124, n.2, Aug, p.153-72. 2012.

Erro R; Picillo M; Vitale C; Amboni M; Moccia M; Longo K; Cozzolino A; Giordano F; De Rosa A; De Michele G; Pellicchia MT; Barone P. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.84, n.1, Jan, p.14-7. 2013.

Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. **Clin Sci Mol Med**, v.55, n.4, Oct, p.321-7. 1978.

Ewing DJ; Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v.285, n.6346, Oct 2, p.916-8. 1982.

Ewing DJ; Hume L; Campbell IW; Murray A; Neilson JM; Clarke BF. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v.49, n.5, Nov, p.809-14. 1980.

Fahn S; Fahn S; Elton RL; UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. **Recent developments in Parkinson's disease**, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; p.153–163, 293–304. 1987.

Falvo MJ; Schilling BK; Earhart GM. Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. **Mov Disord**, v.23, n.1, Jan, p.1-11. 2008.

Figueroa A; Kingsley JD; McMillan V; Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clin Physiol Funct Imaging**, v.28, n.1, Jan, p.49-54. 2008.

Forte R; De Vito G; Figura F. Effects of dynamic resistance training on heart rate variability in healthy older women. **Eur J Appl Physiol**, v.89, n.1, Mar, p.85-9. 2003.

Friedrich C; Rudiger H; Schmidt C; Herting B; Prieur S; Junghanns S; Schweitzer K; Globas C; Schols L; Berg D; Reichmann H; Ziemssen T. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes. **J Neural Transm**, v.115, n.11, Nov, p.1527-36. 2008.

Fujishiro H; Frigerio R; Burnett M; Klos KJ; Josephs KA; Delledonne A; Parisi JE; Ahlskog JE; Dickson DW. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.23, n.8, Jun 15, p.1085-92. 2008.

Gai WP; Geffen LB; Denoroy L; Blessing WW. Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. **Ann Neurol**, v.33, n.4, Apr, p.357-67. 1993.

Gelpi E; Navarro-Otano J; Tolosa E; Gaig C; Compta Y; Rey MJ; Marti MJ; Hernandez I; Valldeoriola F; Rene R; Ribalta T. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. **Mov Disord**, Jan 2. 2013.

Gilders RM; Malicky ES; Falkel JE; Staron RS; Dudley GA. The effect of resistance training on blood pressure in normotensive women. **Clin Physiol**, v.11, n.4, Jul, p.307-14. 1991.

Goetz CG; Poewe W; Rascol O; Sampaio C; Stebbins GT; Counsell C; Giladi N; Holloway RG; Moore CG; Wenning GK; Yahr MD; Seidl L. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v.19, n.9, Sep, p.1020-8. 2004.

Goldstein DS; Li ST; Kopin IJ. Sympathetic neurocirculatory failure in Parkinson disease: Evidence for an etiologic role of alpha-synuclein. **Ann Intern Med**, v.135, n.11, Dec 4, p.1010-1. 2001.

Goldstein DS; Pechnik S; Holmes C; Eldadah B; Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. **Hypertension**, v.42, n.2, Aug, p.136-42. 2003.

Gray WK; Hildreth A; Bilclough JA; Wood BH; Baker K; Walker RW. Physical assessment as a predictor of mortality in people with Parkinson's disease: a study over 7 years. **Mov Disord**, v.24, n.13, Oct 15, p.1934-40. 2009.

Groenewegen HJ. Basal ganglia. In: Wolters E and Baumann C. **Parkinson Disease and Other Movement Disorders**. Amsterdam: VU University Press: 2014.

Haapaniemi TH; Pursiainen V; Korpelainen JT; Huikuri HV; Sotaniemi KA; Myllyla VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.70, n.3, Mar, p.305-10. 2001.

Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. **Parkinsonism Relat Disord**, v.18 Suppl 1, Jan, p.S85-6. 2012.

Hansen TW; Jeppesen J; Rasmussen S; Ibsen H; Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. **Hypertension**, v.45, n.4, Apr, p.499-504. 2005.

Hariz GM; Forsgren L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. **Acta Neurol Scand**, v.123, n.1, Jan, p.20-7. 2011.

Hirsch MA; Toole T; Maitland CG; Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. **Arch Phys Med Rehabil**, v.84, n.8, Aug, p.1109-17. 2003.

Hirtz D; Thurman DJ; Gwinn-Hardy K; Mohamed M; Chaudhuri AR; Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? **Neurology**, v.68, n.5, Jan 30, p.326-37. 2007.

Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. **Neurodegener Dis**, v.5, n.3-4, p.114-7. 2008.

Hovanec N; Sawant A; Overend TJ; Petrella RJ; Vandervoort AA. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: strength of the evidence. **J Aging Res**, v.2012, p.284635. 2012.

Hughes AJ; Daniel SE; Kilford L; Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.55, n.3, Mar, p.181-4. 1992.

Inkster LM; Eng JJ; MacIntyre DL; Stoessl AJ. Leg muscle strength is reduced in Parkinson's disease and relates to the ability to rise from a chair. **Mov Disord**, v.18, n.2, Feb, p.157-62. 2003.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.79, n.4, Apr, p.368-76. 2008.

Jellinger KA. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. **J Neurol Sci**, v.310, n.1-2, Nov 15, p.107-11. 2011.

Jones NL; Campbell EJ; McHardy GJ; Higgs BE; Clode M. The estimation of carbon dioxide pressure of mixed venous blood during exercise. **Clin Sci**, v.32, n.2, Apr, p.311-27. 1967.

Kalapothisarakos VI; Michalopoulou M; Godolias G; Tokmakidis SP; Malliou PV; Gourgoulis V. The effects of high- and moderate-resistance training on muscle function in the elderly. **J Aging Phys Act**, v.12, n.2, Apr, p.131-43. 2004.

Kandel ER; Schwartz JH; Jessel TM. *Pincipios da Neurosciência*. Barueri: Manole: 2003.

Kanegusuku H; Queiroz AC; Silva VJ; De Mello MT; Ugrinowitsch C; Forjaz CL. High-Intensity Progressive Resistance Training Increases Strength With No Change in Cardiovascular Function and Autonomic Neural Regulation in Older Adults. **J Aging Phys Act**, v.23, n.3, Jul, p.339-45. 2015.

Katzel LI; Sorkin JD; Macko RF; Smith B; Ivey FM; Shulman LM. Repeatability of aerobic capacity measurements in Parkinson disease. **Med Sci Sports Exerc**, v.43, n.12, Dec, p.2381-7. 2011.

Katzenschlager R; Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. **J Neurol**, v.249 Suppl 2, Sep, p.119-24. 2002.

Kelly NA; Ford MP; Standaert DG; Watts RL; Bickel CS; Moellering DR; Tuggle SC; Williams JY; Lieb L; Windham ST; Bamman MM. Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. **J Appl Physiol (1985)**, v.116, n.5, Mar 1, p.582-92. 2014.

Kerr GK; Worringham CJ; Cole MH; Lacherez PF; Wood JM; Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. **Neurology**, v.75, n.2, Jul 13, p.116-24. 2010.

Khedr EM; El Fetoh NA; Khalifa H; Ahmed MA; El Beh KM. Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. **Neurol Neurosurg**, v.115, n.6, Jun, p.673-7. 2013.

Kirik D; Rosenblad C; Bjorklund A. Characterization of behavioral and neurodegenerative changes following partial lesions of the nigrostriatal dopamine system induced by intrastratial 6-hydroxydopamine in the rat. **Exp Neurol**, v.152, n.2, Aug, p.259-77. 1998.

Kleiger RE; Miller JP; Bigger JT; Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v.59, n.4, Feb 1, p.256-62. 1987.

Koller W; Kase S. Muscle strength testing in Parkinson's disease. **Eur Neurol**, v.25, n.2, p.130-3. 1986.

Korchounov A; Kessler KR; Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v.109, n.1, Jan, p.45-51. 2004.

Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*, v.73, n.2, Apr, p.413-67. 1993.

Li JY; Englund E; Widner H; Rehnström S; Björklund A; Lindvall O; Brundin P. Characterization of Lewy body pathology in 12- and 16-year-old intrastriatal mesencephalic grafts surviving in a patient with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.25, n.8, Jun 15, p.1091-6. 2010.

Lima LO; Scianni A; Rodrigues-de-Paula F. Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review. **J Physiother**, v.59, n.1, Mar, p.7-13. 2013.

Lovell DI; Cuneo R; Gass GC. The effect of strength training and short-term detraining on maximum force and the rate of force development of older men. **Eur J Appl Physiol**, v.109, n.3, Jun, p.429-35. 2010.

Lyytinen J; Sovijärvi A; Kaakkola S; Gordin A; Teravainen H. The effect of catechol-O-methyltransferase inhibition with entacapone on cardiovascular autonomic responses in L-Dopa-treated patients with Parkinson's disease. **Clin Neuropharmacol**, v.24, n.1, Jan-Feb, p.50-7. 2001.

Madden KM; Levy WC; Stratton JK. Exercise training and heart rate variability in older adult female subjects. **Clin Invest Med**, v.29, n.1, Feb, p.20-8. 2006.

Magerkurth C; Schnitzer R; Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. **Clin Auton Res**, v.15, n.2, Apr, p.76-82. 2005.

Mannelli M; Ianni L; Lazzeri C; Castellani W; Pupilli C; La Villa G; Barletta G; Serio M; Franchi F. In vivo evidence that endogenous dopamine modulates sympathetic activity in man. **Hypertension**, v.34, n.3, Sep, p.398-402. 1999.

Matinolli M; Korpelainen JT; Korpelainen R; Sotaniemi KA; Myllylä VV. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.24, n.5, Apr 15, p.745-51. 2009.

McCarthy JP; Bamman MM; Yelle JM; LeBlanc AD; Rowe RM; Greenisen MC; Lee SM; Spector ER; Fortney SM. Resistance exercise training and the

orthostatic response. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v.76, n.1, p.32-40. 1997.

McDowell FH; Lee JE. Levodopa, Parkinson's disease, and hypotension. **Ann Intern Med**, v.72, n.5, May, p.751-2. 1970.

Meco G; Pratesi L; Bonifati V. Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease. **J Neurol**, v.238, n.4, Jul, p.195-9. 1991.

Melo RC; Santos MD; Silva E; Quiterio RJ; Moreno MA; Reis MS; Verzola IA; Oliveira L; Martins LE; Gallo-Junior L; Catai AM. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Braz J Med Biol Res**, v.38, n.9, Sep, p.1331-8. 2005.

Mesec A; Segá S; Kiauta T. The influence of the type, duration, severity and levodopa treatment of Parkinson's disease on cardiovascular autonomic responses. **Clin Auton Res**, v.3, n.5, Oct, p.339-44. 1993.

Mesec A; Segá S; Trost M; Pogacnik T. The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v.100, n.5, Nov, p.296-9. 1999.

Mhyre TR; Boyd JT; Hamill RW; Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. **Subcell Biochem**, v.65, p.389-455. 2012.

Michellini L. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: Aires MM. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008.

Mizoguchi K; Yokoo H; Yoshida M; Tanaka T; Tanaka M. Amantadine increases the extracellular dopamine levels in the striatum by re-uptake inhibition and by N-methyl-D-aspartate antagonism. **Brain Res**, v.662, n.1-2, Oct 31, p.255-8. 1994.

Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.293, n.1, Jul, p.R3-R12. 2007.

Montastruc JL; Chamontin B; Rascol A. Parkinson's disease and hypertension: chronic bromocriptine treatment. **Neurology**, v.35, n.11, Nov, p.1644-7. 1985.

Montastruc JL; Senard JM; Rascol O; Rascol A. Autonomic nervous system dysfunction and adrenoceptor regulation in Parkinson's disease. Clinical and pharmacological consequences. **Adv Neurol**, v.69, p.377-81. 1996.

Muslimovic D; Post B; Speelman JD; Schmand B; De Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. **Neurology**, v.70, n.23, Jun 3, p.2241-7. 2008.

Myllyla VV; Sotaniemi KA; Hakulinen P; Maki-Ikola O; Heinonen EH. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease--a long-term double-blind study. **Acta Neurol Scand**, v.95, n.4, Apr, p.211-8. 1997.

Nakamura T; Hirayama M; Hara T; Mizutani Y; Suzuki J; Watanabe H; Sobue G. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v.20, n.4, Apr, p.409-14. 2014.

Nelson ME; Rejeski WJ; Blair SN; Duncan PW; Judge JO; King AC; Macera CA; Castaneda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v.116, n.9, Aug 28, p.1094-105. 2007.

Okamoto T; Masuhara M; Ikuta K. Upper but not lower limb resistance training increases arterial stiffness in humans. **Eur J Appl Physiol**, v.107, n.2, Sep, p.127-34. 2009.

Orimo S; Uchihara T; Nakamura A; Mori F; Kakita A; Wakabayashi K; Takahashi H. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. **Brain**, v.131, n.Pt 3, Mar, p.642-50. 2008.

Pagani M; Lombardi F; Guzzetti S; Rimoldi O; Furlan R; Pizzinelli P; Sandrone G; Malfatto G; Dell'Orto S; Piccaluga E; Turiel M; Baselli G; Cerutti S; Malliania A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circ Res**, v.59, n.2, Aug, p.178-93. 1986.

Perez-Lloret S; Rey MV; Fabre N; Ory F; Spampinato U; Senard JM; Pavy-Le Traon A; Montastruc JL; Rascol O. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v.18, n.5, Jun, p.501-5. 2012.

Peterson MD; Sen A; Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v.43, n.2, Feb, p.249-58. 2011.

Pierdomenico SD; Di Nicola M; Esposito AL; Di Mascio R; Ballone E; Lapenna D; Cuccurullo F. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. **Am J Hypertens**, v.22, n.8, Aug, p.842-7. 2009.

Piha SJ. Autonomic responses to the Valsalva manoeuvre in healthy subjects. **Clin Physiol**, v.15, n.4, Jul, p.339-47. 1995.

Plaschke M; Trenkwalder P; Dahlheim H; Lechner C; Trenkwalder C. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. **J Hypertens**, v.16, n.10, Oct, p.1433-41. 1998.

Pursiainen V; Korpelainen TJ; Haapaniemi HT; Sotaniemi AK; Myllylä VV. Selegiline and blood pressure in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v.115, n.2, Feb, p.104-8. 2007.

Purves D; Augustine GJ; Fitzpatrick D; Katz LC; LaMantia AS; McNamara JO; Williams SM. *Neurociências*. Porto Alegre: Artmed: 2005.

Rahaman F; Pechnik S; Gross D; Sewell L; Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. **Clin Auton Res**, v.21, n.3, Jan, p.133-141. 2011.

Ren J; Porter JE; Wold LE; Aberle NS; Muralikrishnan D; Haselton JR. Depressed contractile function and adrenergic responsiveness of cardiac myocytes in an experimental model of Parkinson disease, the MPTP-treated mouse. **Neurobiol Aging**, v.25, n.1, Jan, p.131-8. 2004.

Ricci-Vitor AL; Bonfim R; Fosco LC; Bertolini GN; Ramos EM; Ramos D; Pastre CM; Godoy M; Vanderlei LC. Influence of the resistance training on heart rate variability, functional capacity and muscle strength in the chronic obstructive pulmonary disease. **Eur J Phys Rehabil Med**, v.49, n.6, Dec, p.793-801. 2013.

Rodriguez-Manas L; El-Assar M; Vallejo S; Lopez-Doriga P; Solis J; Petidier R; Montes M; Nevado J; Castro M; Gomez-Guerrero C; Peiro C; Sanchez-Ferrer CF. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. **Aging Cell**, v.8, n.3, Jun, p.226-38. 2009.

Rodriguez-Violante M; Cervantes-Arriaga A; Corona T; Martinez-Ramirez D; Morales-Briceno H; Martinez-Martin P. Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson's disease. **Arch Med Res**, v.44, n.2, Feb, p.110-4. 2013.

Rodriguez M; Sabate M; Troncoso E. Time and frequency domain analysis for the assessment of heart autonomic control in Parkinson's disease. **J Neural Transm**, v.103, n.4, p.447-54. 1996.

Rudzinska M; Bukowczan S; Stozek J; Zajdel K; Mirek E; Chwala W; Wojcik-Pedziwiatr M; Banaszkiewicz K; Szczudlik A. Causes and consequences of falls in Parkinson disease patients in a prospective study. **Neurol Neurochir Pol**, v.47, n.5, Sep-Oct, p.423-30. 2013.

Scandalis TA; Bosak A; Berliner JC; Helman LL; Wells MR. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. **Am J Phys Med Rehabil**, v.80, n.1, Jan, p.38-43; quiz 44-6. 2001.

Schapira AH; Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.26, n.6, May, p.1049-55. 2011.

Selig SE; Carey MF; Menzies DG; Patterson J; Geerling RH; Williams AD; Bamroongsuk V; Toia D; Krum H; Hare DL. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength,

endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. **J Card Fail**, v.10, n.1, Feb, p.21-30. 2004.

Senard JM; Chamontin B; Rascol A; Montastruc JL. Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. **Clin Auton Res**, v.2, n.2, Apr, p.99-104. 1992.

Senard JM; Valet P; Durrieu G; Berlan M; Tran MA; Montastruc JL; Rascol A; Montastruc P. Adrenergic supersensitivity in parkinsonians with orthostatic hypotension. **Eur J Clin Invest**, v.20, n.6, Dec, p.613-9. 1990.

Senard JM; Verwaerde P; Rascol O; Montastruc JL. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians. **Hypertens Res**, v.18 Suppl 1, Jun, p.S175-7. 1995.

Sharabi Y; Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. **J Neurol Sci**, v.310, n.1-2, Nov 15, p.123-8. 2011.

Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? **Parkinsonism Relat Disord**, v.8, n.5, Jun, p.289-95. 2002.

Shulman LM; Katzel LI; Ivey FM; Sorkin JD; Favors K; Anderson KE; Smith BA; Reich SG; Weiner WJ; Macko RF. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. **JAMA Neurol**, v.70, n.2, Feb, p.183-90. 2013.

Skinner JS; McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. **Res Q Exerc Sport**, v.51, n.1, Mar, p.234-48. 1980.

Smith Y; Wichmann T; Factor SA; DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. **Neuropsychopharmacology**, v.37, n.1, Jan, p.213-46. 2012.

Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Brasil Cardiol**, v.95, p.1-51. 2010.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial e III diretriz para o uso da monitorização residencial da pressão arterial. **Arq Brasil Cardiol**, v.97, n.3, p.1-24. 2011.

Sommer S; Aral-Becher B; Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. **Parkinsons Dis**, v.2011, p.897586. 2011.

Stevens-Lapsley J; Kluger BM; Schenkman M. Quadriceps muscle weakness, activation deficits, and fatigue with Parkinson disease. **Neurorehabil Neural Repair**, v.26, n.5, Jun, p.533-41. 2012.

Stewart KC; Fernandez HH; Okun MS; Jacobson CE; Hass CJ. Distribution of motor impairment influences quality of life in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.23, n.10, Jul 30, p.1466-8. 2008.

Stowe RL; Ives NJ; Clarke C; Van Hilten J; Ferreira J; Hawker RJ; Shah L; Wheatley K; Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. **Cochrane Database Syst Rev** CD006564, 2008.

Strasser B; Haber P; Strehblow C; Cauza E. The benefit of strength training on arterial blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus measured with ambulatory 24-hour blood pressure systems. **Wien Med Wochenschr**, v.158, n.13-14, p.379-84. 2008.

Stuebner E; Vichayanrat E; Low DA; Mathias CJ; Isenmann S; Haensch CA. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. **Front Neurol**, v.4, p.49. 2013.

Szili-Torok T; Kalman J; Paprika D; Dibo G; Rozsa Z; Rudas L. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v.22, n.3, May-Jun, p.435-8. 2001.

Task Force of the European Society of Cardiology; The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v.93, n.5, Mar 1, p.1043-65. 1996.

Tibana RA; Pereira GB; de Souza JC; Tajra V; Vieira DC; Campbell CS; Cavaglieri CR; Prestes J. Resistance training decreases 24-hour blood pressure in women with metabolic syndrome. **Diabetol Metab Syndr**, v.5, p.27. 2013.

Tison F; Dartigues JF; Dubes L; Zuber M; Alperovitch A; Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. **Acta Neurol Scand**, v.90, n.2, Aug, p.111-5. 1994.

Tuon T; Valvassori SS; Dal Pont GC; Paganini CS; Pozzi BG; Luciano TF; Souza PS; Quevedo J; Souza CT; Pinho RA. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. **Brain Res Bull**, v.108, Sep, p.106-12. 2014.

Turkka J; Suominen K; Tolonen U; Sotaniemi K; Myllyla VV. Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease. **Neurology**, v.48, n.3, Mar, p.662-7. 1997.

Valko PO; Hauser S; Werth E; Waldvogel D; Baumann CR. Heart rate variability in patients with idiopathic Parkinson's disease with and without obstructive sleep apnea syndrome. **Parkinsonism Relat Disord**, v.18, n.5, Jun, p.525-31. 2012.

Van Hoof R; Macor F; Lijnen P; Staessen J; Thijs L; Vanhees L; Fagard R. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. **Int J Sports Med**, v.17, n.6, Aug, p.415-22. 1996.

Velseboer DC; De Haan RJ; Wieling W; Goldstein DS; De Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord**, v.17, n.10, Dec, p.724-9. 2011.

Werner WG; DiFrancisco-Donoghue J; Lamberg EM. Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease. **J Neurol Phys Ther**, v.30, n.2, Jun, p.68-73. 2006.

Wirdefeldt K; Adami HO; Cole P; Trichopoulos D; Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **Eur J Epidemiol**, v.26 Suppl 1, Jun, p.S1-58.

Wirdefeldt K; Gatz M; Bakaysa SL; Fiske A; Flensburg M; Petzinger GM; Widner H; Lew MF; Welsh M; Pedersen NL. Complete ascertainment of Parkinson disease in the Swedish Twin Registry. **Neurobiol Aging**, v.29, n.12, Dec, p.1765-73. 2008.

Wood RH; Reyes R; Welsch MA; Favaloro-Sabatier J; Sabatier M; Matthew Lee C; Johnson LG; Hooper PF. Concurrent cardiovascular and resistance training in healthy older adults. **Med Sci Sports Exerc**, v.33, n.10, Oct, p.1751-8. 2001.

Yamamoto Y; Hughson RL; Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. **J Appl Physiol** (1985), v.71, n.3, Sep, p.1136-42. 1991.

Zeng C; Wang D; Yang Z; Wang Z; Asico LD; Wilcox CS; Eisner GM; Welch WJ; Felder RA; Jose PA. Dopamine D1 receptor augmentation of D3 receptor action in rat aortic or mesenteric vascular smooth muscles. **Hypertension**, v.43, n.3, Mar, p.673-9. 2004.

Zeng C; Zhang M; Asico LD; Eisner GM; Jose PA. The dopaminergic system in hypertension. **Clin Sci (Lond)**, v.112, n.12, Jun, p.583-97. 2007.

Zhang ZX; Roman GC; Hong Z; Wu CB; Qu QM; Huang JB; Zhou B; Geng ZP; Wu JX; Wen HB; Zhao H; Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. **Lancet**, v.365, n.9459, Feb 12-18, p.595-7. 2005.

Ziegler MG; Kennedy B; Holland OB; Murphy D; Lake CR. The effects of dopamine agonists on human cardiovascular and sympathetic nervous systems. **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, v.23, n.4, Apr, p.175-9. 1985.

Zion AS; De Meersman R; Diamond BE; Bloomfield DM. A home-based resistance-training program using elastic bands for elderly patients with orthostatic hypotension. **Clin Auton Res**, v.13, n.4, Aug, p.286-92. 2003.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Of.CEP/7011/EEFE/290811

Senhor(a) Pesquisador(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada em 25 de agosto de 2011, **aprovou** o Protocolo de Pesquisa nº 2011/42 - Efeitos do exercício resistido isolado ou associado ao funcional nas respostas autonômicas e cardiovasculares de idosos com Parkinson, sob sua responsabilidade.

Solicitamos a observância da apresentação dos relatórios parcial e final da pesquisa, em setembro de 2013 e setembro de 2015, respectivamente.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Suely dos Santos
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilmo(a). Sr(a).
Prof(a). Dr(a). Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
EEFEUSP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Of.CEP/7011/EEFE/290811

Senhor(a) Pesquisador(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada em 25 de agosto de 2011, **aprovou** o Protocolo de Pesquisa nº 2011/42 - Efeitos do exercício resistido isolado ou associado ao funcional nas respostas autonômicas e cardiovasculares de idosos com Parkinson, sob sua responsabilidade.

Solicitamos a observância da apresentação dos relatórios parcial e final da pesquisa, em setembro de 2013 e setembro de 2015, respectivamente.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Suely dos Santos
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilmo(a). Sr(a).
Prof(a). Dr(a). Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
EEFEUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. DADOS DO INDIVÍDUO

Nome completo

Sexo ☐ Masculino
☐ Feminino

RG

Data de nascimento

Endereço completo

CEP

Fone

e-mail

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do Projeto de Pesquisa

Efeitos do Exercício Resistido Isolado ou Associado ao Funcional nas Respostas Autonômicas e Cardiovasculares de Idosos com Parkinson.

2. Pesquisador Responsável

Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

3. Cargo/Função

Docente do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano e Coordenadora do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO BAIXO ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

Participação de cada sujeito – 4 meses. Duração total da pesquisa - 4 anos.

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa;

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa que tem como objetivos:

- ✓ avaliar como o sistema nervoso e cardiovascular (coração e vaso) de pessoas com doença de Parkinson se comportam quando essas pessoas realizam exercícios em aparelhos de musculação;
- ✓ avaliar quais os efeitos de 12 semanas de treinamento em aparelhos de musculação (com e sem equipamentos que geram desequilíbrio) sobre o sistema nervoso e cardiovascular de pessoas com doença de Parkinson.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;

Um dos responsáveis pela pesquisa irá lhe explicar detalhadamente todos os procedimentos no primeiro contato. Ao concordar em participar, o(a) senhor(a) será submetido aos seguintes procedimentos:

- ✓ fará uma avaliação na qual serão medidos sua pressão arterial, seu peso e sua altura;
- ✓ fará uma consulta médica e um teste ergoespiométrico. Neste teste, o(a) senhor(a) pedalará numa bicicleta ergométrica até o máximo que conseguir e, serão medidas sua frequência cardíaca (batimentos do coração) e a pressão arterial. Além disso, o(a) senhor(a) usará uma máscara para avaliar o ar que o(a) senhor(a) expelir;
- ✓ fará uma bateria de testes para avaliar a sua capacidade de equilíbrio;
- ✓ fará exame de imagem por ressonância nuclear magnética que avaliará a massa muscular de sua perna (músculo quadríceps). Neste teste, o(a) senhor(a) permanecerá deitado(a) em repouso por alguns minutos dentro de um tubo cilíndrico;

Se nessas avaliações iniciais não forem encontradas nenhuma resposta que o impeça de continuar participando da pesquisa, o(a) senhor(a) será sorteado para participar de um grupo controle, um grupo de treinamento de musculação (treinamento resistido) ou um grupo de treinamento de musculação com desequilíbrio (treinamento resistido associado ao funcional). Se o(a) senhor(a) é um voluntário saudável, sem a doença de Parkinson fará parte de um grupo controle.

Se o(a) senhor(a) for sorteado para o grupo controle não deverá realizar exercícios físicos regulares durante o período de estudo, devendo manter suas atividades habituais. Se o senhor for sorteado para os grupos com treinamento deverá comparecer 2 vezes por semana para a execução e sessões de treinamento de musculação que serão conduzidas pela equipe da pesquisa de acordo com suas capacidades.

Independentemente do grupo para o qual o(a) senhor(a) for sorteado, no início e no final do estudo, o(a) senhor(a) será convidado a participar de 2 sessões experimentais:

- numa delas, sua frequência cardíaca (batimentos do coração) e sua pressão arterial serão medidas antes, durante e após o(a) senhor(a) realizar dois exercícios de musculação com diferentes cargas e protocolos
- na outra, sua frequência cardíaca (batimento do coração), seu débito cardíaco (quantidade de sangue que sai de seu coração por minuto) e sua pressão arterial (no dedo e no braço) serão medidos com o(a) senhor(a) em repouso e fazendo algumas manobras respiratórias e de mudança de posição. Além disso, no final dessas sessões, um aparelho de pressão será instalado em seu braço e o(a) senhor(a) deverá permanecer com ele até o dia seguinte, mantendo suas atividades usuais.

3. desconfortos e riscos esperados;

Todos os exames desta pesquisa são seguros e bem tolerados. Entretanto, alguns desconfortos podem ocorrer. De maneira geral, pode-se esperar:

- ✓ em todos os testes que envolverem exercício físico e no programa de treinamento, o(a) senhor(a) poderá sentir cansaço e dor nas pernas tanto durante quanto ao final do mesmo;
- ✓ no teste ergoespiométrico, em algumas pessoas que sofrem do coração, mas desconhecem este fato, esse exame poderá tornar o problema evidente. Para sua segurança, o exame sempre será acompanhado por um médico;
- ✓ nas sessões experimentais, durante a medida do débito cardíaco, a inalação de gás carbônico poderá dar a sensação de boca seca e um pouco de tosse momentânea;

- ✓ o aparelho de monitorização da pressão arterial de 24 horas poderá causar um certo desconforto e o(a) senhor(a) poderá sentir dificuldade para dormir.

4. benefícios que poderão ser obtidos;

Individual: Não haverá compensação financeira pela sua participação neste estudo. O(A) senhor(a) receberá um relatório completo sobre sua avaliação médica e seu desempenho. Espera-se que as pessoas que participem dos grupos com treinamento melhorem sua força e desempenho físico. Os sujeitos que forem sorteados para os grupos controle poderão receber uma prescrição para fazerem exercícios após finalizada sua participação no estudo.

Científicos: Os resultados dessa pesquisa poderão demonstrar benefícios do treinamento de musculação para pacientes com doença de Parkinson.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Não há procedimentos alternativos nesse estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- Durante sua participação na pesquisa, o senhor terá acesso, quando quiser, às informações constantes nesta declaração ou a qualquer outra informação que deseje, incluindo os resultados de seus exames.
- O senhor pode se recusar a participar e pode também desistir de participar a qualquer momento.
- A pesquisa é confidencial e sigilosa, garantindo a privacidade dos participantes. Assim, sua imagem ou seu nome não serão publicados em qualquer via de comunicação como revistas, artigos, textos na internet, etc. Seus dados serão tratados sempre de maneira anônima.
- Caso algum dano à saúde ocorra e esteja relacionado à pesquisa, os pesquisadores garantem seu atendimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ou no Hospital Universitário da USP.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Profª. Dra. Cláudia Lucia de Moraes Forjaz / cforjaz@usp.br / Escola de Educação Física e Esporte USP
Av. Prof. Mello Moraes, nº 65 - Cidade Universitária - São Paulo - CEP 05508-030
Tel.: 3091-3136 Fax: 3813-5921

Profº Hécio Kanegusuku / helciokng@usp.br / Escola de Educação Física e Esporte USP
Av. Prof. Mello Moraes, nº 65 - Cidade Universitária - São Paulo - CEP 05508-030
Tel.: 9539-9557 ou 3091-8792

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Nenhuma.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)