



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Bruno Tavares Caldas

**Análise das alterações da mecânica respiratória associadas à Doença de
Parkinson**

Rio de Janeiro

2022

Bruno Tavares Caldas

Análises das alterações da mecânica respiratória associadas à Doença de Parkinson

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Coorientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

C145 Caldas, Bruno Tavares.
 Análise das alterações da mecânica respiratória associadas à Doença de Parkinson /
 Bruno Tavares Caldas – 2022.
 92 f.

 Orientador: Pedro Lopes de Melo.
 Coorientador: Agnaldo José Lopes.
 Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de
 Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia e Clínica e
 Experimental.

 1. Parkinson – Doença de – Fisiopatologia – Teses. 2. Aparelho respiratório –
 Fisiopatologia – Teses. 3. Mecânica respiratória – Teses. 3. Oscilometria – Teses. 4.
 Tabagismo – Fisiopatologia – Teses. I. Melo, Pedro Lopes de. II. Lopes, Agnaldo José.
 III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.216:616.858

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese,
desde que citada a fonte.

Assinatura

.....
Data

Bruno Tavares Caldas

Análise das alterações da mecânica respiratória associadas à Doença de Parkinson

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 11 de agosto de 2022.

Orientador:

Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof.^a Dra. Laisa Liane Paineiras Domingos
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Leonardo Cordeiro de Souza
Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Nossa Senhora por ter guiado meu caminho até este momento, dando-me forças para vencer todas as dificuldades;

À toda minha família por todo apoio, amor, cumplicidade e empatia quando mais precisei;

Ao Professor e orientador, Pedro Lopes de Melo, pela oportunidade que mudou minha vida, além de todos os ensinamentos durante este período;

Ao Professor e coorientador, Agnaldo José Lopes, pela orientação e ensinamentos.

Aos Professores da banca pela oportunidade e confiança;

À Caroline de Oliveira Ribeiro e Fernando Carlos Vetromile Ribeiro por todo apoio e paciência durante este período;

A todos os colegas do Laboratório de Instrumentação Biomédica, pela colaboração para o desenvolvimento deste trabalho;

Ao Professor Antonio Francisco de Andrade Ferreira Filho pela paciência, tempo, conselhos, ensinamentos e estar ao meu lado em todos os momentos.

Ao Professor Carlos Eduardo Alves por guiar meu caminho frente à Academia desde o terceiro período da graduação até o presente momento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Sem eles não haveria viabilidade para conclusão desta Dissertação.

A persistência é o caminho do êxito.

Charles Chaplin

RESUMO

CALDAS, Bruno Tavares. *Análise das alterações da mecânica respiratória associadas à Doença de Parkinson*. 2022. 92f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A Doença de Parkinson (DP) é causada pela morte de neurônios dopaminérgicos na substância negra, ocasionando sintomas motores como bradicinesia, rigidez articular e tremor de repouso, além de sintomas não motores como disfunções respiratórias. A manovacuometria avalia a função muscular respiratória e a espirometria fornece informações sobre a função pulmonar. Já oscilometria respiratória avalia as propriedades mecânicas do sistema respiratório, através da análise da impedância, de forma não invasiva e necessitando de pouca cooperação. Nesse contexto, o presente trabalho objetivou: Aprimorar o conhecimento sobre as alterações fisiopatológicas no sistema respiratório de pacientes com DP, tabagistas ou não tabagistas, em diferentes graus de evolução através da oscilometria respiratória; Comparar os resultados entre a oscilometria respiratória e a espirometria; Avaliar a força da musculatura respiratória de pacientes com DP; Comparar a facilidade da realização da oscilometria respiratória e da espirometria em pacientes com DP. Trata-se de um estudo observacional do tipo caso controle com 67 indivíduos, 20 no grupo controle (GC) e 47 com DP divididos em dois grupos não tabagistas com diferente comprometimento motor, grupo Parkinson 1-1.5 (GP 1-1.5) e grupo Parkinson 2-3 (GP 2-3), e um grupo Parkinson tabagistas (GP tab). Houve redução significativa da pressão expiratória máxima em todos os grupos Parkinson e na pressão inspiratória máxima no GP 2-3 em relação ao predito. Não foram observadas diferenças significativas conforme a progressão da DP em relação à espirometria. Porém, foi visto aumento das propriedades elásticas na oscilometria respiratória, devido à rigidez da caixa torácica, refletido na redução significativa da complacência dinâmica, redução significativa da reatância média e aumento significativo da frequência de ressonância, conforme a progressão da doença, caracterizando um padrão ventilatório restritivo, o qual também foi observado ao comparar o GC com o GP tab, a exceção da redução na complacência dinâmica. Em relação às propriedades resistivas, foi encontrada redução significativa da inclinação da curva de resistência do sistema respiratório e aumento significativo da resistência em 4 hertz (Hz) menos a resistência em 20 Hz conforme a progressão da DP, indicando não homogeneidade da ventilação, além de alterações nas resistências de vias aéreas periféricas, possivelmente devido à rigidez torácica levando a menor quantidade de ar na via aérea e, conseqüentemente, redução de seu calibre. Esses resultados demonstram que a oscilometria pode auxiliar no diagnóstico de disfunções respiratórias na DP, aumentando o conhecimento sobre as alterações da mecânica respiratória nesses indivíduos.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Oscilometria respiratória. Tabagismo.

ABSTRACT

CALDAS, Bruno Tavares. *Analysis of changes in respiratory mechanics associated with Parkinson's Disease*. 2022. 92f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Parkinson's Disease (PD) is caused by the death of dopaminergic neurons in substantia nigra, causing motor symptoms such as bradykinesia, joint stiffness and resting tremor, in addition to non-symptoms such as respiratory dysfunction. Manovacuometry assesses respiratory muscle function and spirometry provides information on pulmonary function. Respiratory oscillometry assesses the mechanical properties of respiratory system, through impedance analysis, in a non-invasive way and requiring few cooperation. In this context, the present study aimed to: Improve knowledge about pathophysiological changes in the respiratory system of patients with PD, smokers or non-smokers, in different degrees of evolution through respiratory oscillometrics; Compare the results between respiratory oscillometry and spirometry; To evaluate the strength of the respiratory muscles of patients with PD. To compare the facility of performing respiratory oscillometry and spirometry in patients with PD. This is an observational case-control study with 67 individuals, 20 in the control group (CG) and 47 with PD divided in two non-smoking groups with different motor impairment, Parkinson's group 1-1.5 (PG 1-1.5) and group Parkinson's 2-3 (PG 2-3), and Parkinson's smoker group (PG smo). There was a significant reduction in maximal expiratory pressure in all Parkinson's group and in maximal inspiratory pressure in PG 2-3 compared to predicted. No significant differences were observed according to the progression of PD in relation to spirometry. However, an increase in elastic properties was seen in respiratory oscillometry, due to the rigidity of the rib cage, reflected in a significant reduction in dynamic compliance, a significant reduction in mean reactance, a significant increase in the resonance frequency as the disease progresses, characterizing a ventilatory pattern restrictive, which was also observed when comparing the CG with the PG smo, with the exception of the reduction in dynamic compliance. Regarding the resistive properties, a significant increase in resistance at 4 hertz (Hz) minus resistance at 20 Hz was found according to the progression of PD, indicating inhomogeneity of ventilation, in addition to changes in resistances of peripheral airways, possibly due to chest stiffness leading to less air in the airway and consequently, a reduction in its caliber. These results demonstrate that oscillometry can help in the diagnosis of respiratory disorders in PD, increasing knowledge about changes in respiratory mechanics in these individuals.

Keywords: Parkinson's Disease. Respiratory oscillometry. Smoking.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema simplificado da oscilometria respiratória.....	31
Figura 2 –	Voluntário realizando o exame da oscilometria respiratória.....	31
Figura 3 –	Representação gráfica do componente imaginário do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros reativos.....	32
Figura 4 –	Representação gráfica do componente real do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros resistivos.....	33
Figura 5 –	Representação elétrica de um modelo de dois compartimentos usado para analisar a impedância do sistema respiratório.....	36
Figura 6 –	Relação dos indivíduos analisados para pesquisa.....	44
Figura 7 –	Comportamento da força muscular ventilatória nos grupos estudados...	46
Figura 8 –	Valores de reatância em função da frequência na comparação de indivíduos do grupo controle com grupos Parkinson 1-1.5, Parkinson 2-3 e Parkinson tabagista.....	47
Figura 9 –	Valores de resistência em função da frequência na comparação de indivíduos do grupo controle com grupos Parkinson 1-1.5, Parkinson 2-3 e Parkinson tabagista.....	47
Figura 10 –	Comportamento dos parâmetros reativos tradicionais da oscilometria respiratória nos grupos estudados.....	48
Figura 11 –	Comportamento dos parâmetros resistivos tradicionais da oscilometria respiratória nos grupos estudados.....	50
Figura 12 –	Comportamento dos parâmetros do modelo eRIC da oscilometria respiratória nos grupos estudados.....	51
Figura 13 –	Análise da curva ROC do parâmetro mais discriminativo entre o GC e o GP 1-1.5.....	53
Figura 14 –	Análise da curva ROC do parâmetro mais discriminativo entre o GC e o GP 2-3.....	55
Figura 15 –	Análise da curva ROC do parâmetro mais discriminativo entre o GC e o GP tab.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Medidas antropométricas e espirométricas dos grupos estudados.....	45
Tabela 2 –	Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson 1-1.5.....	52
Tabela 3 –	Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson 2-3.....	54
Tabela 4 –	Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson tabagistas.	55
Tabela 5 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória em relação à espirometria.....	58
Tabela 6 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros resistivos da oscilometria respiratória em relação à espirometria.....	59
Tabela 7 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros do modelo RIC estendido da oscilometria respiratória em relação à espirometria.....	60
Tabela 8 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria.....	62
Tabela 9 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros resistivos da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria.....	63
Tabela 10 –	Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros do modelo RIC estendido da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AUC	Área sob a curva ROC
AVE	Acidente vascular encefálico
Axi	Área sob a curva de reatância calculada pela integral
Axt	Área sob a curva de reatância
Cdin	Complacência dinâmica
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CeRIC	Complacência do modelo RIC estendido
COVID-19	Doença Corona vírus
CVF	Capacidade vital forçada
CFV (%)	Percentual predito da capacidade vital forçada
DP	Doença de Parkinson
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
eRIC	RIC estendido
et al	e colaboradores
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da capacidade vital
FOT	Técnica de oscilações forçadas
Fr	Frequência de ressonância
GC	Grupo controle
GP tab	Grupo Parkinson tabagista
GP 1-1.5	Grupo Parkinson tabagista 1-1.5
GP 2-3	Grupo Parkinson tabagista 2-3
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
Hz	<i>Hertz</i>
H&Y	Hoehn e Yahr
IBRAG	Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes
IC 95%	95% do intervalo de confiança
IeRIC	Inertância no modelo RIC estendido
IMC	Índice de massa corporal
LIB	Laboratório de Instrumentação Biomédica

mAChRs	Receptores muscarínicos de acetilcolina
MedCalc	<i>Medical software</i>
MPTP	Metabólito ativo de 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
n	Número de indivíduos estudados
n°	Número
nAChRs	Receptores nicotínicos de acetilcolina
p	Nível de significância
PE _{máx}	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFE (%)	Percentual do pico de fluxo expiratório
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
r	Coeficiente de correlação
r ²	Coeficiente de determinação
ReRIC	Resistência central no modelo RIC estendido
R _m	Resistência média
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
R _{peRIC}	Resistência periférica no modelo RIC estendido
R _{rs}	Componente real da impedância do sistema respiratório
R _{teRIC}	Resistência total no modelo RIC estendido
R ₀	Resistência no intercepto
R ₄	Resistência em 4 hertz
R _{4-R20}	Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz
R ₁₂	Resistência em 12 hertz
R ₂₀	Resistência em 20 hertz
S	Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Se	Sensibilidade
Sp	Especificidade
Sr	Senhor
Sra	Senhora
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF ₁ (%)	Percentual predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
VEF ₁ /CVF (%)	Percentual predito da razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
X _m	Reatância média
X _{rs}	Componente imaginário da impedância do sistema respiratório
X ₄	Reatância em 4 hertz
Z _{rs}	Impedância do sistema respiratório
Z ₄	Valor absoluto da impedância do sistema respiratório

LISTA DE SÍMBOLOS

US\$	<i>Dolar</i>
%	Porcentagem
F	Transformada de Fourier
P	Pressão
V'	Fluxo
Kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
Kg	Quilogramas
m	Metros
®	Registrado
±	Mais ou menos
cm	Centímetros
L	Litros

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO TEÓRICA	22
1.1	Diagnóstico da Doença de Parkinson	22
1.2	Estratificação da incapacidade clínica	23
1.3	Fisiopatologia da Doença de Parkinson	25
1.4	Relação entre a Doença de Parkinson e tabagismo	25
1.5	Alterações ventilatórias na Doença de Parkinson	28
1.6	Espirometria	29
1.7	Manovacuometria	29
1.8	Oscilometria respiratória	30
1.8.1	<u>Obtenção e interpretação dos parâmetros da oscilometria respiratória</u>	32
1.8.2	<u>Modelo RIC estendido</u>	35
1.8.3	<u>Estudos anteriores usando a oscilometria respiratória na Doença de Parkinson ...</u>	37
2	MATERIAL E MÉTODOS	38
2.1	Delineamento do estudo	38
2.2	Recrutamento dos indivíduos	38
2.2.1	<u>Critérios de exclusão</u>	39
2.2.2	<u>Critérios de inclusão</u>	39
2.3	Protocolo de realização dos exames	40
2.4	Estimativa do número de voluntários, processamento, apresentação dos dados e análise estatística	42
3	RESULTADOS	44
3.1	Características antropométricas e espirométricas	44
3.2	Avaliação da força muscular ventilatória	46
3.3	Oscilometria respiratória	46
3.3.1	<u>Curvas de Impedância do sistema respiratório</u>	46
3.3.2	<u>Parâmetros reativos</u>	48
3.3.3	<u>Parâmetros resistivos</u>	49
3.3.4	<u>Parâmetros do modelo RIC estendido</u>	51
3.3.5	<u>Sensibilidade e especificidade dos parâmetros da oscilometria respiratória</u>	52

3.3.6	<u>Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da espirometria</u>	57
3.3.7	<u>Correlação da oscilometria respiratória e da manovacuometria</u>	62
4	DISCUSSÃO	64
4.1	Característica amostral dos grupos estudados	64
4.2	Espirometria	64
4.3	Manovacuometria	66
4.4	Oscilometria respiratória	67
4.4.1	<u>Propriedades reativas do sistema respiratório</u>	68
4.4.2	<u>Propriedades resistivas do sistema respiratório</u>	69
4.4.3	<u>Modelo RIC estendido</u>	71
4.4.4	<u>Avaliação do potencial da oscilometria respiratória como ferramenta de diagnóstico clínico</u>	71
4.4.5	<u>Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da espirometria</u>	72
4.4.6	<u>Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da manovacuometria</u>	73
5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	75
	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77
	ANEXO A - Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos referentes à Técnica de Oscilações Forçadas em doenças pulmonares	84
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	85
	ANEXO C - Mini Exame do Estado Mental	87
	ANEXO D - Escala de Hoehn e Yahr modificada	88
	ANEXO E - Estimativa do número de voluntários	89

INTRODUÇÃO

Aspectos socioeconômicos da Doença de Parkinson (DP)

O envelhecimento populacional vem se mostrando cada vez mais presente no Brasil e no mundo, tendo como consequência, a maior prevalência das doenças da terceira idade, como a Doença de Parkinson (DP) (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2021).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando globalmente 6.1 milhões de indivíduos, com uma taxa de incidência de 160 por 100.000 pessoas com 65 anos ou mais (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016) (COLLABORATORS, 2018). Infelizmente, no Brasil, a notificação da DP não é compulsória, o que leva a números estimados de sua prevalência no país, em torno de 220 mil a 630 mil (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2021).

É esperado que a prevalência mundial da doença dobre em 2030 devido ao aumento da expectativa de vida. Embora seja uma estimativa, os encargos assistenciais gerados pela doença são grandes, tanto por parte dos cuidadores dos pacientes quanto para o Estado. Isso ocorre devido à redução de produtividade do trabalho e dos altos custos na utilização dos recursos em saúde, os quais incluem cuidados primários, medicamentos e hospitalizações (MARTINEZ-MARTIN; MACAULAY; JALUNDHWALA; MU *et al.*, 2019). Os custos médios atribuídos aos pacientes aumentam conforme a progressão da doença, podendo chegar a US\$ 6.021,00 no Reino Unido por ano no décimo ano, a partir do diagnóstico da doença (WEIR; SAMNALIEV; KUO; TIERNEY *et al.*, 2018).

Além dos aspectos quantitativos, deve-se atentar também aos aspectos qualitativos da transição demográfica. As políticas públicas existentes são fundamentais, auxiliando esses indivíduos na melhoria da qualidade de vida, o que, consequentemente, possibilita uma maior autonomia e, em contrapartida, diminui os custos para o Estado (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2021).

Embora a DP acarrete um risco aumentado de mortalidade, com taxas variadas (YOON; SHIN; KIM; CHANG *et al.*, 2021), grande parte dos indivíduos que são diagnosticados não morrem dessa como uma causa direta. A maior causa de morte na DP está relacionada às disfunções respiratórias, dentre elas a insuficiência respiratória e a pneumonia, mais comuns em estágios moderados e avançados da DP (PINTER; DIEM-ZANGERL;

WENNING; SCHERFLER *et al.*, 2015; WANG; LI; HU; CHENG *et al.*, 2015; ZHANG; WANG; WANG; XIAO *et al.*, 2018). Um dado alarmante é mostrado em um trabalho de 2010, onde foi constatado que 45% dos pacientes desenvolveram pneumonia como evento terminal, além de que, 30% morreram no hospital apresentando como causa da admissão hospitalar a pneumonia (PENNINGTON; SNELL; LEE; WALKER, 2010).

A dispneia é o principal sintoma associado a distúrbios respiratórios. Na DP, seus mecanismos precisos ainda permanecem desconhecidos, porém sabe-se que é um dos sintomas não motores ainda pouco caracterizado e não percebido. Isso pode ser explicado pela limitação física relacionada à doença, a qual pode mascarar os sintomas respiratórios (OWOLABI; NAGODA; BABASHANI, 2016). O estudo PRIAMO avaliou 1.072 pacientes com DP e desses, apenas 11.5% apresentaram dispneia (BARONE; ANTONINI; COLOSIMO; MARCONI *et al.*, 2009).

Doença de Parkinson

A DP foi descrita pela primeira vez, em 1817, por James Parkinson em seu relato da doença denominado “Um ensaio sobre a paralisia agitante” (PARKINSON, 1817). Embora a descrição inicial tenha sido feita há dois séculos, a conceituação continua a evoluir com o passar dos anos (KALIA; LANG, 2015). É uma doença neurodegenerativa progressiva causada pela morte de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra. A deficiência de dopamina nos gânglios da base ocasiona sintomas motores clássicos como bradicinesia, rigidez articular e tremor de repouso. Vale ressaltar que também há manifestação de sintomas não motores, como disfunção olfatória, distúrbios do sono, hipotensão postural e as disfunções respiratórias, todos associados à redução da qualidade de vida (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

Diversos trabalhos mostram evidências consistentes referentes a existência de uma relação inversa entre a incidência da DP e o tabagismo (BRECKENRIDGE; BERRY; CHANG; SIELKEN *et al.*, 2016; QUIK; WONNACOTT, 2011; RITZ; ASCHERIO; CHECKOWAY; MARDER *et al.*, 2007; THACKER; O'REILLY; WEISSKOPF; CHEN *et al.*, 2007). A nicotina, principal componente do cigarro, surge como possível componente associada a esse aparente efeito neuroprotetor por meio da estimulação dos receptores nicotínicos que, por sua vez, estimulam e aumentam a concentração de dopamina no núcleo

estriado em modelos experimentais (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; PEREZ; BORDIA, 2012; QUIK; WONNACOTT, 2011).

Em “Um ensaio sobre a paralisia agitante” (PARKINSON, 1817) foi abordado o surgimento de possíveis disfunções respiratórias. Atualmente, na literatura, já existem descrições relacionadas à disritmia respiratória, disfunção obstrutiva, disfunção restritiva e fraqueza da musculatura respiratória (SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996).

Embora indivíduos com DP tenham disfunções respiratórias, apenas 11.5% apresentam dispneia (BARONE; ANTONINI; COLOSIMO; MARCONI *et al.*, 2009), sintoma que serve como gatilho para a investigação. A não apresentação de tal sintoma contribui para o diagnóstico tardio da doença respiratória, o que é prejudicial, pois há possibilidade que só manifestem tal sintoma em estágios mais avançados, onde o controle clínico da doença é mais complexo (OWOLABI; NAGODA; BABASHANI, 2016).

Função pulmonar na Doença de Parkinson

Espirometria

A espirometria é um teste respiratório que mensura o volume de ar que um indivíduo pode inspirar e expirar a partir de uma manobra de esforço máximo (GRAHAM; STEENBRUGGEN; MILLER; BARJAKTAREVIC *et al.*, 2019).

Este teste permite medir o efeito da doença na função pulmonar, monitorar o curso da doença, avaliar os resultados de intervenções terapêuticas e determinar um prognóstico a partir do resultado gerado pelo exame (GRAHAM; STEENBRUGGEN; MILLER; BARJAKTAREVIC *et al.*, 2019).

A espirometria é uma ferramenta valiosa que fornece informações importantes que devem ser utilizadas junto à sintomatologia respiratória e a história dos pacientes para chegar ao diagnóstico (GRAHAM; STEENBRUGGEN; MILLER; BARJAKTAREVIC *et al.*, 2019). Porém, é necessário um entendimento de execução e um controle motor respiratório adequado para a realização das manobras que são, muitas vezes, de difícil execução por parte de indivíduos com DP.

Manovacuometria

A manovacuometria consiste na mensuração das pressões respiratórias estáticas por meio do manovacuômetro. É um exame simples, não invasivo e esforço dependente, por meio do qual a pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax) são obtidas ao nível da boca, a fim de avaliar a função muscular respiratória e a partir dos valores encontrados diagnosticar a existência e o grau de fraqueza muscular respiratória, além de auxiliar no diagnóstico de outras doenças e na prescrição de programas de treinamento muscular respiratório (DOS SANTOS; PESSOA-SANTOS; DOS REIS; LABADESSA *et al.*, 2021). Essa medida é complementar aos achados da espirometria, pois avalia a função global dos músculos inspiratórios e expiratórios (EVANS; WHITELOW, 2009).

Oscilometria Respiratória

A oscilometria respiratória, descrita pela primeira vez, em 1956, objetiva a avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório, através da análise da impedância do sistema respiratório, de forma passiva e não invasiva (DUBOIS; BRODY; LEWIS; BURGESS, 1956).

Esse método exige pouca cooperação, além de um tempo curto para a realização dos exames, apenas 16 segundos, não necessitando de manobras respiratórias vigorosas como na espirometria (KING; BATES; BERGER; CALVERLEY *et al.*, 2020), facilitando a avaliação da função pulmonar em indivíduos com DP, os quais apresentam dificuldade na realização de manobras vigorosas devido à discinesia tóracoabdominal. Este método também possibilita a avaliação em indivíduos com doenças neuromusculares restritos à cadeira de rodas que não conseguem adentrar na cabine dos exames (WESSELING; QUAEDEVLIET; WOUTERS, 1992).

As oscilações de pressão no sistema respiratório são sobrepostas à ventilação em volume corrente dos indivíduos, fornecendo informações detalhadas sobre a função pulmonar e complementares aos métodos tradicionais de avaliação como a espirometria e a pleustimografia (BATES; IRVIN; FARRÉ; HANTOS, 2011).

Este método é mais eficaz do que a espirometria na detecção de doenças de vias aéreas relacionadas à exposição ocupacional. A intervenção precoce realizada a partir da piora dos parâmetros oscilométricos, em indivíduos com DPOC levou a redução significativa nas hospitalizações e nos custos em saúde (KING; BATES; BERGER; CALVERLEY *et al.*, 2020).

A oscilometria respiratória atingiu um alto nível de sofisticação na avaliação da função pulmonar (BATES; IRVIN; FARRÉ; HANTOS, 2011). Esse método foi aplicado com sucesso no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro na avaliação da função pulmonar em indivíduos com Sarcoidose (FARIA; LOPES; JANSEN; MELO, 2009a), Esclerose Sistêmica (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013), Silicose (SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013), Asma (FARIA; VEIGA; LOPES; MELO, 2016), (VEIGA; LOPES; JANSEN; MELO, 2009) e DPOC (RIBEIRO; FARIA; LOPES; DE MELO, 2018).

Estudos utilizando esse método na DP podem contribuir para ações de prevenção à saúde da população, auxiliar no diagnóstico precoce de disfunções respiratórias e melhorar a abordagem terapêutica, possibilitando uma melhora na qualidade de vida. Além de proporcionar aumento do conhecimento sobre as alterações da mecânica respiratória e sua correlação com a espirometria nesses pacientes.

No entanto, embora a oscilometria respiratória possa fornecer informações valiosas sobre alterações da mecânica ventilatória em indivíduos com DP, existem apenas dois trabalhos na literatura que realizaram esta análise, ambos com um número pequeno de voluntários, sem grupo controle, sem grupo específico de tabagistas ativos ou ex tabagistas e com poucos parâmetros avaliados (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993; SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020).

Neste contexto, de forma a contribuir com o melhor entendimento da fisiopatologia respiratória na DP, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:

a) objetivo geral:

- aprimorar o conhecimento sobre as alterações fisiopatológicas no sistema respiratório de pacientes com DP, tabagistas ou não tabagistas, em diferentes graus de evolução através da oscilometria respiratória.

b) objetivos específicos:

- comparar os resultados entre a oscilometria respiratória e a espirometria;
- avaliar a força da musculatura respiratória de pacientes com DP;
- comparar a facilidade da realização da oscilometria respiratória e da espirometria em pacientes com DP.

1 REVISÃO TEÓRICA

1.1 Diagnóstico da Doença de Parkinson

A DP tem sua descrição inicialmente em textos indianos, aproximadamente em 1000 anos antes de Cristo, os quais já sugeriam a existência da doença. Porém, em 1817, James Parkinson realizou o primeiro grande relato da doença em “Um ensaio sobre a paralisia agitante”, a partir da observação de indivíduos nas ruas de Londres (GOETZ, 2011).

Em 1872, cerca de 50 anos depois do relato de James Parkinson, Jean-Martin Charcot foi mais completo em suas descrições, caracterizando um dos sintomas motores específicos da doença, a bradicinesia e sugerindo a troca da nomenclatura para “mal de Parkinson”, a qual hoje é descrita mundialmente como “Doença de Parkinson” (GOETZ, 2011).

O termo “parkinsonismo” refere-se a uma síndrome clínica que inclui sintomas como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso, marcha lenta e arrastada e desequilíbrio (REICH; SAVITT, 2019). A causa mais comum de parkinsonismo é a DP, porém não existem testes diagnósticos que permitam o reconhecimento em definitivo da doença. O padrão ouro para o diagnóstico da DP é a degeneração da parte compacta da substância negra, no exame patológico pós-morte (KALIA; LANG, 2015).

A DP também é caracterizada por uma fase prodrômica, onde são observados sintomas condizentes com a doença, anos ou décadas antes que o diagnóstico possa ser estimado. Esta fase ainda é alvo de grandes investigações devido à heterogeneidade de sintomas em diferentes tipos de populações. Dentre os principais sintomas não motores característicos estão a perda de olfato, constipação, sonolência diurna, hipotensão sintomática, entre outros, que precedem as disfunções motoras (KALIA; LANG, 2015; REICH; SAVITT, 2019). Embora os sinais clínicos clássicos da doença não sejam evidentes nesta fase, já há processo neurodegenerativo (JANKOVIC; TAN, 2020).

Devido às dificuldades relatadas, pode-se perceber que há um longo caminho até a realização do diagnóstico diferencial da doença. Diante disso, a Sociedade de Desordens de Movimento postulou quatro etapas para o diagnóstico da DP (REICH; SAVITT, 2019):

- a) presença de bradicinesia e rigidez ou tremor em repouso (REICH; SAVITT, 2019);

- b) presença de critérios de suporte, ou seja, características típicas da DP por que geralmente não são vistos em outras causas de parkinsonismo. Dentre o que mais se destaca é a resposta benéfica clara à terapia dopaminérgica, além de critérios de suporte adicionais como perda de olfato, entre outros (REICH; SAVITT, 2019);
- c) não presença de fatores associados que apontam para um diagnóstico alternativo, como exposição a agentes bloqueadores dos receptores de dopamina, como antipsicóticos de primeira geração e alguns de segunda geração, além de qualquer outra medicação que possa causar parkinsonismo. Outros critérios de exclusão absoluta incluem falta de resposta à terapia dopaminérgica, sinais de comprometimento cerebelar, perda cortical sensorial, dentre outros (REICH; SAVITT, 2019);
- d) os critérios finais são as bandeiras vermelhas, as quais consistem em características referentes ao histórico que não necessariamente sejam excludentes, porém que causem dúvida no diagnóstico, principalmente quando há presença de vários destes critérios, como quedas frequentes no início da apresentação dos sintomas, necessitar do uso de cadeira de rodas dentro de cinco anos após o início dos sintomas, disfunção autonômica precoce e grave, disfunção bulbar precoce, entre outras que sugiram diagnósticos alterativos que também causem parkinsonismo como Paralisia Supranuclear Progressiva, Atrofia Multi-Sistêmica e Demência de Corpos de Lewy (REICH; SAVITT, 2019).

Vale destacar que é necessário o acompanhamento a longo prazo, junto ao neurologista com o objetivo de realizar reavaliações constantes referentes ao diagnóstico (REICH; SAVITT, 2019).

1.2 Estratificação da incapacidade clínica

Devido à evolução variável da doença relacionada tanto as manifestações clínicas como a extensão da disfunção motora, foi criada em 1967 por Margaret Hoehn e Melvin Yahr

a escala de Hoehn e Yahr, que estratifica de forma geral o nível de incapacidade clínica (HOEHN; YAHR, 1967).

As vantagens dessa escala são a simplicidade e praticidade, permitindo avaliações reprodutíveis por diferentes examinadores independente do nível funcional dos pacientes. Além de auxiliar na resposta clínica observada a partir da intervenção proposta e a progressão clínica da DP (GOETZ; POEWE; RASCOL; SAMPAIO *et al.*, 2004).

Vale destacar que nesta escala os pacientes do estágio I, II e III são minimamente incapacitados, enquanto os pacientes do estágio IV e V são gravemente incapacitados. No estágio I o envolvimento é unilateral enquanto nos estágios II a IV o envolvimento é bilateral. Já no estágio III observam-se os primeiros sinais de instabilidade postural, considerado o ponto onde há o início do comprometimento clínico significativo representado por exemplo, pela perda de capacidade de trabalho. No estágio IV há perda de independência física severa, embora o paciente ainda consiga ficar de pé e caminhar sem auxílio e no estágio V o indivíduo é restrito à cadeira de rodas ou à cama a menos que o auxiliem (HOEHN; YAHR, 1967).

Desde sua publicação, essa escala permaneceu amplamente utilizada para descrever a gravidade da DP, em ensaios clínicos e em ambientes ambulatoriais, tanto por especialistas quanto por avaliadores sem perícia em distúrbios do movimento. Porém, em alguns casos, a escala não contempla determinadas situações clínicas, como a possibilidade de comprometimento unilateral e axial, assim como indivíduos com envolvimento bilateral sugestivo, mas sem diagnóstico, de instabilidade postural. Diante disso foi criada a escala de Hoehn e Yahr Modificada, utilizada amplamente por diversos pesquisadores, mais frequentemente do que a original. A escala de Hoehn e Yahr Modificada permite dois estágios de classificação adicionais, o estágio 1.5, onde há envolvimento unilateral e axial e o estágio 2.5 em que há comprometimento bilateral e postural leve, com recuperação no teste de empurrão, no qual o paciente é empurrado bruscamente para trás a partir dos ombros, visando avaliar a instabilidade postural. Pacientes com resposta normal recuperam o equilíbrio dando três passos ou menos para trás e os com instabilidade podem cair caso não sejam amparados pelo examinador (GOETZ; POEWE; RASCOL; SAMPAIO *et al.*, 2004).

1.3 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

A DP é caracterizada patologicamente por degeneração de neurônios na substância negra, responsável pela produção de dopamina. Os receptores da via dopaminérgica nigroestriatal são divididos em D1 e D2. A dopamina estimula os receptores D1, que representam a via direta. A ativação dessa via facilita o movimento. Já os receptores de dopamina do tipo D2, que representam a via indireta, são inibidos pela dopamina. Em contraste com a primeira via, a ativação dos neurônios da via indireta pela dopamina reduz o movimento. O equilíbrio entre essas duas vias é fundamental para haver o controle motor adequado, pois ambas fazem sinalização com o tálamo e córtex cerebral, os quais estão envolvidos com a motricidade e a ação motora voluntária (PELZER; MELZER; SCHÖNBERGER; HESS *et al.*, 2019).

A degeneração dos neurônios na substancia negra, localizada no mesencéfalo, leva a não produção adequada de dopamina, interferindo no equilíbrio das vias D1 e D2, por meio da redução da atividade da via direta e o aumento da atividade da via indireta, consequentemente, ocasionando a perda do controle motor e os sintomas motores clássicos da doença (PELZER; MELZER; SCHÖNBERGER; HESS *et al.*, 2019; SHINOTOH; INOUE; HIRAYAMA; AOTSUKA *et al.*, 1993).

Dentre os principais sintomas motores da DP, destacam-se: a bradicinesia, caracterizada pela combinação da lentidão de movimento juntamente com redução de velocidade ou amplitude de movimentos repetitivos sustentados; o tremor, geralmente melhor observado ao repouso, embora possa ser enganoso, já que é frequentemente abolido com o relaxamento completo, e geralmente começa, de forma unilateral; e a rigidez articular, caracterizada por uma resistência ao movimento passivo, melhor avaliada no cotovelo ou punho (HAYES, 2019; REICH; SAVITT, 2019).

1.4 Relação entre Doença de Parkinson e tabagismo

Estudos epidemiológicos têm relatado uma relação inversa entre o tabagismo e a incidência da DP. Embora essa associação pareça incomum devido aos efeitos prejudiciais do cigarro à saúde, como o aumento do risco do desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva

crônica (DPOC), doenças cardiovasculares, câncer e acidente vascular encefálico (AVE), diversos trabalhos mostram evidências consistentes de que fumar tem um efeito protetor contra a DP (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; BRECKENRIDGE; BERRY; CHANG; SIELKEN *et al.*, 2016; QUIK; WONNACOTT, 2011; RITZ; ASCHERIO; CHECKOWAY; MARDER *et al.*, 2007; THACKER; O'REILLY; WEISSKOPF; CHEN *et al.*, 2007). Esse efeito foi maior em tabagistas ativos e em indivíduos com maior carga tabágica (BRECKENRIDGE; BERRY; CHANG; SIELKEN *et al.*, 2016; QUIK; WONNACOTT, 2011; RITZ; ASCHERIO; CHECKOWAY; MARDER *et al.*, 2007; THACKER; O'REILLY; WEISSKOPF; CHEN *et al.*, 2007), porém não foi observado em indivíduos com diagnóstico acima de 75 anos. Sugerindo que nessa população a nicotina possa não prevenir o desenvolvimento da DP, mas sim atrasar seu início, embora essa hipótese ainda precise ser testada em mais estudos (RITZ; ASCHERIO; CHECKOWAY; MARDER *et al.*, 2007).

Dentre os diversos componentes do cigarro, a nicotina destaca-se como a principal substância que pode influenciar no efeito neuroprotetor. É sabido que existe uma estreita relação anatômica entre o sistema colinérgico e dopaminérgico no estriado (QUIK; PEREZ; BORDIA, 2012; QUIK; WONNACOTT, 2011).

Os neurônios colinérgicos têm extensos mandris axonais que produzem um denso local de inervação no estriado e que se sobrepõem aos terminais dopaminérgicos na substância negra. Esses neurônios são tonicamente ativos e secretam continuamente acetilcolina que interagem com seus receptores no estriado. Os dois principais receptores de acetilcolina no estriado são os muscarínicos (mAChRs), ativados pela acetilcolina e a muscarina, e os nicotínicos (nAChRs), estimulados pela acetilcolina e pela nicotina (QUIK; WONNACOTT, 2011).

Os receptores muscarínicos estão localizados nos neurônios GABAérgicos do estriado e nos interneurônios colinérgicos. Sua estimulação auxilia na modulação da função motora com utilização prévia ao advento da levodopa, de bloqueadores dos receptores muscarínicos em pacientes com DP (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008). Já os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes pentamétricos e permeáveis a diversos íons. Essas subunidades, presentes amplamente no estriado, criam um canal que é aberto em resposta à ligação de acetilcolina ou um agonista exógeno, como a nicotina (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; WONNACOTT, 2011).

Estudos em modelos experimentais mostram que esses receptores nicotínicos são responsáveis pela liberação de dopamina, fundamentando a base de interação entre a nicotina

e a dopamina no estriado e apoiando a ideia de que a nicotina pode influenciar na função motora, principalmente, a partir do dano nigroestriatal e, conseqüentemente, podendo ser útil no manejo do tratamento da DP (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; WONNACOTT, 2011).

A hipótese de que a ação da nicotina estimule a liberação e aumento da concentração de dopamina levando ao alívio dos sintomas motores com destaque para as discinesias, comuns após a utilização em longo prazo da levodopa, foi demonstrado com sucesso em modelos animais. A chave dessa hipótese pode estar na estimulação de determinados subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina, mais especificamente o $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 6\beta 2$ (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; (QUIK; PEREZ; BORDIA, 2012; QUIK; WONNACOTT, 2011).

Em modelos experimentais a exposição à nicotina também auxilia na proteção quanto ao dano nigroestriatal por meio da inibição de apoptose induzida por toxinas e ou aumento da expressão de fatores neutróficos, podendo assim reduzir a progressão da doença. Um exemplo clássico é o metabólito ativo de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), um tipo de neurotoxina causadora do parkinsonismo, que interfere na função mitocondrial e é transportada seletivamente para os neurônios pelo mesmo sistema de captação de dopamina. A nicotina estimula a produção de dopamina e aumenta sua quantidade. A dopamina, por sua vez, irá competir com o MPTP na entrada do terminal nervoso, diminuindo a quantidade dessa toxina e, conseqüentemente, auxiliando na redução do dano às células nervosas. A nicotina também é capaz de proteger contra a excitotoxicidade do glutamato, geração de radicais livres, alterações na sinalização intracelular do cálcio e aumento da atividade das enzimas do citocromo P450, que leva ao aumento da degradação de agentes tóxicos que causam dano nigroestriatal (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; PEREZ; BORDIA, 2012; QUIK; WONNACOTT, 2011).

Existem poucos trabalhos na literatura avaliando a melhora sintomática da DP em humanos utilizando a nicotínica ou agonistas nicotínicos, com grande divergência de resultados e sem predominância para efeitos positivos ou para falta de efeitos. Estas divergências se devem a estudos com metodologias distintas, com aplicações variando de fumo, adesivo, goma e infusão intravenosa de nicotina, amostra de 1 a 77 pacientes e doses de 2 a 105 miligramas. Além de tempo de intervenção variando de semanas a meses (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; WONNACOTT, 2011).

1.5 Alterações ventilatórias na Doença de Parkinson

As características relacionadas às disfunções motoras na DP estão bem avançadas, porém a relação da doença com as disfunções respiratórias ainda não se encontra completamente elucidada (TZELEPIS; MCCOOL; FRIEDMAN; HOPPIN, 1988; WANG; SHAO; GAO; LU *et al.*, 2014).

Existem diversas descrições relacionando as disfunções ventilatórias à DP. Este tema é frequentemente debatido na literatura devido às disfunções pulmonares, como a pneumonia e a insuficiência respiratória serem as maiores causas de morte na DP (PENNINGTON; SNELL; LEE; WALKER, 2010; PINTER; DIEM-ZANGERL; WENNING; SCHERFLER *et al.*, 2015; WANG; LI; HU; CHENG *et al.*, 2015; ZHANG; WANG; WANG; XIAO *et al.*, 2018). Inclusive, são descritas associações entre anormalidades pulmonares e DP como a disfunção obstrutiva, disfunção restritiva e fraqueza da musculatura respiratória (SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996).

O declínio funcional desses indivíduos, caracterizado pela dificuldade de marcha e aumento do risco de quedas, ocasionado pelos sintomas motores, principalmente com o aumento da gravidade da doença, leva a uma diminuição das atividades diárias, implicando no descondicionamento da musculatura global e, conseqüentemente, na fraqueza da musculatura respiratória (FERRO; BASSO-VANELLI; MELLO; GARCIA-ARAUJO *et al.*, 2019; HAAS; TREW; CASTLE, 2004; SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996).

A disfunção restritiva está associada à redução progressiva dos movimentos torácicos devido à rigidez da caixa torácica, à bradicinesia e à fraqueza da musculatura respiratória, conseqüentemente causando diminuição do volume pulmonar (DOS SANTOS; FRAGA; CORIOLANO; TIBURTINO *et al.*, 2019; FERRO; BASSO-VANELLI; MELLO; GARCIA-ARAUJO *et al.*, 2019). A hipercifose, ocasionada devido às alterações posturais, também é um fator que pode limitar a expansão torácica e levar à doença pulmonar restritiva (DOS SANTOS; FRAGA; CORIOLANO; TIBURTINO *et al.*, 2019).

A bradicinesia pode levar à deterioração dos movimentos relacionados ao bombeamento de ar durante a inspiração e a expiração, tornando o movimento ventilatório lento (SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996).

1.6 Espirometria

A espirometria é um teste fisiológico que mensura o volume pulmonar a partir de uma manobra de esforço máximo (GRAHAM; STEENBRUGGEN; MILLER; BARJAKTAREVIC *et al.*, 2019).

Indivíduos com DP, frequentemente apresentam distúrbios ventilatórios obstrutivos, restritivos e até mistos, porém não manifestam sintomas (BARONE; ANTONINI; COLOSIMO; MARCONI *et al.*, 2009; MEHANNA; JANKOVIC, 2010; SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996). Diante disso, a espirometria torna-se uma ferramenta valiosa que permite diagnosticar a existência do distúrbio e o grau de gravidade (GRAHAM; STEENBRUGGEN; MILLER; BARJAKTAREVIC *et al.*, 2019).

Para a execução desse exame são necessárias manobras de esforço ventilatório máximo, que necessitam de entendimento de execução e controle motor respiratório adequado. No entanto, pacientes com DP apresentam dificuldade na realização de movimentos rápidos e vigorosos, devido à bradicinesia e à rigidez articular, tornando, muitas vezes, esse exame de difícil realização (SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996).

A não apresentação de sintomas ventilatórios e a não realização da espirometria, contribuem para o diagnóstico tardio da doença ventilatória, o que é prejudicial, pois quanto mais tardio é o diagnóstico, principalmente em estágios avançados da DP, mais complexa é a gestão clínica (KALIA; LANG, 2015; OWOLABI; NAGODA; BABASHANI, 2016; VITACCA; OLIVARES; COMINI; VEZZADINI *et al.*, 2021).

1.7 Manovacuometria

A manovacuometria é um exame não invasivo e esforço dependente que objetiva a mensuração das pressões respiratórias estáticas ao nível da boca. Esse teste avalia a força muscular respiratória a partir da pressão inspiratória máxima (P_Imax) e pressão expiratória máxima (P_Emax) (DOS SANTOS; PESSOA-SANTOS; DOS REIS; LABADESSA *et al.*, 2021).

Em pacientes com DP é uma medida fundamental que deve ser mensurada em todas as fases da doença, principalmente em fases tardias, onde os indivíduos ficam menos ativos devido ao aumento da severidade dos sintomas motores e a fraqueza da musculatura respiratória é mais aparente (FERRO; BASSO-VANELLI; MELLO; GARCIA-ARAÚJO *et al.*, 2019; HAAS; TREW; CASTLE, 2004).

Este exame é fundamental para diagnosticar a existência e o grau de fraqueza muscular respiratória, auxiliando na prescrição de programas de treinamento muscular respiratório que possam auxiliar no ganho de força e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida destes indivíduos (DOS SANTOS; PESSOA-SANTOS; DOS REIS; LABADESSA *et al.*, 2021; HAAS; TREW; CASTLE, 2004).

1.8 Oscilometria Respiratória

A Oscilometria Respiratória, também conhecida como Técnica de Oscilações Forçadas (FOT), consiste em um método não invasivo, que requer pouca cooperação, não necessitando de manobras de esforço ventilatório, apenas ventilação espontânea em volume corrente, simples de ser executada, além de possuir um tempo reduzido para realização do teste em relação aos demais exames de função pulmonar (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

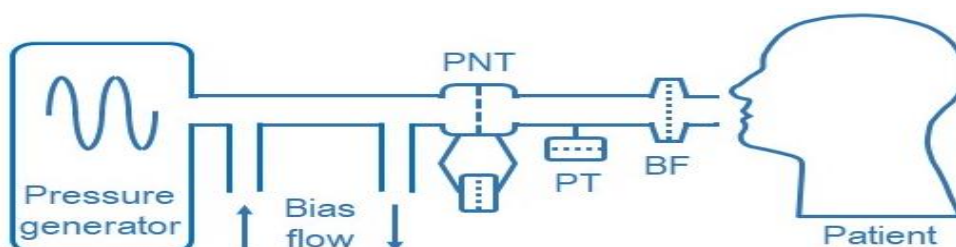
Uma das principais vantagens desse método é a avaliação da função pulmonar por meio de parâmetros que descrevem as propriedades reativas e resistivas do sistema respiratório apresentados para a complementação dos métodos tradicionais de avaliação pulmonar. A Oscilometria Respiratória contribui para o aumento do conhecimento fisiopatológico relacionado às disfunções respiratórias (KING; BATES; BERGER; CALVERLEY *et al.*, 2020).

Nessa técnica, como demonstrado na Figura 1, o sistema aplica sinais senoidais de pressão, por meio de um gerador externo, no sistema respiratório, com frequências múltiplas inteiras de 2 Hertz (Hz) compreendidas entre 4 e 32 Hz, em diferentes frequências. A medição de pressão aplicada e do fluxo resultante permite estimar a impedância do sistema respiratório (Z_{rs}) por meio da análise da transformada de Fourier (F) destes sinais. Assim, pela razão entre as transformadas dos sinais de pressão (P) e de fluxo (V') podemos obter a impedância do sistema respiratório [$Z_{rs} = F(P) / F(V')$] (MACLEOD; BIRCH, 2001) (HEIKENSKJÖLD RENTZHOG; J ANSON; BERGLUND; BORRES *et al.*, 2017).

Durante os exames, os voluntários permanecem sentados, com cabeça em posição neutra, utilizam um clip nasal, mantêm uma ventilação basal através de um bocal e apoiam firmemente a parte inferior do queixo e as bochechas com as mãos a fim de minimizar o shunt de vias aéreas superiores. São necessárias cinco testes, com duração de 16 segundos, adotando a pontuação média como resultado final (Figura 2) (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Para ser aceitável, o teste deve estar livre de pausas respiratórias e apresentar volumes correntes estáveis. Artefatos como tosse, deglutição e vazamentos são identificados observando os sinais de pressão e fluxo. A função de coerência mínima, que garante confiabilidade nos resultados, foi de 0.9 (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Figura 1 – Esquema simplificado da oscilometria respiratória



Legenda: Pneumotacógrafo (PNT); Transdutor de pressão (TP); Filtro bacteriológico (FB).

Fonte: CALDAS, B. T., 2022.

Figura 2 – Voluntário realizando o exame da Oscilometria Respiratória



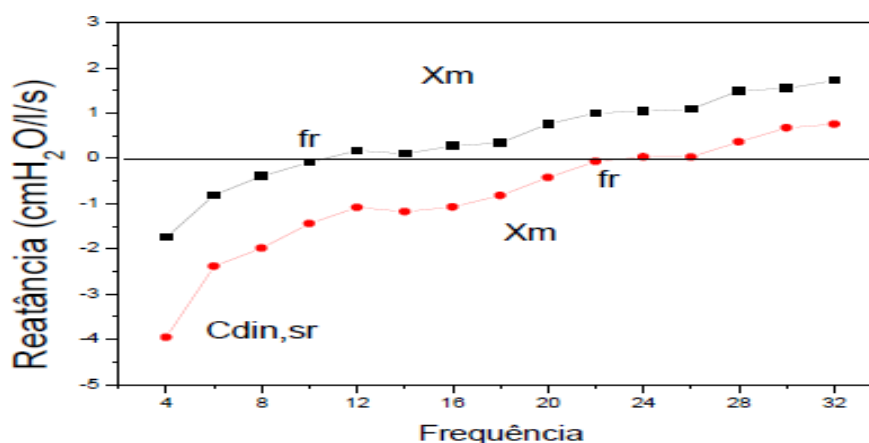
Fonte: CALDAS, B. T., 2022

1.8.1 Obtenção e interpretação dos parâmetros da oscilometria respiratória

A impedância do sistema respiratório é descrita a partir da interpretação dos componentes envolvidos na análise das curvas de reatância (X_{rs}), chamada como componente imaginário ou fora de fase, que representa as forças elásticas e inertivas do sistema respiratório (Figura 3), e resistência (R_{rs}) também chamada como componente real ou em fase do sistema (Figura 4).

A X_{rs} reflete uma medida de rigidez do sistema respiratório, incluindo compressibilidade do gás nas vias aéreas e nos alvéolos. Logo, quanto maior a elastância ou a rigidez, mais negativa é a reatância. A reatância também é afetada pela distribuição heterogênea do calibre das vias aéreas e pela complacência pulmonar. Logo, o aumento da heterogeneidade e a diminuição da complacência, aumentam a rigidez – elastância e, conseqüentemente, reduzem a X_{rs} . Já a R_{rs} representa todos os elementos que se opõem ao fluxo aéreo mobilizado no ato respiratório, tais como: vias aéreas superiores, parênquima pulmonar, vias aéreas inferiores e caixa torácica (KING; BATES; BERGER; CALVERLEY *et al.*, 2020; MACLEOD; BIRCH, 2001; PRIDE, 1992).

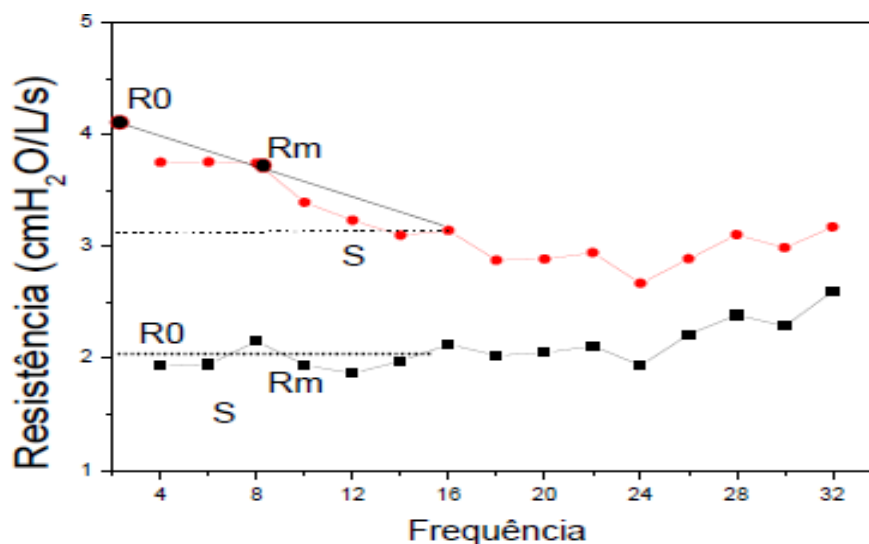
Figura 3 – Representação gráfica do componente Imaginário do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros reativos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (preto) e um portador de silicose (vermelho)



Legenda: X_m - Reatância média; f_r - Frequência de ressonância; $C_{din,sr}$ - Complacência dinâmica do sistema respiratório.

Fonte: SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013.

Figura 4 – Representação gráfica do componente real do sistema respiratório e metodologia de obtenção dos parâmetros resistivos. Exemplos de resultados em um indivíduo normal (preto) e um portador de silicose (vermelho)



Legenda: R0 - resistência no intercepto; Rm - resistência média; S - coeficiente angular da curva de resistência.

Fonte: SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013.

O componente imaginário da impedância respiratória (X_{rs}) é utilizado para descrever os parâmetros relacionados ao acúmulo de energia no sistema respiratório (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013). A reatância é dividida em complacência e inertância, em frequências mais baixas a reatância assume valores negativos devido ao predomínio da complacência do sistema. Com o aumento da frequência, a reatância assume valores positivos devido à influência das propriedades inertivas do sistema. Quando ocorre a anulação entre forças elásticas e inertivas, ou seja, quando essas forças se opõem, ponto que a reatância chega a 0, ocorre a frequência de ressonância (Fr). Este parâmetro se refere as alterações na homogeneidade das propriedades elásticas nas vias aéreas. Quanto maior é o valor desse parâmetro, maior o nível de obstrução ou restrição pulmonar do indivíduo (LOPES; MOGAMI; CAMILO; MACHADO *et al.*, 2015; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013).

A reatância média (X_m) é calculada através da média dos valores de reatância na faixa de frequência entre 4 a 32 Hz, levando em consideração tanto os efeitos das propriedades elásticas quanto inertivas, e está relacionada a não homogeneidade do sistema respiratório (LOPES; MOGAMI; CAMILO; MACHADO *et al.*, 2015; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013).

A complacência dinâmica (C_{din}) inclui a complacência de todos os componentes envolvidos na ventilação, tais como: pulmões, caixa torácica, compartimento abdominal e vias aéreas superiores. Logo, caso haja aumento da resistência das vias aéreas ou perda do recuo elástico haverá diminuição da complacência dinâmica. Com base na mesma curva de X_{rs}, a complacência dinâmica do sistema respiratório pode ser calculada, através da reatância em 4 hertz (X₄), de acordo com a fórmula descrita abaixo (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; ;SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013):

$$C_{din,sr} = \frac{-1}{2\pi f X_{sr}} \quad (1)$$

A mesma faixa de frequência descrita anteriormente é utilizada para avaliar o valor absoluto da impedância do sistema respiratório (Z₄), que é obtida a partir da avaliação da resistência e da reatância do sistema respiratório segundo a equação descrita abaixo (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013):

$$Z_{4Hz} = \sqrt{R_{4Hz}^2 + X_{4Hz}^2} \quad (2)$$

Este parâmetro está associado ao trabalho realizado pelos músculos respiratórios para superar as propriedades elásticas e resistivas, e promover a movimentação do ar no sistema respiratório. Também está relacionado com a fadiga e a dispneia (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013).

A área sob a curva de reatância (A_x) foi calculado a partir da área do triângulo composto pela frequência mais baixa (4 Hz) associada à reatância (4 Hz) e a Fr (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Através da regressão linear da curva de resistência são obtidos os parâmetros empregados na interpretação dos resultados. A resistência no intercepto (R₀) é obtido a partir da extrapolação da curva de resistência, de 4 a 16 Hz, em 0 Hz e assim avalia o comportamento da resistência em baixas frequências, próximas as frequências encontradas na ventilação fisiológica (LOPES; MOGAMI; CAMILO; MACHADO *et al.*, 2015). O R₀ é equivalente à soma das resistências das vias aéreas e dos tecidos do pulmão e da caixa torácica, juntamente com o efeito da redistribuição do gás (pendelluft). Portanto este

parâmetro esta relacionado à resistência total do sistema respiratório (LORINO; ZERAH; MARIETTE; HARF *et al.*, 1997; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

O parâmetro resistência média (R_m) calculado através da média dos valores de resistência na faixa de frequência de 4 a 16 Hz, está relacionado ao calibre das vias aéreas, traduzindo o comportamento das resistências ligadas as vias aéreas mais centrais (MACLEOD; BIRCH, 2001; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Em indivíduos normais as resistências, em diferentes faixas de frequências, são semelhantes, porém em indivíduos doentes, as diferenças tornam-se mais visíveis conforme a mudança nas faixas de frequências. O coeficiente angular da curva de resistência (S) ou inclinação da reta de resistência fornece dados sobre a não homogeneidade do sistema respiratório, além de possibilitar uma avaliação indireta sobre o comportamento das resistências em vias aéreas inferiores. Em sujeitos saudáveis esse parâmetro apresenta valores próximos a zero. Já em indivíduos com comprometimento pulmonar, os valores são expressos de forma negativa (LIMA; FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2015; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013).

Outras resistências respiratórias amplamente utilizadas foram analisadas, com o objetivo de elucidar ainda mais sobre o comportamento dessas no sistema respiratório, dentre elas, as resistências em 4 Hz (R_4), 12 Hz (R_{12}) e 20 Hz (R_{20}), representando os espectros de baixa, média e alta frequência, respectivamente, e a dependência de frequência da resistência representada como a diferença entre R_4 menos R_{20} (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

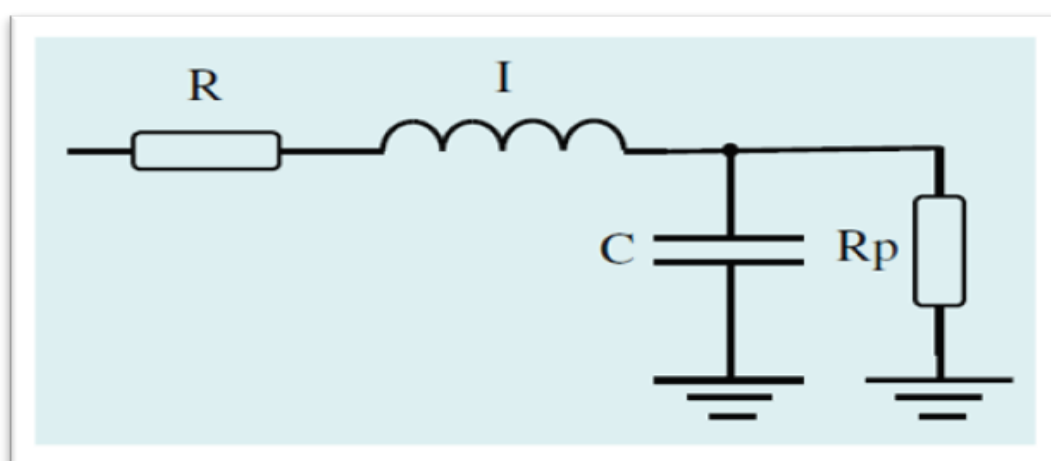
1.8.2 Modelo RIC estendido

Análise de impedância empregando modelos com circuitos elétricos equivalentes permite descrever em detalhes o sistema respiratório. Esses modelos nos permitem obter informações adicionais sobre as alterações anatômicas ou fisiopatológicas que ocorrem nas doenças respiratórias (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013).

O modelo RIC estendido (eRIC) (Figura 5) foi proposto como um modelo que possui melhorias em comparação ao modelo RIC, apresentando informações sobre as vias aéreas periféricas. Nestes modelos, o C é análogo de complacência pulmonar, I descreve inércia

pulmonar, e R e R_p estão associados à resistência da via aérea central e resistência periférica, respectivamente. O modelo eRIC também pode ser usado para avaliar a resistência total ($R_t = R + R_p$) (LIMA; FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2015; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013; RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Figura 5 - Representação elétrica de um modelo de dois compartimentos usado para analisar a impedância do sistema respiratório



Legenda: A resistência (R), a indutância (I) e a capacitância (C) são análogos de resistência respiratória, inércia e complacência, respectivamente. R_p representa a resistência periférica.

Fonte: CALDAS, B. T., 2022.

Os parâmetros do modelo foram estimados utilizando o programa ModeLIB, também desenvolvido no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LIB/UERJ). Este programa emprega o algoritmo Levenberg-Masquardt para determinar o conjunto de coeficientes do modelo que melhor representa os dados de entrada estabelecidos em termos de mínimos quadrados. Juntamente com as estimativas do modelo, esta análise também fornece o cálculo do valor total do erro, definido como a raiz quadrada da soma dos erros de estimação da impedância real e imaginária (LIMA; FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2015; MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013).

1.8.3 Estudos anteriores usando a Oscilometria Respiratória na Doença de Parkinson

Existem apenas dois estudos utilizando a Oscilometria Respiratória na avaliação das disfunções respiratórias na DP (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993; SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020). O primeiro, publicado em 1993, objetivou a avaliação da dinâmica das vias aéreas pré e pós uso de apomorfina, um agonista dopaminérgico. Nos 10 pacientes avaliados não foram observadas diferenças significativas nas propriedades elásticas, assim como nas resistências das vias aéreas (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993).

O segundo trabalho, publicado mais recentemente, em 2020, visou avaliar a gravidade da função pulmonar em indivíduos com DP utilizando a oscilometria respiratória, além de comparar se esse método é melhor que a espirometria na detecção da disfunção pulmonar neste mesmo perfil de pacientes. Neste estudo, 30 pacientes não tabagistas foram avaliados e divididos em dois grupos conforme a gravidade da doença pela escala Hoehn-Yahr (estágio 1 e 2). Não houve diferença significativa nos parâmetros reativos, assim como nos parâmetros espirométricos. Porém, foram observados aumentos significativos na resistência total e nas resistências relacionadas às vias aéreas centrais no estágio II em relação ao estágio I. (SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020).

A Oscilometria Respiratória pode ser utilizada como uma ferramenta para o diagnóstico das disfunções respiratórias na DP, principalmente em indivíduos que não conseguem realizar a espirometria, devido aos sintomas motores clássicos da doença. Estes sintomas dificultam a realização das manobras de esforço ventilatório, principalmente em estágios mais avançados onde há acentuação.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Esta pesquisa trata-se de um estudo observacional controlado com avaliação de casos prevalentes, tendo como unidade de avaliação o indivíduo.

O protocolo obedece às orientações da declaração de Helsinki e Resolução nº 466/2012, utilizando autorização do projeto 456/1997-CEP/HUPE (Avaliação da mecânica respiratória por oscilações forçadas em portadores de doenças pulmonares) aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (ANEXO A). Os voluntários foram previamente informados da pesquisa e consentiram a realização do trabalho por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

A avaliação clínica, a aplicação do questionário Mini Exame do Estado Mental (ANEXO C) e os testes de função pulmonar de espirometria, manovacuometria e Oscilometria Respiratória, foram realizados no Laboratório de Instrumentação Biomédica (LIB) do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). O processamento dos dados e a análise estatística foram realizados no LIB.

2.2 Recrutamento dos indivíduos

Foram selecionados um total de 67 indivíduos, 47 com DP, divididos em dois grupos não tabagistas, estratificados pela escala Hoehn e Yahr Modificada (ANEXO D), grupo Parkinson 1 – 1.5, com menor acometimento motor e grupo Parkinson 2 - 3, com maior acometimento motor e um grupo Parkinson exclusivo de tabagistas independente da gravidade do comprometimento motor, grupo Parkinson tabagista e 20 indivíduos sadios, caracterizando o grupo controle (Figura 6, na folha 44).

Os voluntários dos grupos Parkinson foram provenientes do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Neurologia do HUPE-UERJ, Associação Parkinson Carioca do Instituto Nise da Silveira e voluntários sadios de trabalhos anteriores do nosso grupo. Os voluntários

do grupo controle são indivíduos saudáveis, acima de 18 anos, não tabagistas, com exames espirométricos dentro dos parâmetros de normalidade e semelhantes aos indivíduos dos grupos Parkinson em termos de sexo, idade, peso e altura.

2.2.1 Crítérios de exclusão

Para ambos os grupos foram considerados como critérios de exclusão: incapacidade para a realização da espirometria ou da Oscilometria Respiratória; não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (AEXO B); índice de massa corporal acima de 35 kg/m²; tratamento quimioterápico e ou/ radioterápico; doenças pulmonares e cardiovasculares prévias; trauma ou cirurgia torácica e infecções respiratórias nos últimos trinta dias ao exame. E apenas para os grupos Parkinson: grau 5 da DP estratificado pela escala de Hoehn e Yahr Modificada (ANEXO D); diagnóstico de outra doença neurológica; Déficit cognitivo – ponto de corte de 23 – avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental (ANTHONY; LERESCHE; NIAZ; VON KORFF *et al.*, 1982; KOCHHANN; VARELA; LISBOA; CHAVES, 2010).

2.2.2 Crítérios de inclusão

O grupo controle foi composto de indivíduos saudáveis, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos e com exame espirométricos dentro dos parâmetros de normalidade. Para os grupos Parkinson foram incluídos indivíduos com o diagnóstico da DP, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, tabagistas e não tabagistas

A quantidade de tabaco e duração do tabagismo foram quantificados usando o número de maços-ano, calculado multiplicando o número médio de maços (20 cigarros) consumidos diariamente pelo número de anos que o indivíduo teve o hábito de fumar (ASHLEY; KANNEL; SORLIE; MASSON, 2021).

2.3 Protocolo de realização dos exames

A avaliação clínica foi agendada pelo telefone. Na data marcada todos os indivíduos foram devidamente informados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Previamente a realização dos exames os voluntários foram informados sobre a necessidade da suspensão do fumo, ao menos 2 horas antes da realização dos exames e não ingestão de café e/ou álcool em um período inferior a 6 horas.

No Laboratório de Instrumentação Biomédica da UERJ foram realizados:

- a) entrevista para coleta de dados antropométricos e clínicos. A obtenção da altura, massa corporal e do índice de massa corporal (IMC) ocorreu por meio de uma balança antropométrica calibrada (Welmy), com o indivíduo descalço. A massa corporal foi obtida em quilos (kg) e a estatura em (m). O IMC resultou do cálculo da divisão da massa corporal pelo quadrado da altura (kg/m^2);
- b) aplicação do questionário Mini Exame do Estado Mental (ANTHONY; LERESCHE; NIAZ; VON KORFF *et al.*, 1982), (ANEXO C);
- c) testes relacionados à função pulmonar. A sequência de realização dos exames foi: oscilometria respiratória, espirometria e manovacuometria.

Durante a realização da oscilometria respiratória, os indivíduos permaneceram sentados, com a cabeça em posição neutra e em uso de um clip nasal, apoiando firmemente as bochechas e a parte inferior do queixo, a fim de minimizar o efeito shunt das vias aéreas superiores, e respirando calmamente por meio de um bocal (MELO; WERNECK; GIANNELLA-NETO, 2021). Foram necessários cinco exames, com duração de dezesseis segundos, adotando a pontuação média como resultado final. Os testes apresentaram volumes correntes estáveis e estavam livres de artefatos como tosse, deglutição e vazamentos. A função de coerência mínima, que garantiu confiabilidade nos resultados, foi de 0.9 (RIBEIRO; LOPES; DE MELO, 2020).

Os resultados obtidos para a oscilometria respiratória foram interpretados utilizando os seguintes parâmetros:

- a) reatância média (X_m);
- b) reatância em 4 Hz (X_4);
- c) frequência de ressonância (F_r);
- d) complacência dinâmica do sistema respiratório (C_{din});

- e) área sob a curva de reatância calculada pela integral (A_{xi});
- f) área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4Hz, X_4 e a Fr (A_{xt});
- g) valor absoluto da impedância do sistema respiratório (Z_4);
- h) resistência no intercepto (R_0);
- i) resistência média (R_m);
- j) resistência em 4 Hz (R_4);
- k) resistência em 12 Hz (R_{12});
- l) resistência em 20 Hz (R_{20});
- m) diferença da resistência entre 4 Hz e 20 Hz (R_4-R_{20});
- n) inclinação da curva de resistência do sistema respiratório (S);
- o) complacência ($CeRIC$);
- p) inertância ($IeRIC$);
- q) resistência central ($ReRIC$);
- r) resistência periférica ($RpeRIC$);
- s) resistência total ($RteRIC$).

As avaliações de volumes pulmonares foram feitas através do exame espirométricos no plestismógrafo de corpo inteiro BPD (nSpire Health, Inc., 1830 Lefhand Circle, Longmont, CO 80501). Os exames seguiram as diretrizes para Testes de Função Pulmonar de acordo com Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (PEREIRA, 2002) e foram realizados por profissionais treinados e capacitados dentro dos critérios da mesma.

Foram avaliados os seguintes parâmetros espirométricos: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25-75 da capacidade vital ($FEF_{25-75\%}$) e pico de fluxo expiratório (PFE). Os valores encontrados foram comparados com os previstos de acordo com sexo, idade, altura, peso e raça, como descrito pela SBPT (PEREIRA, 2002).

A força da musculatura respiratória foi avaliada com o Manovacuometro analógico Ventcare, seguindo as diretrizes para Pressões respiratórias estáticas máximas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (DE SOUZA, 2002). Referente à força da musculatura respiratória foram avaliadas a Pressão Inspiratória Máxima ($PIM_{\text{Máx}}$) e Pressão Expiratória Máxima ($PEM_{\text{Máx}}$). Os valores encontrados foram comparados com a equação de referência, de acordo com a idade, das diretrizes para Pressões respiratórias estáticas máximas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (DE SOUZA, 2002).

2.4 Estimativa do número de voluntários, processamento, apresentação dos dados e análise estatística

Para obter a estimativa do número de voluntários para a realização da pesquisa, foi utilizada uma Tabela comparativa dos principais estudos que avaliaram a função pulmonar em indivíduos com DP (ANEXO E). O tamanho da amostra mínimo obtido foi de 50 indivíduos totais, divididos em, no mínimo, dois grupos. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *OriginLab® Origin 8.0*.

Inicialmente foram avaliadas as características de distribuição das amostras empregando o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Análises visando avaliar o comportamento respiratório com a progressão da DP entre os grupos não tabagistas foram realizadas tanto nos parâmetros da oscilometria respiratória quanto nos espirométricos. Para este fim, quando a amostra apresentou um comportamento de distribuição paramétrica utilizou-se o teste One-Way ANOVA, já ao apresentar característica não paramétrica, empregou-se o teste Kruskal Wallis ANOVA. Análises específicas foram realizadas comparando os parâmetros espirométricos e oscilométricos entre pacientes em relação aos controles e o grupo controle com o grupo tabagista. O Test-t independente foi utilizado quando a amostra apresentou característica paramétrica e o Teste Mann Whitney quando não paramétrica. O valor de $p < 0.05$ foi utilizado para considerar as diferenças estatisticamente significativas.

Para a avaliação da manovacuometria, foi feita comparação entre os valores obtidos pelos pacientes e os valores previstos pela idade.

A avaliação da sensibilidade e da especificidade através da elaboração da curva ROC (*Receiver Operating Curve*) foi realizada para identificar o potencial diagnóstico da disfunção ventilatória entre indivíduos com DP e indivíduos sadios através dos parâmetros da Oscilometria Respiratória. O software utilizado para esse cálculo foi o programa MedCalc® (*Medical Software, Bélgica*). Os gráficos gerados descrevem a probabilidade da ocorrência de verdadeiros positivos (sensibilidade), em função da probabilidade da ocorrência de falsos positivos (1- especificidade) para vários pontos de corte. O desempenho do teste foi descrito pela área sob a curva ROC (AUC), segundo Greiner et al., (GREINER; PFEIFFER; SMITH, 2000):

- a) $AUC = 0.5$ é considerada não informativa;
- b) $0.5 < AUC \leq 0.7$ indicam baixa acurácia diagnóstica;
- c) $0.7 < AUC \leq 0.9$ indicam moderada acurácia diagnóstica;

- d) $0.9 < AUC \leq 1$ indicam alta acurácia diagnóstica;
- e) $AUC = 1$ indica teste perfeito.

Conforme estudos prévios considera-se adequado desempenho diagnóstico quando o valor de $AUC > 0.80$ (SWETS, 1988).

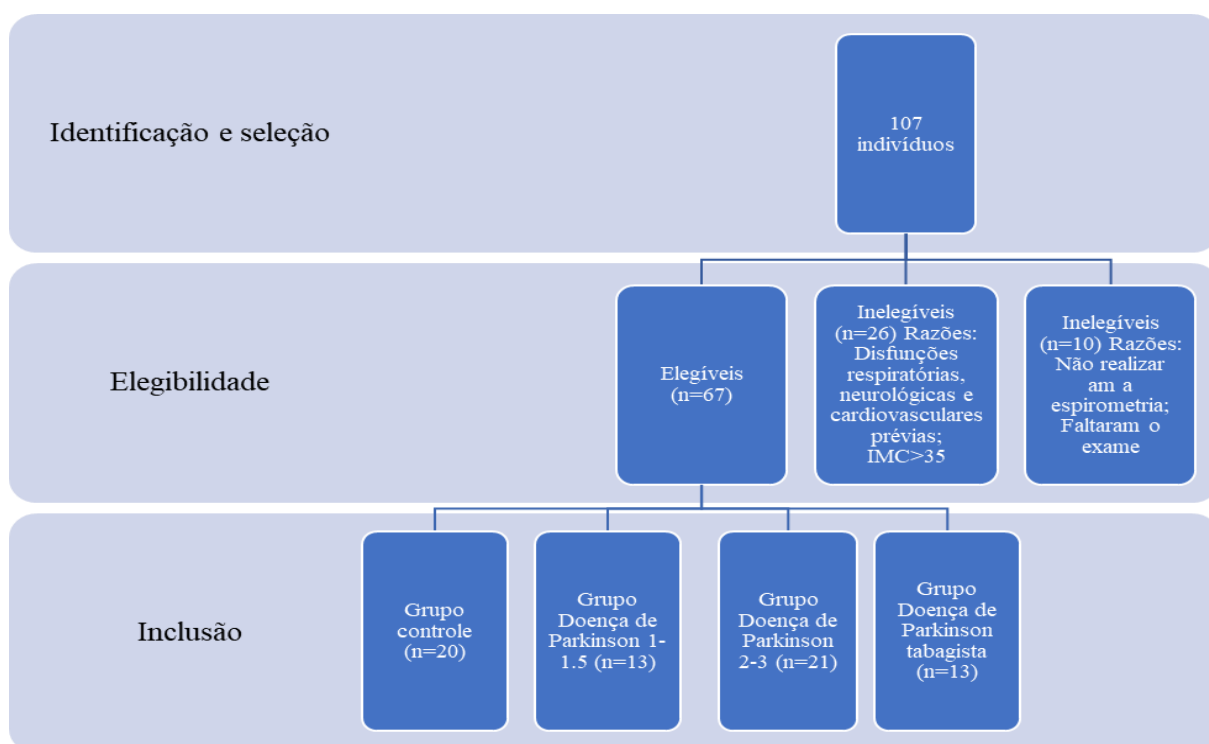
As correlações lineares e os coeficientes de determinação foram obtidos entre os parâmetros da oscilometria respiratória com a espirometria e da oscilometria respiratória com a manovacuometria. Esses dados foram processados no programa *GraphPad Prism 9*® (United States of America). O coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para relacionar duas variáveis numéricas (VIEIRA, 2008). Estas correlações foram classificadas da seguinte maneira (VIEIRA, 2008):

- a) relação pequena ou nula: correlações entre 0 a 0.25 (ou -0.25);
- b) relação razoável ou fraca: correlações entre 0.25 a 0.5 (ou -0.25 a -0.50);
- c) relação moderada a boa: correlações entre 0.50 a 0.75 (ou -0.50 a -0.75);
- d) relação muito boa a excelente: correlações maiores do que 0.75 (ou -0.75).

3 RESULTADOS

A seguir é exposto o fluxograma dos indivíduos que foram recrutados para a pesquisa, os que foram excluídos e os que completaram os exames. (Figura 6).

Figura 6 – Relação dos indivíduos analisados para pesquisa



Legenda: IMC - Índice de massa corporal.
Fonte, O autor, 2022

Os 20 voluntários do grupo controle foram obtidos do estudo sobre valores de normalidade efetuado no nosso laboratório de pesquisa (RIBEIRO; LOPES; MELO, 2018).

3.1 Características antropométricas e espirométricas

As características antropométricas e espirométricas dos grupos estudados estão descritas na Tabela 1. Em relação às variáveis antropométricas, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados. Também não houveram reduções significativas nos parâmetros espirométricos ao comparar o GP tab com o GC, mesmo com

carga tabágica média no GP tab de 32.3 maços-ano com desvio padrão de 35.5, assim como ao comparar o grupo controle com os grupos Parkinson 1 – 1.5 e Parkinson 2 - 3. Embora tenham sido constatados menores valores no PEF (L) e no PEF (%) no GP 1 – 1.5 e GP 2 - 3 em comparação ao GC, sem significância estatística.

Foi observada uma redução significativa ao comparar o GP 1 – 1.5 com os controles em CVF (%) ($p < 0.01$) e PFE (%) ($p < 0.05$), além redução significativa em CVF (L) ($p < 0.05$) no GP 2 - 3 em comparação ao GC.

Tabela 1- Medidas antropométricas e espirométricas dos grupos

	Controle	Parkinson 1 - 1.5	Parkinson 2 – 3	Parkinson tabagista	ANOVA
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3		Grupos 1-3
	(n = 20)	(n = 13)	(n = 21)	(n = 13)	
Idade (anos)	66.0 ± 9.8	65.2 ± 11.8	64.1 ± 9.1	66.6 ± 7.4	Ns
Massa Corporal (kg)	70.6 ± 12.6	72.3 ± 10.0	66.1 ± 14.9	74.8 ± 13.1	Ns
Altura (cm)	167.9 ± 10.1	168.9 ± 9.8	162.5 ± 11.1	168.9 ± 5.8	Ns
IMC (kg/m ²)	24.9 ± 2.5	25.4 ± 3.7	24.7 ± 3.8	26.1 ± 3.4	Ns
VEF ₁ (L)	2.8 ± 0.7	2.6 ± 0.6	2.4 ± 0.7	2.7 ± 0.6	Ns
VEF ₁ (%)	93.6 ± 12.1	86.4 ± 11.6	88.5 ± 15.8	87.2 ± 15.5	Ns
CVF (L)	3.7 ± 1.0	3.3 ± 0.8	3.1 ± 0.8*	3.5 ± 0.8	Ns
CVF (%)	96.7 ± 11.5	86.5 ± 9.1**	89.2 ± 15.1	87.7 ± 12.8	Ns
VEF ₁ /CVF (L)	75.7 ± 5.1	77.6 ± 7.4	78.3 ± 6.4	76.9 ± 5.3	Ns
VEF ₁ /CVF (%)	90.1 ± 5.9	99.9 ± 8.1	99.3 ± 7.4	99.3 ± 6.5	Ns
PFE (L)	7.4 ± 2.3	6.1 ± 2.6	6.2 ± 2.7	7.6 ± 2.2	Ns
PFE (%)	80.5 ± 23.9	64.4 ± 18.4*	70.6 ± 25.4	76.4 ± 19.1	Ns
FEF _{25-75%} (L)	2.4 ± 0.8	2.4 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.5 ± 1.1	Ns
FEF _{25-75%} (%)	89.1 ± 27.1	93.4 ± 32.5	94.3 ± 29.9	92.3 ± 37.4	Ns

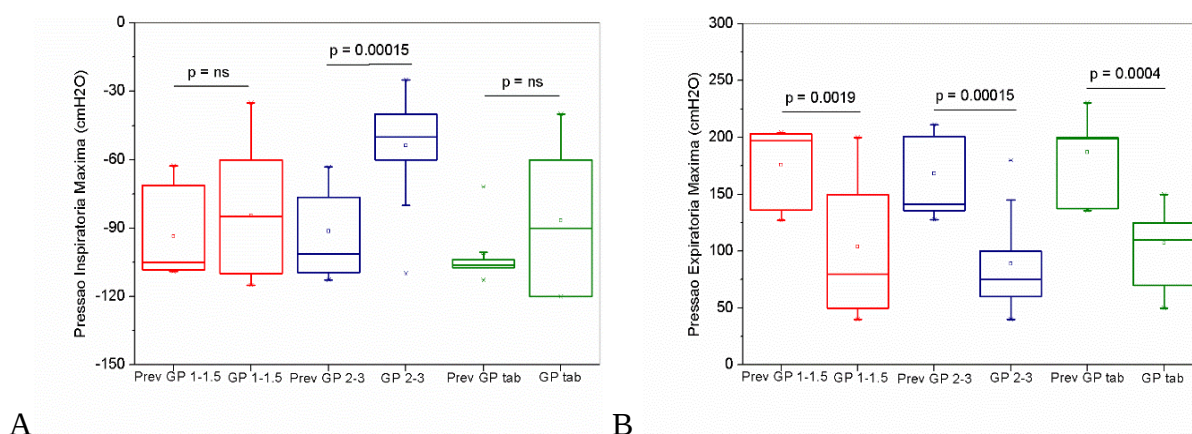
Legenda: IMC - Índice de Massa Corporal; VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF - Capacidade Vital Forçada; VEF₁/CVF - Relação VEF₁ e CVF; n - número de pacientes avaliados; PFE - Pico de Fluxo Expiratório; FEF 25-75 - Fluxo Expiratório Forçado 25-75; Ns - Não significativo. Análise conforme a progressão da Doença de Parkinson - Grupos 1-3; Análise específica - Controle x Parkinson 1 - 1.5, Controle x Parkinson 2 - 3 e Controle x Parkinson tabagista. Valor de P: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Fonte, O autor, 2022.

3.2 Avaliação da força muscular ventilatória

Os valores da pressão inspiratória máxima (PImax) e da pressão expiratória máxima (PEmax) realizados pelos pacientes junto aos valores preditos estão descritos na Figura 7. Em relação à PImax (Figura 7A) não foi encontrada redução significativa de força muscular no GP 1 – 1.5 e no GP tab. Porém foi vista redução significativa ($p = 0.00015$) no GP 2 - 3 em relação ao predito. Já na Pemax (Figura 7B) foram observadas reduções significativas de força em todos os grupos avaliados em relação ao predito (GP 1 – 1.5 $p = 0.0019$; GP 2 – 3 $p = 0.00015$; GP tab $p = 0.0004$).

Figura 7 – Comportamento da força muscular ventilatória nos grupos estudados



Legenda: Prev DP 1 - 1.5 - Previsto Doença de Parkinson 1 - 1.5; DP 1 - 1.5 - Doença de Parkinson 1 - 1.5; Prev DP 2 - 3 - Previsto Doença de Parkinson 2 - 3; DP 2 - 3 - Doença de Parkinson 2 - 3; Prev DP tab - Previsto Doença de Parkinson tabagista; DP tab - Doença de Parkinson tabagista.

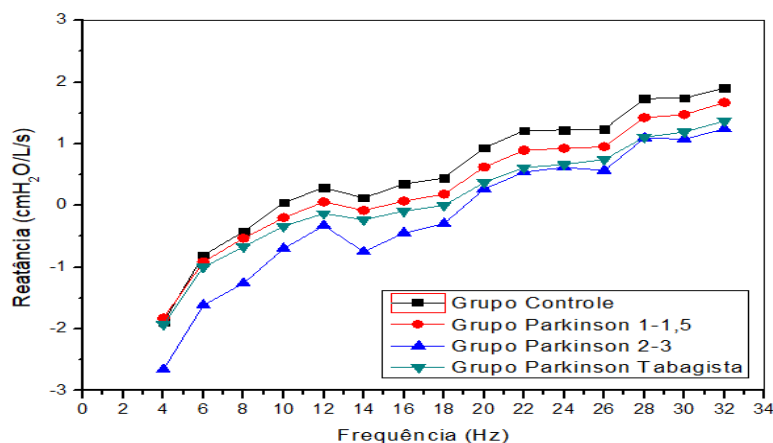
Fonte: O autor, 2022.

3.3 Oscilometria respiratória

3.3.1 Curvas de Impedância do sistema respiratório

A Figura 8 descreve as curvas de reatância do GC em comparação ao GP 1 - 1.5, GP 2 - 3 e GP tab. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Figura 8 - Valores de reatância em função da frequência na comparação de indivíduos do grupo controle com grupos Parkinson 1 - 1,5, Parkinson 2 - 3 e Parkinson tabagista

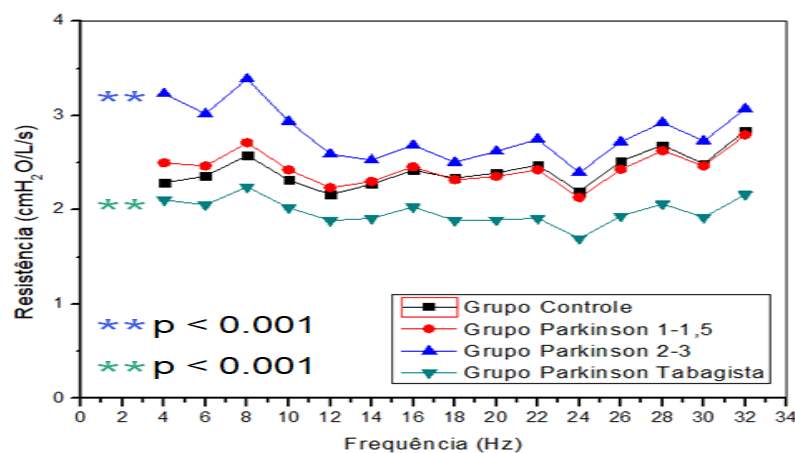


Legenda: Hz - Hertz.

Fonte: O autor, 2022.

A Figura 9 descreve as curvas de resistência do GC em comparação ao GP 1 – 1,5, GP 2 – 3 e GP tab. Os valores médios de Rrs foram significativamente maiores no GP 2 – 3 ($p < 0.001$), significativamente menores no GP tab ($p < 0.001$) e sem diferença significativa no GP tab em relação ao GC.

Figura 9 - Valores de resistência em função da frequência na comparação de indivíduos do grupo controle com grupos Parkinson 1 – 1,5, Parkinson 2 – 3 e Parkinson tabagista



Legenda: Hz – Hertz; p – Valor de P.

Fonte: O autor, 2022.

3.3.2 Parâmetros reativos

Em relação aos parâmetros reativos da oscilometria respiratória descritos na Figura 10, foi observado aumento significativo na Fr (Figura 10C; $p = 0.000006$), Axi (Figura 10E; $p = 0.0019$) e Axt (Figura 10F; $p = 0.0012$), além de redução significativa em Xm (Figura 10A; $p = 0.002$) e Cdin (Figura 10D; $p = 0.02$) conforme a progressão da doença de Parkinson. Sem diferenças significativas apenas em X4 e Z4 (Figuras 10B e 10G, respectivamente).

Ao comparar o grupo controle com o grupo Parkinson tabagista foi encontrado redução significativa em Xm (Figura 10A; $p = 0.0007$), aumento significativo na Fr (Figura 10C; $p = 0.0007$), Axi (Figura 10E; $p = 0.04$) e Axt (Figura 10F; $p = 0.017$). Não foram vistas diferenças significativas ao comparar ambos os grupos em X4, Cdin e Z4 (Figuras 10B, 10D e 10G, respectivamente).

Figura 10 – Comportamento dos parâmetros reativos tradicionais da oscilometria respiratória nos grupos estudados (continua)

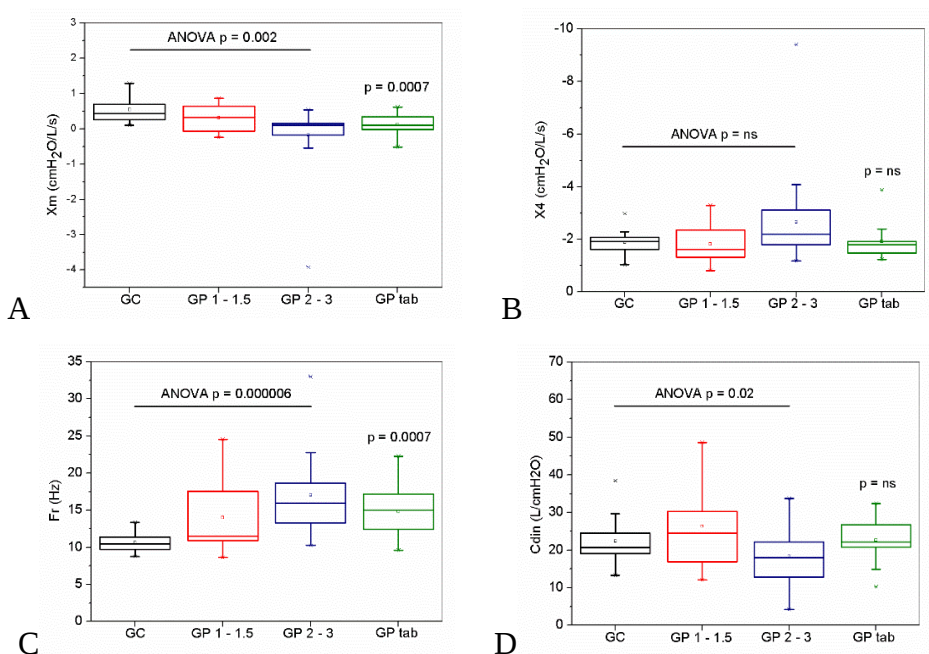
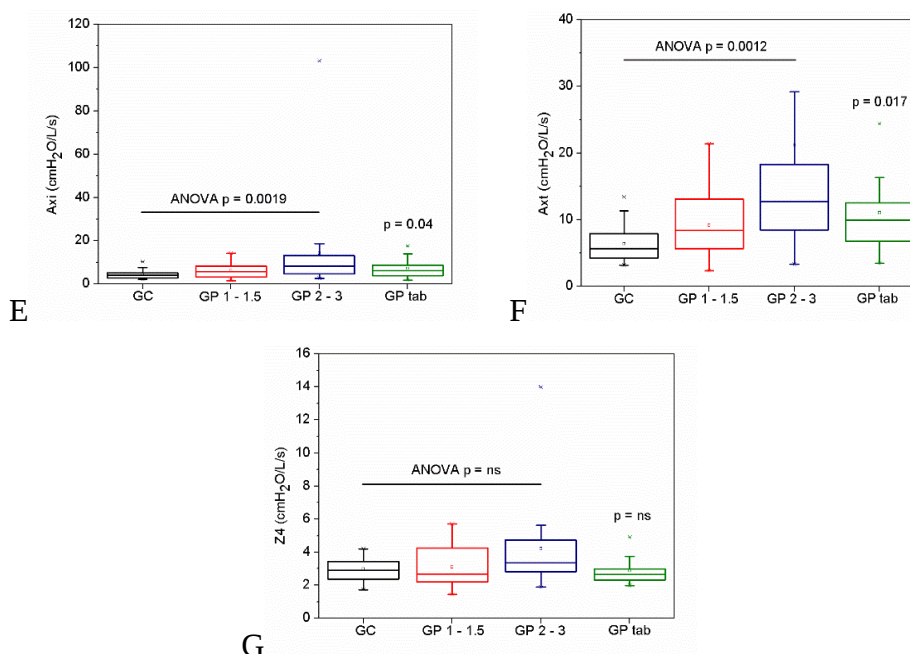


Figura 10 - Comportamento dos parâmetros reativos tradicionais da oscilometria respiratória nos grupos estudados (conclusão)



Legenda: GC - grupo controle; GP 1 - 1.5 - grupo Parkinson 1 - 1.5; GP 2 - 3 - grupo Parkinson 2 - 3; GP tab - grupo Parkinson tabagista; Xm - Reatância média; X4 - reatância em 4 Hz; Fr - Frequência de ressonância; Cdin - Complacência dinâmica; Axt e Axi - Área sob a curva de reatância; Z4 - impedância do sistema respiratório.

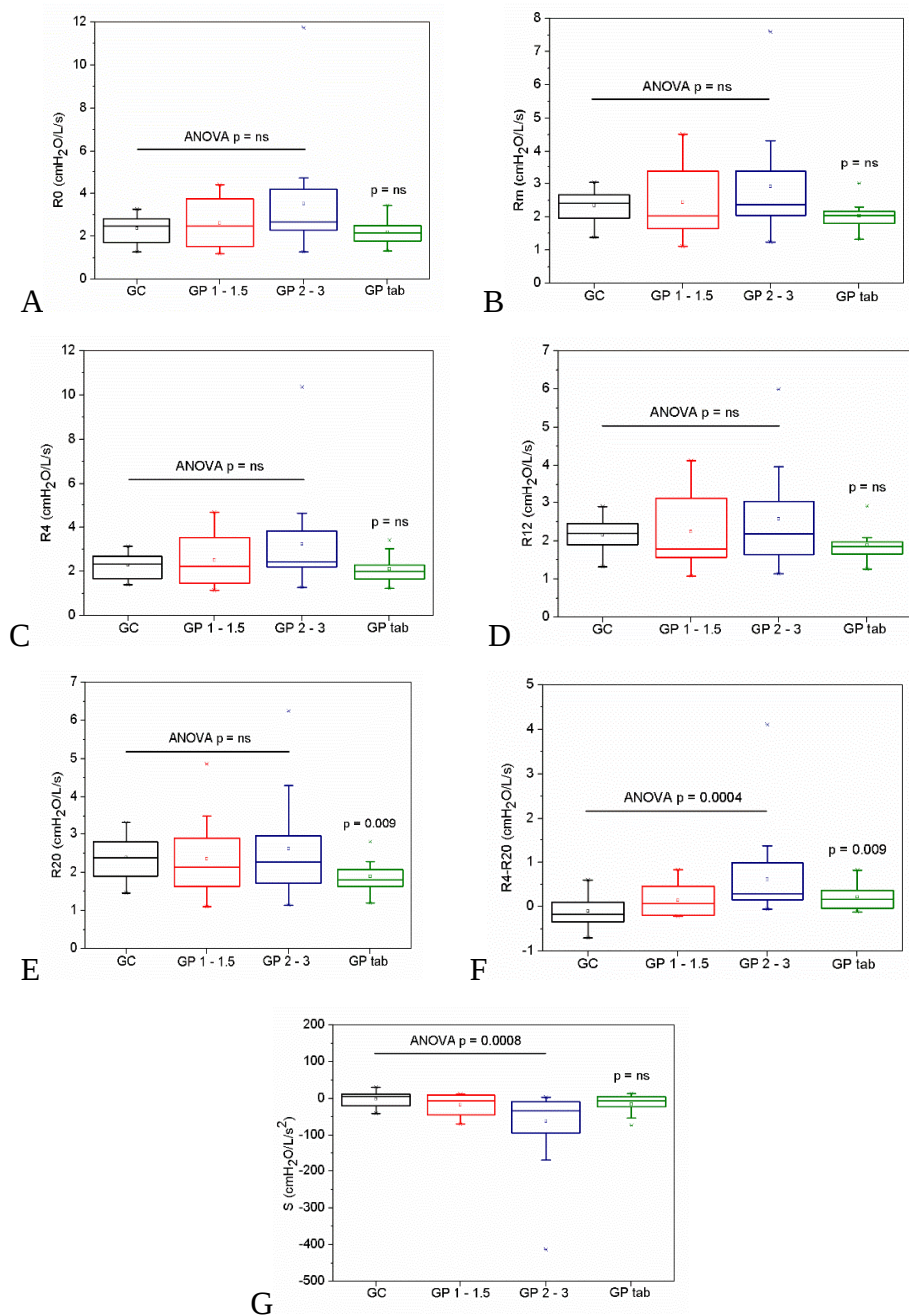
Fonte: O autor, 2022.

3.3.3 Parâmetros resistivos

Os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória estão descritos na Figura 11. Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos Parkinson 1-1.5 e Parkinson 2-3 em R0, Rm, R4, R12 e R20 (Figuras 11A, 11B, 11C, 11D e 11E, respectivamente). Foi observado aumento significativo em R4-R20 (Figura F; $p = 0.0004$) e redução significativa em S (Figura 11G; $p = 0.0008$) conforme a progressão da DP.

Ao comparar o grupo controle com o grupo Parkinson tabagista não foram observadas diferenças significativas em R0, Rm, R4 e R12 e S (Figuras 11A, 11B, 11C, 11D e 11G, respectivamente). Já em R20 foi vista redução significativa (Figura 11E; $p = 0.009$), assim como aumento significativo R4-R20 (Figura 11F; $p = 0.009$) no grupo Parkinson tabagista em relação ao grupo controle.

Figura 11 - Comportamento dos parâmetros resistivos tradicionais da oscilometria respiratória nos grupos estudados



Legenda: GC - grupo controle; GP 1 – 1.5 - grupo Parkinson 1 - 1.5; GP 2 - 3 - grupo Parkinson 2 - 3; GP tab - grupo Parkinson tabagista; R_0 - resistência no intercepto; R_m - resistência média; R_4 - resistência em 4 Hz; R_{12} - resistência em 12 Hz; R_{20} - resistência em 20 Hz; $R_4 - R_{20}$ - resistência em 4 Hz – resistência em 20Hz; S - coeficiente angular da curva de resistência.

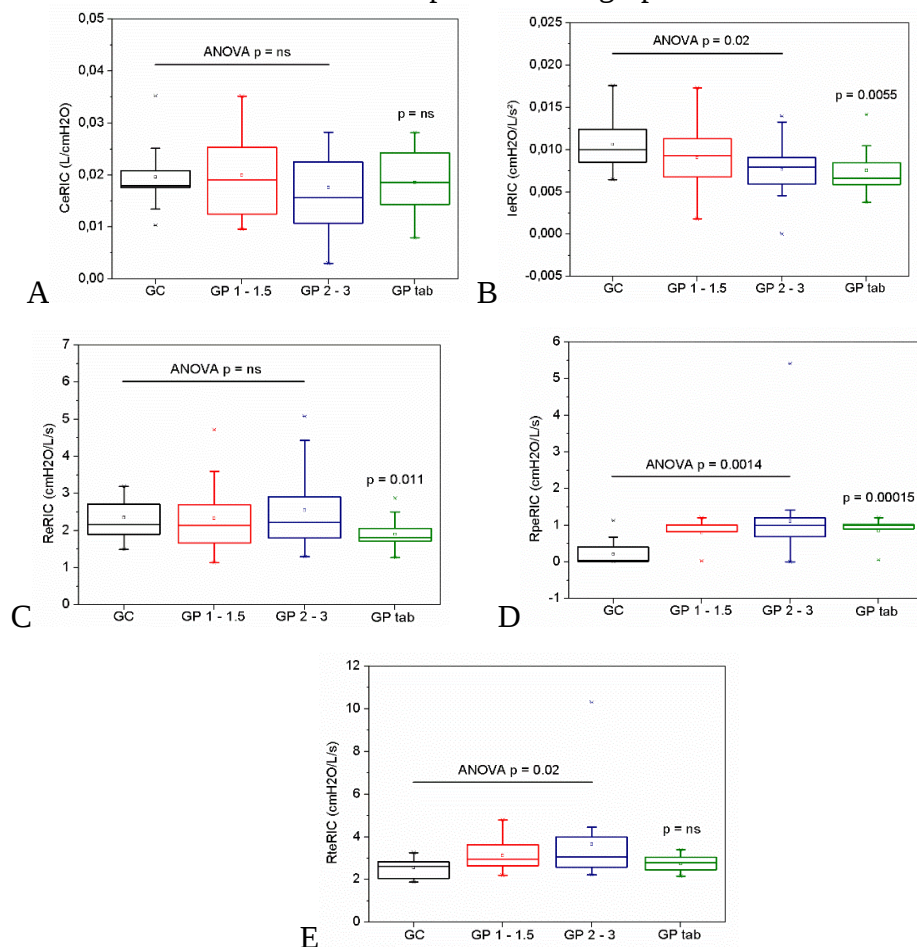
Fonte: O autor, 2022.

3.3.4 Parâmetros do modelo RIC estendido

Os parâmetros referentes aos modelamento eRIC estão descritos na Figura 12. Foi observado redução significativa em IeRIC (Figura 12B; $p = 0.02$), além de aumento significativo em RpeRIC (Figura 12D; $p = 0.0014$) e RteRIC (Figura 12E; $p = 0.02$) conforme a progressão da DP. Sem diferenças significativas em CeRIC e ReRIC (Figuras 12A e 12C, respectivamente).

Ao comparar o grupo controle com o grupo Parkinson tabagista foram vistas reduções significativas em IeRIC (Figura 12B; $p = 0.0055$) e ReRIC (Figura 12C; $p = 0.011$), além de aumento significativo na RpeRIC (Figura 12D; $p = 0.00015$). Porém, não foram observadas diferenças significativas em CeRIC e RteRIC (Figuras 12A e 12E, respectivamente).

Figura 12 - Comportamento dos parâmetros do modelo eRIC da oscilometria respiratória nos grupos estudados



Legenda: R - resistência central; Rp - resistência periférica; Rt - resistência total
CeRIC - complacência; I – Inertância.

Fonte: O autor, 2022.

3.3.5 Sensibilidade e especificidade dos parâmetros da oscilometria respiratória

As Tabelas 2, 3 e 4 descrevem as variáveis AUC, Se, Sp e os respectivos pontos de corte dos parâmetros da oscilometria para a comparação da curva ROC, respectivamente, entre o GC e GP 1 – 1.5, GC e GP 2 – 3, GC e GP tab. Valores estão com média e intervalo de confiança assumindo $AUC > 0.80$ como valor adequado para predição diagnóstica, são expostos em **negrito** (GREINER; PFEIFFER; SMITH, 2000) (SWETS, 1988).

Tabela 2 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson 1-1.5. Valores adequados de AUC (>0.80) são mostrados em **negrito** (continua)

	AUC	95% IC	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
Tradicionais					
Xm	0.627	0.442 – 0.788	38.46	95.00	0.1143
X4	0.569	0.386 – 0.740	61.54	70.00	-1.69126
Fr	0.738	0.557 – 0.875	84.62	55.00	10.76953
Cdin	0.569	0.386 – 0.740	61.54	70.00	23.52608
Axt	0.650	0.465 – 0.807	53.85	90.00	8.23933
Axi	0.615	0.431 – 0.779	53.85	90.00	5.68993
Z4	0.519	0.339 – 0.696	38.46	90.00	2.22918
R0	0.523	0.343 – 0.699	38.46	100.00	3.25325
Rm	0.515	0.336 – 0.692	46.15	75.00	1.99259
R4	0.523	0.343 – 0.699	38.46	95.00	3.01703
R12	0.542	0.361 – 0.716	53.85	85.00	1.78217
R20	0.573	0.390 – 0.743	46.15	85.00	1.85589
R4-R20	0.685	0.500 – 0.835	100.00	40.00	0.26615
S	0.635	0.450 – 0.795	30.77	100.00	-44.24352

Tabela 2 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson 1-1.5. Valores adequados de AUC (>0.80) são mostrados em negrito (conclusão)

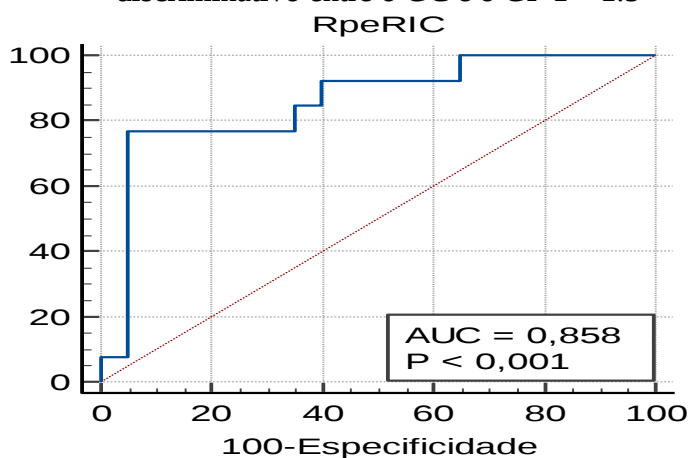
Modelo eRIC					
C	0.500	0.322 – 0.678	61.54	5.00	0.01286
I	0.612	0.427 – 0.776	46.15	80.00	0.00766
R	0.588	0.404 – 0.756	38.46	90.00	1.74236
Rp	0.858	0.692 – 0.954	76.92	95.00	0.67556
Rt	0.731	0.548 – 0.870	53.85	85.00	2.89559

Legenda: Xm - Reatância média; X4 - Reatância em 4 hertz; Fr - Frequência de ressonância; Cdin - Complacência dinâmica; Axi - Área sob a curva de reatância calculada pela integral; Axt - Área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4 hertz, reatância em 4 hertz e frequência de ressonância; Z4 - Valor absoluto da impedância do sistema respiratório; R0 - Resistência no intercepto; Rm - Resistência média; R4 - Resistência em 4 hertz; R12 - Resistência em 12 hertz; R20 - Resistência em 20 hertz; R4-20 - Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz; S - Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório; C - Complacência; I - Inertância; R - Resistência central; Rp - Resistência periférica; Rt - Resistência total; AUC - Área sob a curva ROC; IC - Intervalo de confiança em 95%; Se - Sensibilidade; Sp - Especificidade.

Fonte: O autor, 2022.

A Figura 13 apresenta a análise da curva ROC proveniente da comparação entre o GC e o GP 1 – 1.5. O parâmetro que se destacou, apresentando valor adequado para uso clínico foi o RpeRIC (Figura 13).

Figura 13 - Análise da curva ROC do parâmetro mais discriminativo entre o GC e o GP 1 – 1.5



Legenda: RpeRIC - Resistência periférica;
AUC - Área sob a curva ROC.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 3 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson 2-3. Valores adequados de AUC (>0.80) são mostrados em negrito.

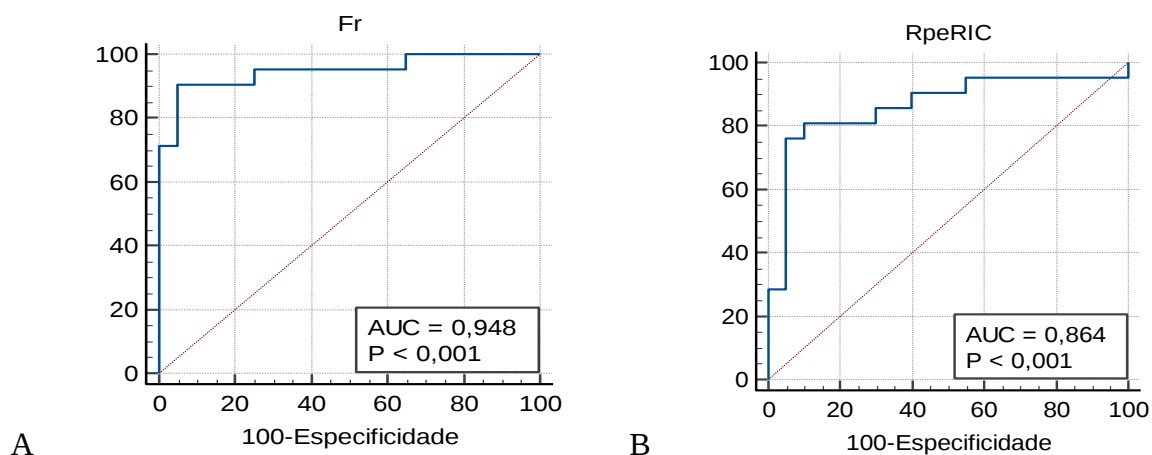
	AUC	95% IC	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
Tradicional					
Xm	0.893	0.756 – 0.968	80.95	90.00	0.20283
X4	0.700	0.537 – 0.833	66.67	80.00	-2.10453
Fr	0.948	0.830 – 0.993	90.48	95.00	12.12288
Cdin	0.700	0.537 – 0.833	66.67	80.00	18.90624
Axt	0.826	0.676 – 0.926	76.19	90.00	8.23933
Axi	0.783	0.627 – 0.896	71.43	90.00	5.68993
Z4	0.664	0.500 – 0.804	33.33	100.00	4.21076
R0	0.662	0.497 – 0.802	47.62	95.00	2.99871
Rm	0.557	0.394 – 0.712	38.10	100.00	3.03773
R4	0.626	0.461 – 0.772	38.10	100.00	3.11816
R12	0.562	0.398 – 0.716	33.33	100.00	2.89974
R20	0.533	0.371 – 0.690	19.05	100.00	1.4376
R4-R20	0.838	0.690 – 0.934	85.71	75.00	0.10184
S	0.843	0.695 – 0.937	100.00	60.00	3.00289
Modelo eRIC					
C	0.698	0.534 – 0.831	52.38	95.00	0.01339
I	0.767	0.609 – 0.884	66.67	80.00	0.00821
R	0.505	0.344 – 0.664	28.57	85.00	1.80101
Rp	0.864	0.721 – 0.951	76.19	95.00	0.67556
Rt	0.750	0.590 – 0.872	61.90	85.00	2.89559

Legenda: Xm - Reatância média; X4 - Reatância em 4 hertz; Fr - Frequência de ressonância; Cdin - Complacência dinâmica; Axi - Área sob a curva de reatância calculada pela integral; Axt - Área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4 hertz, reatância em 4 hertz e frequência de ressonância; Z4 - Valor absoluto da impedância do sistema respiratório; R0 - Resistência no intercepto; Rm - Resistência média; R4 - Resistência em 4 hertz; R12 - Resistência em 12 hertz; R20 - Resistência em 20 hertz; R4-20 - Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz; S - Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório; C - Complacência; I - Inertância; R - Resistência central; Rp - Resistência periférica; Rt - Resistência total; AUC - Área sob a curva ROC; IC - Intervalo de confiança em 95%; Se - Sensibilidade; Sp - Especificidade.

Fonte: O autor, 2022.

A Figura 14 apresenta a análise da curva ROC proveniente da análise entre o GC e o GP 2 – 3. Os parâmetros que mais se destacaram com valor adequado para uso clínico foram Fr (Figura 14 A) e RpeRIC (Figura 14 B).

Figura 14 - Análise da curva ROC dos parâmetros mais discriminativos entre o GC e o GP 2 – 3



Legenda: Fr – Frequência de ressonância; RpeRIC – Resistência periférica; AUC - Área sob a curva ROC; p - valor de P.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 4 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson tabagistas. Valores adequados de AUC (>0.80) são mostrados em negrito (continua)

	AUC	95% IC	Se (%)	Sp (%)	Cut-off
Tradicional					
Xm	0.842	0.674 – 0.945	69.23	90.00	0.19959
X4	0.550	0.368 – 0.723	76.92	50.00	-1.91897
Fr	0.885	0.725 – 0.969	84.62	90.00	11.66993
Cdin	0.550	0.368 – 0.723	76.92	50.00	20.73443
Axt	0.750	0.569 – 0.884	69.23	90.00	8.23933
Axi	0.712	0.528 – 0.855	53.85	90.00	5.68993

Tabela 4 - Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade e ponto de corte para os parâmetros tradicionais e eRIC em pacientes com Parkinson tabagistas. Valores adequados de AUC (>0.80) são mostrados em negrito (conclusão)

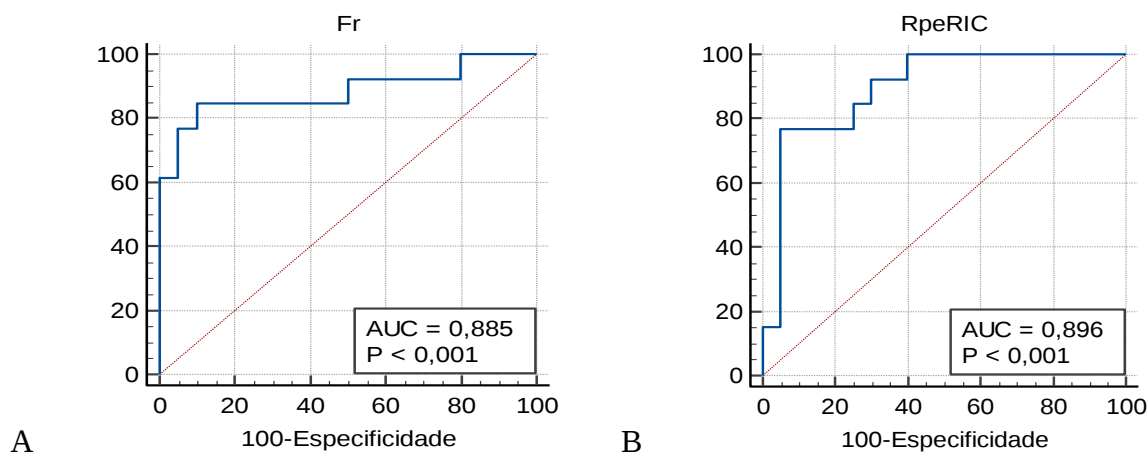
Z4	0.596	0.412 – 0.763	69.23	60.00	2.80201
R0	0.588	0.404 – 0.756	61.54	65.00	2.18339
Rm	0.681	0.496 – 0.832	84.62	60.00	2.29702
R4	0.600	0.415 – 0.766	76.92	55.00	2.29084
R12	0.688	0.504 – 0.838	84.62	60.00	2.07914
R20	0.773	0.594 – 0.900	76.92	70.00	2.06573
R4-R20	0.758	0.578 – 0.889	100.00	55.00	-0.1459
S	0.681	0.496 – 0.832	84.62	55.00	4.5457
Modelo eRIC					
C	0.535	0.353 – 0.709	46.15	90.00	0.01525
I	0.808	0.633 – 0.923	76.92	80.00	0.00846
R	0.750	0.569 – 0.884	61.54	85.00	1.82788
Rp	0.896	0.740 – 0.975	76.92	95.00	0.67556
Rt	0.627	0.442 – 0.788	46.15	80.00	2.85233

Legenda: Xm - Reatância média; X4 - Reatância em 4 hertz; Fr - Frequência de ressonância; Cdin - Complacência dinâmica; Axi - Área sob a curva de reatância calculada pela integral; Axt - Área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4 hertz, reatância em 4 hertz e frequência de ressonância; Z4 - Valor absoluto da impedância do sistema respiratório; R0 - Resistência no intercepto; Rm - Resistência média; R4 - Resistência em 4 hertz; R12 - Resistência em 12 hertz; R20 - Resistência em 20 hertz; R4-20 - Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz; S - Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório; C - Complacência; I - Inertância; R - Resistência central; Rp - Resistência periférica; Rt - Resistência total; AUC - Área sob a curva ROC; IC - Intervalo de confiança em 95%; Se - Sensibilidade; Sp - Especificidade.

Fonte: O autor, 2022.

A Figura 15 apresenta a análise da curva ROC proveniente da análise entre o GC e o GP tab. Os parâmetros que mais se destacaram com valor adequado para uso clínico foram Fr (Figura 15 A) e RpeRIC (Figura 15 B).

Figura 15 – Análise da curva ROC dos parâmetros mais discriminativos entre o GC e o GP tab



Legenda: Fr – Frequência de ressonância; RpeRIC – Resistência periférica; AUC - Área sob a curva ROC; p - valor de P.

Fonte: O autor, 2022.

3.3.6 Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da espirometria

Os dados de correlação entre os parâmetros reativos da oscilometria respiratória e os parâmetros da espirometria estão descritos na Tabela 5, entre os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória e os parâmetros da espirometria descritos na Tabela 6 e entre o modelamento eRIC da oscilometria respiratória e os parâmetros da espirometria na Tabela 7.

Os coeficientes de correlação com significância estatística estão destacados em negrito, caracterizando correlação razoável (0.25 – 0.5), moderada a boa (0.50 – 0.75).

A partir dos resultados da análise foi observada correlação entre a CVF e o VEF1 com todos os parâmetros reativos. A CVF obteve maiores correlações com Axi ($r = -0.54$), Axt ($r = -0.52$) e Fr ($r = -0.45$), já o VEF1 com Axi ($r = -0.51$), Axt ($r = -0.49$) e Fr ($r = -0.40$). O PFE (L) se correlacionou com todos os parâmetros reativos, a exceção do Xm, com destaque para Axi ($r = -0.52$) e Axt ($r = -0.48$). Não foram encontradas correlações do VEF1 (%), VEF1/CVF (L), VEF1/CVF (%), FEF 25-75 (%) com os dados reativos e resistivos da oscilometria respiratória. Houve correlação entre a CVF e todos os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória, a maior foi encontrada com Z4 ($r = -0.41$). O VEF1 e o PFE (L)

obtiveram correlações com todos os parâmetros resistivos, a exceção do S, a maior vista em ambos também com Z4 ($r = -0.41$ e $r = -0.45$ respectivamente).

Também não houve correlação do VEF1 (%) e da CVF (%) com os dados do modelamento eRIC da oscilometria respiratória. Destacam-se as correlações do PFE (L), CVF (L) e VEF1 (L) com o CeRIC, respectivamente, ($r = 0.45$), ($r = 0.41$) e ($r = 0.39$).

Tabela 5 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória em relação à espirometria (continua)

		Xm	X4	Fr	Cdin	Axt	Axi
	R	0.30	0.42	-0.45	0.32	-0.52	-0.54
CVF (L)	r^2	0.09	0.18	0.21	0.10	0.27	0.29
	p	0.01	0.0003	0.0001	0.007	0.0001	0.0001
	R	0.08	0.08	-0.31	0.04	-0.22	-0.18
CVF (%)	r^2	0.007	0.007	0.09	0.001	0.05	0.03
	p	0.48	0.47	0.009	0.73	0.06	0.12
	R	0.28	0.40	-0.40	0.34	-0.49	-0.51
VEF1 (L)	r^2	0.07	0.16	0.16	0.12	0.24	0.26
	p	0.02	0.0007	0.0007	0.004	0.0001	0.0001
	R	0.04	0.11	-0.21	0.11	-0.18	-0.15
VEF1 (%)	r^2	0.002	0.01	0.04	0.01	0.03	0.02
	p	0.70	0.33	0.08	0.34	0.12	0.19
	R	-0.06	0.01	0.14	0.07	0.04	0.03
VEF1/ CVF (L)	r^2	0.004	0.0002	0.02	0.005	0.001	0.001
	p	0.60	0.90	0.23	0.56	0.73	0.78
	R	-0.13	0.09	0.15	0.09	0.01	-0.003
VEF1/ CVF (%)	r^2	0.018	0.009	0.02	0.009	0.0001	0.00001
	p	0.27	0.42	0.20	0.42	0.93	0.97
	R	0.20	0.37	-0.36	0.28	-0.48	-0.52
PFE (L)	r^2	0.04	0.14	0.13	0.08	0.23	0.27
	p	0.08	0.001	0.002	0.01	0.0001	0.0001
	R	0.08	0.25	-0.32	0.16	-0.41	-0.43
PFE (%)	r^2	0.007	0.06	0.10	0.02	0.16	0.19
	p	0.47	0.03	0.007	0.18	0.0005	0.0002

Tabela 5 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória em relação à espirometria (conclusão)

	R	0.13	0.22	-0.14	0.26	-0.23	-0.25
FEF_{25-75%} (L)	r^2	0.01	0.05	0.02	0.07	0.05	0.06
	p	0.26	0.06	0.23	0.02	0.05	0.03
	R	-0.004	0.12	-0.01	0.15	-0.07	-0.07
FEF_{25-75%} (%)	r^2	0.00002	0.01	0.0002	0.023	0.005	0.004
	p	0.96	0.32	0.90	0.21	0.56	0.57
	R	-0.004	0.12	-0.01	0.15	-0.07	-0.07

Legenda: CVF - Capacidade Vital Forçada; VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF - Relação VEF₁ e CVF; n - número de pacientes avaliados; PFE - Pico de Fluxo Expiratório; FEF 25-75 - Fluxo Expiratório Forçado 25-75; Xm - Reatância média; X4 - Reatância em 4 hertz; Fr - Frequência de ressonância; Cdin - Complacência dinâmica; Axi - Área sob a curva de reatância calculada pela integral; Axt - Área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4 hertz, reatância em 4 hertz e frequência de ressonância; r - Coeficiente de correlação; r^2 - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 6 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros resistivos da oscilometria respiratória em relação à espirometria (continua)

		R0	Rm	R4	R12	R20	S	R4-R20	Z4
	r	-0.26	-0.32	-0.29	-0.30	-0.29	0.26	-0.32	-0.41
CVF (L)	r^2	0.07	0.10	0.08	0.09	0.08	0.07	0.10	0.17
	p	0.02	0.007	0.01	0.01	0.01	0.02	0.008	0.0004
	r	0.04	0.009	0.03	0.01	0.07	0.15	-0.18	-0.08
CVF (%)	r^2	0.002	0.00009	0.001	0.0003	0.005	0.022	0.03	0.007
	p	0.71	0.93	0.75	0.88	0.54	0.22	0.13	0.49
	r	-0.27	-0.33	-0.30	-0.32	-0.32	0.22	-0.26	-0.41
VEF1 (L)	r^2	0.07	0.11	0.09	0.10	0.10	0.04	0.06	0.16
	p	0.02	0.005	0.01	0.007	0.008	0.07	0.02	0.0005
	r	0.005	-0.09	-0.01	-0.09	-0.07	0.09	-0.10	-0.15
VEF1 (%)	r^2	0.00003	0.008	0.0001	0.008	0.004	0.008	0.01	0.02
	p	0.96	0.45	0.91	0.46	0.55	0.46	0.40	0.21
	r	0.003	-0.10	-0.01	-0.12	-0.20	-0.20	0.20	-0.05
VEF1/CVF (L)	r^2	0.00001	0.01	0.0001	0.01	0.04	0.04	0.04	0.002
	p	0.97	0.41	0.90	0.32	0.09	0.10	0.09	0.66

Tabela 6 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r²) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros resistivos da oscilometria respiratória em relação à espirometria (conclusão)

	r	-0.06	-0.19	-0.13	-0.21	-0.30	-0.23	0.22	-0.13
VEF1 /CVF (%)	r ²	0.003	0.03	0.01	0.04	0.09	0.05	0.04	0.01
	p	0.62	0.11	0.27	0.07	0.01	0.05	0.07	0.26
	r	-0.29	-0.41	-0.33	-0.39	-0.43	0.24	-0.26	-0.45
PFE (L)	r ²	0.08	0.17	0.11	0.15	0.18	0.06	0.06	0.20
	p	0.01	0.0005	0.005	0.001	0.0002	0.04	0.03	0.0001
	r	-0.14	-0.32	-0.17	-0.30	-0.33	0.23	-0.22	-0.35
PFE (%)	r ²	0.02	0.10	0.03	0.09	0.11	0.05	0.05	0.12
	p	0.22	0.007	0.15	0.01	0.004	0.05	0.06	0.003
	r	-0.18	-0.25	-0.21	-0.25	-0.30	0.01	-0.03	-0.26
FEF 25-75 (L)	r ²	0.03	0.06	0.04	0.06	0.09	0.0002	0.001	0.07
	p	0.12	0.04	0.07	0.03	0.01	0.89	0.75	0.02
	r	-0.06	-0.17	-0.08	-0.18	-0.23	-0.08	0.07	-0.16
FEF 25-75 (%)	r ²	0.003	0.02	0.007	0.02	0.05	0.006	0.005	0.02
	p	0.61	0.16	0.48	0.14	0.05	0.50	0.54	0.18

Legenda: CVF - Capacidade Vital Forçada; VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF - Relação VEF₁ e CVF; n - número de pacientes avaliados; PFE - Pico de Fluxo Expiratório; FEF 25-75 - Fluxo Expiratório Forçado 25-75; R0 - Resistência no intercepto; Rm - Resistência média; R4 - Resistência em 4 hertz; R12 - Resistência em 12 hertz; R20 - Resistência em 20 hertz; S - Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório; R4-20 - Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz; Z4 - Valor absoluto da impedância do sistema respiratório; r - Coeficiente de correlação; r² - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 7 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r²) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros do modelo RIC estendido da oscilometria respiratória em relação à espirometria (continua)

		CeRIC	IeRIC	ReRIC	RpeRIC	RteRIC
	r	0.41	0.079	-0.30	0.01	-0.22
CVF (L)	r ²	0.17	0.006	0.09	0.0001	0.04
	p	0.0005	0.52	0.01	0.91	0.07
	r	0.08	0.10	0.02	-0.02	0.07
CVF (%)	r ²	0.006	0.01	0.0006	0.0005	0.006
	p	0.50	0.42	0.83	0.84	0.53

Tabela 7 – Coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros do modelo RIC estendido da oscilometria respiratória em relação à espirometria (conclusão)

	r	0.39	0.06	-0.33	0.06	-0.22
VEF1 (L)	r^2	0.15	0.004	0.11	0.004	0.05
	p	0.001	0.59	0.006	0.58	0.06
	r	0.09	0.03	-0.11	0.11	0.04
VEF1 (%)	r^2	0.009	0.0009	0.01	0.01	0.002
	p	0.42	0.80	0.33	0.35	0.71
	r	-0.01	-0.05	-0.19	0.31	0.01
VEF1/CVF (L)	r^2	0.0002	0.002	0.03	0.09	0.0002
	p	0.90	0.67	0.12	0.009	0.89
	r	0.05	-0.15	-0.29	0.38	-0.02
VEF1/CVF (%)	r^2	0.003	0.02	0.08	0.15	0.0006
	p	0.64	0.19	0.01	0.001	0.84
	r	0.45	0.01	-0.42	0.04	-0.25
PFE (L)	r^2	0.20	0.0003	0.18	0.002	0.06
	p	0.0001	0.88	0.0003	0.71	0.03
	r	0.34	0.02	-0.33	0.05	-0.11
PFE (%)	r^2	0.11	0.0005	0.11	0.003	0.01
	p	0.004	0.85	0.005	0.64	0.34
	r	0.19	-0.01	-0.30	0.22	-0.14
FEF 25-75 (L)	r^2	0.03	0.0001	0.09	0.04	0.01
	p	0.10	0.92	0.01	0.07	0.25
	r	0.06	-0.06	-0.23	0.29	-0.018
FEF 25-75 (%)	r^2	0.004	0.003	0.05	0.08	0.0003
	p	0.60	0.61	0.05	0.01	0.88

Legenda: CVF - Capacidade Vital Forçada; VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF - Relação VEF₁ e CVF; n - número de pacientes avaliados; PFE - Pico de Fluxo Expiratório; FEF 25-75 - Fluxo Expiratório Forçado 25-75; C - Complacência; I - Inertância; R - Resistência central; Rp - Resistência periférica; Rt - Resistência total; r - Coeficiente de correlação; r^2 - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

3.3.7 Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da manovacuometria

Os dados de correlação entre os parâmetros reativos da oscilometria respiratória e a manovacuometria estão descritos na Tabela 8, entre a manovacuometria e os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória descritos na Tabela 9 e entre a manovacuometria e os parâmetros do modelamento eRIC da oscilometria respiratória na Tabela 10.

Em relação aos parâmetros reativos foi observada correlação da pressão inspiratória máxima com X_m ($r = -0.36$) e na Fr ($r = 0.34$), já a pressão expiratória máxima correlacionou-se apenas com X_m ($r = 0.37$). Não foi observada correlação entre a força muscular ventilatória e os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória. Em relação aos parâmetros do modelo eRIC estendido, foi encontrada correlação com a $PI_{máx}$ apenas em $IeRIC$ ($r = -0.36$) e na $PE_{máx}$ com $IeRIC$ ($r = 0.34$) e $RteRIC$ ($r = -0.34$).

Tabela 8 – Análise de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria

		X_m	X_4	Fr	C_{din}	A_{xt}	A_{xi}
$PI_{máx}$	r	-0.36	0.001	0.34	0.0017	0.15	0.17
	r^2	0.13	0.000002	0.11	0.000002	0.02	0.02
	p	0.02	0.99	0.03	0.99	0.35	0.29
$PE_{máx}$	r	0.37	0.09	-0.29	0.09	-0.26	-0.30
	r^2	0.13	0.0081	0.08	0.009	0.06	0.09
	p	0.02	0.55	0.06	0.55	0.10	0.05

Legenda: $PI_{máx}$ – Pressão inspiratória máxima; $PE_{máx}$ – Pressão expiratória máxima; X_m - Reatância média; X_4 - Reatância em 4 hertz; Fr - Frequência de ressonância; C_{din} - Complacência dinâmica; A_{xi} - Área sob a curva de reatância calculada pela integral; A_{xt} - Área sob a curva de reatância calculada pelo triângulo formado por 4 hertz, reatância em 4 hertz e frequência de ressonância; r - Coeficiente de correlação; r^2 - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 9 – Análise de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros resistivos da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria

		R0	Rm	R4	R12	R20	S	R4-R20	Z4
PI_{máx}	r	0.13	0.04	0.12	-0.008	0.02	-0.30	0.23	0.05
	r^2	0.01	0.002	0.01	0.00006	0.0004	0.09	0.05	0.003
	p	0.42	0.77	0.43	0.95	0.89	0.05	0.15	0.73
PE_{máx}	r	-0.23	-0.21	-0.26	-0.16	-0.21	0.30	-0.26	-0.19
	r^2	0.05	0.04	0.06	0.02	0.04	0.09	0.06	0.03
	p	0.14	0.18	0.10	0.31	0.18	0.05	0.10	0.23

Legenda: PI_{máx} – Pressão inspiratória máxima; PE_{máx} – Pressão expiratória máxima; R0 - Resistência no intercepto; Rm - Resistência média; R4 - Resistência em 4 hertz; R12 - Resistência em 12 hertz; R20 - Resistência em 20 hertz; S - Inclinação da curva de resistência do sistema respiratório; R4-20 - Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz; Z4 - Valor absoluto da impedância do sistema respiratório; r - Coeficiente de correlação; r^2 - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 10 – Análise de correlação (r), coeficiente de determinação (r^2) e nível de significância de correlação (p) dos parâmetros do modelo RIC estendido da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria

		CeRIC	IeRIC	ReRIC	RpeRIC	RteRIC
PI_{max}	r	-0.04	-0.36	0.0004	0.30	0.15
	r^2	0.001	0.13	0.0000001	0.09	0.02
	p	0.80	0.02	0.99	0.06	0.33
PE_{max}	r	0.14	0.34	-0.18	-0.20	-0.34
	r^2	0.02	0.12	0.03	0.04	0.11
	p	0.38	0.03	0.26	0.20	0.03

Legenda: PI_{máx} – Pressão inspiratória máxima; PE_{máx} – Pressão expiratória máxima; C - Complacência; I - Inertância; R - Resistência central; Rp - Resistência periférica; Rt - Resistência total; r - Coeficiente de correlação; r^2 - coeficiente de determinação; p - nível de significância de correlação.

Fonte: O autor, 2022.

4 DISCUSSÃO

4.1 Característica amostral dos grupos estudados

Analisando as características antropométricas dos indivíduos estudados (Tabela 1), não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros de idade, altura, peso corporal e IMC. Isto indica que os grupos são homogêneos e que os resultados obtidos são decorrentes da presença da DP em seus diferentes níveis de comprometimento. Em estudo anterior, Ribeiro et al. demonstrou que a altura foi o melhor preditor dos parâmetros referentes à impedância respiratória. Peso e idade tiveram pouca influência como preditores (RIBEIRO; LOPES; MELO, 2018).

4.2 Espirometria

O trabalho de Zhang et al., avaliou a função pulmonar de voluntários com grau leve da DP, Hoehn & Yahr = 1, e não observou redução significativa em CVF%, VEF1% e VEF1/CVF% no grupo Parkinson em relação aos controles (ZHANG; ZHANG; ZHOU; HUANG *et al.*, 2019). Já o trabalho de De pandis et al. avaliou indivíduos em estágios finais da DP, escala de Hoehn e Yahr de 3 a 5, no estágio ON e OFF (DE PANDIS; STARACE; STEFANELLI; MARRUZZO *et al.*, 2002) e sugeriu um padrão ventilatório restritivo em seus achados, caracterizado por redução significativa da CVF e do VEF₁ com valores normais de VEF₁/CVF, no estado OFF em comparação ao estado ON.

Nesse trabalho, conforme observado na Tabela 1 e diferente do estudo de De pandis et al. (DE PANDIS; STARACE; STEFANELLI; MARRUZZO *et al.*, 2002), foram avaliados voluntários com comprometimento motor menos acentuados, até 3 na escala de Hoehn e Yahr modificada. Logo, é possível que o menor comprometimento motor de nossa população, possa explicar a não piora ventilatória representada pela ausência de diferença significativa entre os parâmetros espirométricos conforme a progressão da DP.

Na Tabela 1 também consta a análise comparativa em relação ao GC, onde foi vista redução significativa em CVF (%) ($p < 0.01$) e PFE (%) ($p < 0.05$) no GP 1 – 1.5, além de redução significativa na CVF (L) ($p < 0.05$) no GP 2 – 3 em relação ao GC. A lentidão dos movimentos ventilatórios, caracterizados pela redução da velocidade ou da amplitude, ocasionados pela bradicinesia junto a rigidez torácica, característicos da DP, podem levar a menor expansibilidade torácica e a consequente diminuição do volume pulmonar refletidos na redução significativa da CVF (%) ($p < 0.01$) no GP 1 – 1.5 e da CVF (L) ($p < 0.05$) no GP 2 – 3 em relação ao GC. Como descrito na Figura 7B foi encontrado redução significativa ($p = 0.0019$) da PEmax no GP 1 – 1.5 em relação ao predito. Logo, a fraqueza muscular expiratória desses indivíduos pode ser um fator adicional que tenha contribuído para a redução significativa do PEF (%) ($p < 0.05$) no GP 1 – 1.5 em relação ao GC.

Ao observar a Tabela 1, não foi visto declínio significativo dos parâmetros espirométricos no GP tab em comparação ao GC. Vale destacar que a carga tabágica média do GP tab foi de 32.3 maços-ano com desvio padrão de 35.5, onde seria esperado uma piora ventilatória, devido a exposição moderada aos efeitos do cigarro. Tais achados foram observados no trabalho de Faria et al., o qual comparou indivíduos saudáveis com fumantes em diferentes graus de carga tabágica e constatou redução significativa nos parâmetros espirométricos à medida que a quantidade de maços-ano aumentava (FARIA; COSTA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2010).

A relação de neuroproteção do tabagismo referente a nicotina, principal componente do cigarro, ocasionando aumento da liberação e concentração da dopamina no estriado em voluntários com DP é bem descrita em modelos experimentais, incluindo o alívio dos sintomas motores. Porém essa relação de melhora sintomática em humanos ainda é divergente na literatura (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; WONNACOTT, 2011). Esse alívio dos sintomas motores no GP tab poderia ocasionar melhor desempenho na espirometria, partindo do princípio que as alterações ventilatórias são decorrentes desses sintomas, justificando a não piora significativa dos parâmetros espirométricos em comparação ao GC, principalmente em um grupo com uma carga tabágica moderada, onde o comprometimento pulmonar seria esperado.

4.3 Manovacuometria

A disfunção muscular na DP já é bem conhecida, principalmente conforme o agravamento da doença, devido a acentuação dos sintomas motores. No entanto, não só os músculos dos membros superiores e inferiores são afetados. O trabalho de Zhang et al. observou redução significativa na P_Imax e P_Emax em pacientes com DP, escala de Hoehn & Yahr = 1, em comparação ao grupo controle (ZHANG; ZHANG; ZHOU; HUANG *et al.*, 2019). O estudo de Wang et al. também constatou redução significativa da P_Imax e da P_Emax em relação ao grupo controle, porém sua amostra tinha maior comprometimento motor, Hoehn & Yahr 2 a 5 (WANG; SHAO; GAO; LU *et al.*, 2014).

Na Figura 7 do presente trabalho foi observada redução significativa da P_Emax em todos os grupos Parkinson e redução significativa na P_Imax no GP 2 – 3 em relação ao predito, caracterizando a fraqueza muscular respiratória, com ênfase na musculatura expiratória e na musculatura inspiratória do grupo com maior comprometimento motor.

A fraqueza muscular ventilatória pode ser citada como um marcador importante nesses pacientes, pois a maior causa de morte na DP está relacionada às disfunções respiratórias. Dentre elas podemos ressaltar a insuficiência respiratória e a pneumonia, mais comuns em estágios moderados e avançados da DP (PINTER; DIEM-ZANGERL; WENNING; SCHERFLER *et al.*, 2015; WANG; LI; HU; CHENG *et al.*, 2015; ZHANG; WANG; WANG; XIAO *et al.*, 2018). A musculatura respiratória é fundamental para compensar o aumento das cargas resistivas e elásticas do sistema respiratório que podem estar aumentadas em um processo de insuficiência respiratória. Além disso, uma pressão expiratória máxima e um pico de fluxo expiratório adequados são importantes fatores para expulsão de alimentos e líquidos, auxiliando na prevenção de pneumonias broncoaspirativas.

Embora no presente trabalho não tenham sido estudados indivíduos com comprometimento grave, o declínio funcional também está presente em estágios leves e, principalmente, moderados caracterizados pela acentuação dos sintomas motores, ocasionando a dificuldade de marcha e, conseqüentemente, aumento do risco de quedas. Esses fatores podem contribuir para diminuição das atividades diárias desses indivíduos, implicando no descondicionamento da muscular global e, conseqüentemente, à fraqueza da musculatura respiratória (FERRO; BASSO-VANELLI; MELLO; GARCIA-ARAUJO *et al.*, 2019; HAAS; TREW; CASTLE, 2004; SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996). Logo, o

descondicionamento junto a rigidez da caixa torácica e bradicinesia podem explicar o comprometimento da musculatura ventilatória observado nesse trabalho.

4.4 Oscilometria respiratória

Existem apenas dois estudos na literatura utilizando a oscilometria respiratória em indivíduos com DP (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993; SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020). O primeiro trabalho realizado por De Bruin et al. em 1993 utilizou a oscilometria respiratória para avaliação da função pulmonar de um grupo contendo 10 indivíduos, com escala Hoehn e Yahr de 2 a 4, pré e pós indução de apomorfina, um agonista dopaminérgico. Em sua amostra três indivíduos eram ex tabagistas e um tabagista ativo, logo não houve distinção de grupos em relação ao tabagismo. Não foram encontradas diferenças significativas nas propriedades elásticas e resistivas pré e pós indução de apomorfina. Vale ressaltar que além da amostra ter sido pequena, poucos parâmetros da oscilometria respiratória foram avaliados (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993), indicando a realização de um estudo inicial.

Já o estudo de Sampath et al., também utilizou a oscilometria respiratória para avaliação da mecânica respiratória de indivíduos com DP em dois grupos (Hoehn e Yahr estágio 1 e 2), com 7 indivíduos em cada, também sem grupo controle. Novamente, poucos parâmetros foram avaliados, porém foram encontrados aumentos significativos conforme a progressão da DP em resistências (R5 e R20) que foram atribuídos a alterações de vias aéreas proximais e distais (SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020).

No presente trabalho foi utilizado maior rigor metodológico com amostra mais extensa, análise da mecânica respiratória mais detalhada com a oscilometria respiratória, presença de grupo controle, além de um grupo exclusivo de indivíduos tabagistas ativos ou ex tabagistas.

4.4.1 Propriedades reativas do sistema respiratório

A reatância é representada pela elastância, traduzida pelas forças elásticas da caixa torácica e do tecido pulmonar, e pela inertância, associada à aceleração do ar nas vias aéreas. Quanto maiores as propriedades elásticas mais negativa é a reatância (MACLEOD; BIRCH, 2001) (PRIDE, 1992; KING; BATES; BERGER; CALVERLEY *et al.*, 2020).

Na Figura 10 é possível observar o comportamento dos parâmetros reativos. A rigidez torácica, característica da DP, leva ao deficit de expansibilidade da parede torácica e aumento do recuo elástico do sistema. Esse aumento das propriedades elásticas explica a redução significativa da complacência dinâmica conforme a progressão da DP (Figura 10 D; $p = 0.02$), redução significativa da reatância média (Figura 10 A; $p = 0.002$), aumento significativo da Fr (Figura 10 C; $p = 0.000006$), representando a não homogeneidade das propriedades elásticas e os aumentos significativos de Axi e Axt (Figuras 10 E; $p = 0.0019$ e 10 F; $p = 0.0012$, reespectivamente) também conforme a progressão da doença observados nesse trabalho.

Embora não tenha sido encontrada redução signitiva da Cdin (Figura 10 D) ao comparar o GP tab ao GC, foi constatado o mesmo padrão de redução significativa da Xm (Figura 10 A; $p = 0.0007$), aumento significativo da Fr (Figura 10 C; $p = 0.0007$), Axi e Axt (Figuras 10 E; $p = 0.04$ e 10 F; $p = 0.017$, respectivamente). Tais achados podem ser explicados novamente pelo aumento do recolhimento elástico ocasionado pela rigidez da caixa torácica.

A bradicinesia, caracterizada pela combinação da lentidão de movimento juntamente com redução de velocidade ou amplitude, também pode contribuir de forma secundária para a diminuição da expansão torácica contribuindo com os resultados encontrados.

O trabalho de Miranda et al. avaliou pacientes com esclerodermia, doença rara na qual uma das principais manifestações é a fibrose pulmonar. Foi visto redução significativa da Xm e Cdin, além de aumento significativo da Fr no grupo restritivo em comparação ao controle (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013). Já o estudo de Mori et al que estudou a função pulmonar de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática também observou redução significativa da reatância em 5 Hz e aumento significativo da Fr conforme a progressão da doença (MORI; NISHIKIORI; CHIBA; YAMADA *et al.*, 2020).

Este padrão típico de disfunção ventilatória restritiva observado nos trabalhos supracitados é explicado pelo aumento do recolhimento elástico devido ao acometimento do

parênquima pulmonar gerado pela fibrose (MIRANDA; DIAS FARIA; LOPES; JANSEN *et al.*, 2013) (MORI; NISHIKIORI; CHIBA; YAMADA *et al.*, 2020). Porém, na fisiopatologia da DP o padrão ventilatório restritivo é consequência do aumento das propriedades elásticas da parede torácica devido primariamente à rigidez da caixa torácica e de forma secundária, possivelmente, à bradicinesia.

Na Figura 7 foi visto redução significativa da PEmax em todos os grupos Parkinson em comparação aos valores preditos, assim como da PImax no grupo Parkinson com maior comprometimento motor (GP 2 – 3). A associação entre a fraqueza muscular respiratória e a perda de volume pulmonar e, conseqüentemente, a disfunção ventilatória restritiva foi sugerida por De Troyer *et al.* ao avaliar indivíduos com doenças neuromusculares (DE TROYER; BORENSTEIN; CORDIER, 1980). Portanto, é possível que a fraqueza muscular ventilatória observada nesses voluntários seja mais um fator que contribua para as alterações restritivas precoces encontradas através dos parâmetros reativos da oscilometria respiratória.

Na Figura 10 G pode-se observar o comportamento do Z4, parâmetro que pode estar relacionado com a dispneia por refletir o trabalho realizado pelos músculos respiratórios para vencer as propriedades resistivas e elásticas (SÁ; LOPES; JANSEN; MELO, 2013). Embora a dispneia seja o principal sintoma associado a distúrbios respiratórios, na DP é pouco percebida, o que é um grande problema, pois sua apresentação serve como gatilho para investigação da função pulmonar (BAILLE; CHENIVESSE; PEREZ; MACHURON *et al.*, 2019; OWOLABI; NAGODA; BABASHANI, 2016). O estudo PRIAMO encontrou esse sintoma presente em apenas 11.5% de sua amostra (BARONE; ANTONINI; COLOSIMO; MARCONI *et al.*, 2009). Embora na presente amostra tenha sido observada fraqueza muscular ventilatória, além de alterações significativas na mecânica ventilatória, não houve aumento significativo no Z4 conforme a progressão da DP e ao comparar o GP tab ao GC, confirmando os achados da baixa manifestação de dispneia nesses indivíduos.

4.4.2 Propriedades resistivas do sistema respiratório

A Figura 11 expõe o comportamento dos parâmetros resistivos. Diante do perfil ventilatório restritivo da presente amostra, encontrado nas propriedades elásticas e visto que as alterações restritivas não são ocasionadas por comprometimento do parênquima pulmonar,

não é de se supreender que não foram observadas aumentos significativos conforme a progressão da DP em relação às resistências de vias aéreas proximais (Figura 11 C), resistência média (Figura 11 B) e total das vias aéreas (Figura 11 A). Porém foi encontrada redução significativa do S (Figura 11 G; $p = 0.0008$) e aumento significativo do R4-R20 (Figura 11 F; $p = 0.0004$) conforme a progressão da DP, indicando não homogeneidade da ventilação, além de possíveis alterações nas resistências de vias aéreas periféricas.

Gochicoa-Rangel et al. hipotetizaram, ao avaliar crianças com Distrofia Muscular de Duchenne, que a fraqueza muscular ventilatória característica da doença e causadora do padrão ventilatório restritivo, pode levar a menores volumes pulmonares durante a ventilação, consequentemente, reduzindo o calibre das vias aéreas e aumentando a resistência (GOCHICOA-RANGEL; VARGAS; ALONSO-GÓMEZ; RODRÍGUEZ-MORENO *et al.*, 2016). No presente trabalho, também observamos o mesmo comportamento relacionado ao padrão ventilatório restritivo, referente as propriedades elásticas, levando possivelmente ao menor volume de ar em alguns pontos das vias aéreas e explicando o aumento significativo da não homogeneidade das propriedades resistivas assim como das resistências de vias aéreas mais distais.

O trabalho de Ribeiro et al. teve por objetivo avaliar os efeitos precoces do tabagismo e da DPOC na mecânica respiratória utilizando a técnica de oscilações forçadas. No grupo tabagista, com carga tabágica de 20 maços-ano, foram observados aumentos significativos na resistência média (R_m) e total de vias aéreas (R_0) em relação aos controles (RIBEIRO; FARIA; LOPES; DE MELO, 2018). A Figura 11 também mostra o comportamento dos parâmetros resistivos no GP tab em relação ao GC. Embora, no presente trabalho, tenhamos encontrado alterações mais acentuadas nas propriedades elásticas em indivíduos não tabagistas conforme a progressão da doença, ao avaliar os parâmetros resistivos do GP tab esperávamos encontrar efeitos semelhantes de comprometimento aos do trabalho de Ribeiro et al. (RIBEIRO; FARIA; LOPES; DE MELO, 2018), visto que a carga tabagica média de nossa amostra era semelhante (30 maços-ano). Novamente, é razoável hipotetizar, sobre a relação de neuroproteção do tabagismo podendo influenciar na não piora ventilatória representada pelo não aumento significativo de resistência média (Figuras 11 B e 11 D) e total das vias aéreas (Figuras 11 A e 11 C), além da redução significativa das resistências das vias aéreas distais (Figura 11 E; $p = 0.009$) (QUIK; O'LEARY; TANNER, 2008; QUIK; PEREZ; BORDIA, 2012; QUIK; WONNACOTT, 2011). Em consequência as alterações nas resistências citadas, houve aumento significativo da não homogeneidade das resistências (Figura 11 F; $p = 0.009$).

4.4.3 Modelo RIC estendido

Na Figura 12 observa-se o comportamento dos parâmetros do modelo RIC estendido. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao CeRIC (Figura 12 A). Porém, foram observadas reduções significativas em IeRIC conforme a progressão da DP e ao comparar o grupo Parkinson tabagista ao grupo controle (Figura 12 B; $p = 0.02$ e $p = 0.0055$, respectivamente). A inércia reflete a massa de gás movida durante a ventilação espontânea, logo o padrão restritivo de nossa amostra, consequente da rigidez torácica associado a fraqueza muscular, ocasiona menor quantidade de ar se movimentando na via aérea durante a ventilação, levando à redução significativa de IeRIC entre os grupos estudados.

Houve aumento significativo do RteRIC (Figura 12 E; $p = 0.02$) conforme a progressão da doença, mas sem diferenças significativas ao comparar o GP tab com o GC. Além de aumento significativo conforme a progressão da DP e ao comparar o GP tab ao GC no RpeRIC (Figura 12 D; $p = 0.0014$ e $p = 0.00015$, respectivamente). Este comportamento está de acordo com os achados em relação ao R4-R20 (Figura 11 F) conforme a progressão da DP e ao comparar o GP tab com o GC e ao S (Figura 11 G) conforme a progressão da DP, reforçando a ideia de que a restrição da caixa torácica pode levar ao aumento das resistências de vias aéreas distais.

4.4.4 Avaliação do potencial da oscilometria respiratória como ferramenta de diagnóstico clínico

Uma acurácia > 0.80 é considerada adequada para uso clínico (GREINER; PFEIFFER; SMITH, 2000; SWETS, 1988). Deste modo, as Tabelas 2, 3 e 4 descrevem a avaliação do comprometimento da DP na mecânica ventilatória e considera adequado para uso clínico quando área sob a curva ROC (AUC) > 0.80 , enquanto inadequados < 0.80 .

Na Tabela 2, observa-se a comparação entre o GC e o GP 1 – 1.5, na qual apenas o RpeRIC apresentou valor adequado para uso clínico, com $AUC = 0.858$. Já a Tabela 3, relativa a análise entre o GC e o GP 2 – 3, X_m , A_{xt} , $R4-R20$, S e RpeRIC foram os parâmetros que apresentaram valores adequados para uso clínico ($AUC > 0.80$). Dentre esses, pode-se destacar o RpeRIC com $AUC = 0.864$. A Fr apresentou alta acurácia diagnóstica ($AUC > 0.90$), associado à sensibilidade de 90.48% e especificidade de 95%, além de ponto de corte em 12.12288. E na Tabela 4, referente a comparação do GC com o GP tab, X_m , Fr, IeRIC e RpeRIC foram os parâmetros que apresentaram valores adequados para uso clínico ($AUC > 0.80$). Com destaque para dois que obtiveram maiores valores de AUC, Fr com 0.885 e RpeRIC com 0.896.

O trabalho de Gochicoa-Rangel et al. sugeriu que menores volumes pulmonares durante a ventilação podem reduzir o calibre das vias aéreas, consequentemente aumentando a resistência das vias aéreas (GOCHICOA-RANGEL; VARGAS; ALONSO-GÓMEZ; RODRÍGUEZ-MORENO *et al.*, 2016). Nesse trabalho, a rigidez da caixa torácica pode agir de forma semelhante, aumentando a resistência das vias aéreas distais e explicando a moderada acurácia diagnóstica encontrada em RpeRIC ao comparar o GC com os três grupos Parkinson.

Já o aumento da rigidez e déficit de expansibilidade torácica levam ao aumento das propriedades elásticas e da não homogeneidade das mesmas. Isso explica a moderada acurácia diagnóstica encontrada na Fr ao comparar o GC com o GP tab, além da alta acurácia diagnóstica com o mesmo parâmetro na análise entre o GC e o GP 2 – 3, o qual apresentou maior comprometimento motor e, consequentemente, maior acentuação das alterações nas propriedades elásticas.

4.4.5 Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da espirometria

As Tabelas 5 a 7 se referem as correlações entre a oscilometria respiratória e os parâmetros espirométricos, os quais de modo geral foram razoáveis, indicando que a oscilometria respiratória é capaz de fornecer dados adicionais e complementares a espirometria sobre as características mecânicas do sistema respiratório.

Na Tabela 5 foi encontrada correlação razoável ou moderada à boa entre a CVF (L), VEF₁ (L) e PFE (L) com todos os parâmetros reativos, positiva em X_m, X₄ e C_{din} e negativa em Fr, A_{xt} e A_{xi}, a exceção de X_m em PFE (L). O aumento do recuo elástico, consequente ao aumento das propriedades elásticas, ocasionado pela rigidez torácica e o déficit de expansibilidade torácica explicam as correlações encontradas. Pois, quanto maiores forem as propriedades elásticas, mais negativa a reatância, menor a complacência, menor o volume pulmonar, maior a não homogeneidade das propriedades elásticas do sistema e maior a área sob a curva de reatância.

Já na Tabela 6 observou-se correlação razoável negativa entre a CVF (L), VEF₁ (L) e PFE (L) em todos os parâmetros resistivos da oscilometria respiratória, com exceção ao S que mostrou correlação positiva para CVF (L) e não mostrou correlação com VEF₁ (L) e PFE (L). Isto pode ser explicado pela rigidez da caixa torácica, a qual pode ocasionar menores volumes pulmonares durante a ventilação reduzindo o calibre das vias aéreas e explicando a correlação inversa encontrada. Achados semelhantes foram observados no trabalho de Sampath et al. que encontrou correlação negativa moderada à boa entre VEF₁ (%) e resistências centrais e periféricas (SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL *et al.*, 2020).

Em relação ao modelamento RIC estendido, descrito na Tabela 7, os maiores valores de coeficientes de correlações encontrados foram do CeRIC com CVF (L), VEF₁ (L) e PFE (L), todos positivos. Sugerindo novamente associação direta entre volumes pulmonares e complacência em indivíduos com DP. Também foi observada correlação inversa razoável em ReRIC em quase todos os parâmetros espirométricos com destaque para os maiores valores em VEF₁ (L), PFE (%) e PEF (L), sugerindo que esses parâmetros também podem estar associados as alterações de vias aéreas de maior calibre.

4.4.6 Correlação entre os parâmetros da oscilometria respiratória e da manovacuometria

As Tabelas 8 a 10 mostram as correlações entre os parâmetros da oscilometria respiratória em relação à manovacuometria. Na Tabela 8 observa-se a relação entre as propriedades elásticas e a P_{Imax} e P_{Emax}, onde foi encontrada correlação razoável inversa de X_m e P_{Imax}, direta entre X_m e P_{Emax} e entre Fr e P_{Imax}. Novamente, a relação descrita por De Troyer et al. entre fraqueza muscular respiratória e perda de volume pulmonar e,

consequentemente, disfunção ventilatória restritiva, pode explicar a redução da X_m conforme redução da força muscular inspiratória e expiratória e aumento da Fr conforme redução da P_{Imax} (DE TROYER; BORENSTEIN; CORDIER, 1980). Já na Tabela 9 é descrita a relação entre as propriedades resistivas e a P_{Imax} e P_{Emax} , a qual não houve correlação entre os parâmetros resistivos e a P_{Imax} e P_{Emax} .

Já a Tabela 10 descreve a relação do modelamento RIC estendido com a força muscular respiratória, onde foi encontrada correlação razoável inversa entre I_{eRIC} e P_{Imax} e direta entre I_{eRIC} e P_{Emax} . A inertância reflete a massa de gás movida durante a ventilação espontânea, logo quanto menor a quantidade de ar movida na via aérea durante a ventilação menor a I_{eRIC} . De forma semelhante a correlação vista em X_m , quanto menos negativa a P_{Imax} e menos positiva a P_{Emax} , menor a quantidade de ar gerado e, conquentemente, menor a inertância. Também foi visto correlação razoável inversa em R_{teRIC} e P_{Emax} . O trabalho de Gochicoa-Rangel et al., sugeriu que o déficit da musculatura ventilatória pode levar a geração de menores volumes pulmonares durante a ventilação, reduzindo o calibre das vias aéreas e aumentando a resistência, podendo explicar a correlação inversa encontrada (GOCHICOA-RANGEL; VARGAS; ALONSO-GÓMEZ; RODRÍGUEZ-MORENO *et al.*, 2016).

Esses resultados mostram que os parâmetros usuais da oscilometria respiratória, assim como o modelo RIC estendido, estão relacionados à perda de força muscular ventilatória e ao declínio da mecânica respiratória na DP.

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de terem sido adotados critérios rigorosos para o delineamento deste estudo, a principal limitação foi que o número de voluntários poderia ser maior, visando melhor validação dos achados, porém a recente pandemia pela COVID-19 impediu que isso ocorresse.

Futuras investigações poderão ser realizadas como sugestão de continuidade dessa pesquisa, dentre elas a correlação dos resultados dos testes ventilatórios com testes funcionais, permitindo uma avaliação mais global da limitação pulmonar associada ao comprometimento das atividades de vida diária desse indivíduos. Ademais, seria interessante analisar o comprometimento motor em futuros trabalhos de indivíduos com Doença de Parkinson tabagistas, visando melhor elucidação dos possíveis efeitos neuroprotetores do tabagismo na Doença de Parkinson.

CONCLUSÕES

A fraqueza muscular respiratória esteve presente em todos os grupos DP avaliados, revelando que mesmo em estágios leves e moderados da doença já existe perda de força muscular ventilatória. Foi observada maior alteração no grupo Parkinson 2 - 3, com maior comprometimento motor.

Embora não tenham sido encontradas alterações significativas que justifiquem um padrão ventilatório restritivo na espirometria, esse padrão foi observado pela oscilometria respiratória. Isto ocorreu tanto nos parâmetros clássicos quanto no modelamento eRIC, sendo observado em indivíduos com DP nos estágios leves e moderados da DP, tabagistas e não tabagistas.

Os principais parâmetros relacionados à acurácia diagnóstica foram a Fr e o RpeRIC. De uma maneira geral, os parâmetros espirométricos apresentaram correlações razoáveis (0.25 a 0.5 ou -0.25 a -0.50) com a oscilometria respiratória.

Com base nesses resultados, podemos concluir que a oscilometria pode auxiliar no diagnóstico de disfunções respiratórias na DP. O uso desse método proporcionou um aumento de nosso conhecimento sobre as alterações da mecânica respiratória nesses pacientes, o que contribui significativamente para uma melhora da qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- ANTHONY, J. C.; LERESCHE, L.; NIAZ, U.; VON KORFF, M. R. *et al.* Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. **Psychological medicine**, 12, n. 2, 1982.
- ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet. Neurology**, 15, n. 12, 2016.
- ASHLEY, F.; KANNEL, W.; SORLIE, P.; MASSON, R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. **Annals of Internal Medicine**, 82, n. 6, p. 739-745, 2021.
- BAILLE, G.; CHENIVESSE, C.; PEREZ, T.; MACHURON, F. *et al.* Dyspnea: An underestimated symptom in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, 60, 2019.
- BAILLE, G.; PEREZ, T.; DEVOS, D.; DEKEN, V. *et al.* Early occurrence of inspiratory muscle weakness in Parkinson's disease. **PloS one**, 13, n. 1, 2018.
- BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C.; MARCONI, R. *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 24, n. 11, 2009.
- BATES, J.; IRVIN, C.; FARRÉ, R.; HANTOS, Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. **Comprehensive Physiology**, 1, n. 3, 2011.
- BOGAARD, J.; HOVESTADT, A.; MEERWALDT, J.; VD MECHÉ, F. *et al.* Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease. **The American review of respiratory disease**, 139, n. 3, 1989.
- BOVOLENTA, T.; FELÍCIO, A. O doente de Parkinson no contexto das Políticas Públicas de Saúde no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, 14, p. 7-9, 2021.
- BRECKENRIDGE, C.; BERRY, C.; CHANG, E.; SIELKEN, R. *et al.* Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, 11, n. 4, 2016.
- COLLABORATORS, G. P. S. D. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Neurology**, 17, n. 11, 2018.
- DE BRUIN, P.; DE BRUIN, V.; LEES, A.; PRIDE, N. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. **The American review of respiratory disease**, 148, n. 6 Pt 1, 1993.

DE PANDIS, M.; STARACE, A.; STEFANELLI, F.; MARRUZZO, P. *et al.* Modification of respiratory function parameters in patients with severe Parkinson's disease. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, 23 Suppl 2, 2002.

DE SOUZA, R. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J. Bras. Pneumol**, 28, n. 3, p. 1 - 11, 2002.

DE TROYER, A.; BORENSTEIN, S.; CORDIER, R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. **Thorax**, 35, n. 8, 1980.

DOS SANTOS, R.; FRAGA, A.; CORIOLANO, M.; TIBURTINO, B. *et al.* Respiratory muscle strength and lung function in the stages of Parkinson's disease. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 45, 2019.

DOS SANTOS, R.; PESSOA-SANTOS, B.; DOS REIS, I.; LABADESSA, I. *et al.* Manovacuometria realizada por meio de traqueias de diferentes comprimentos. **Fisioterapia e Pesquisa**, 24, p. 9-14, 2021.

DUBOIS, A.; BRODY, A.; LEWIS, D.; BURGESS, B. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. **Journal of applied physiology**, 8, n. 6, 1956.

EVANS, J.; WHITELAW, W. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. **Respiratory care**, 54, n. 10, 2009.

FARIA, A.; COSTA, A.; LOPES, A.; JANSEN, J. *et al.* Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, 65, n. 12, 2010.

FARIA, A.; LOPES, A.; JANSEN, J.; MELO, P. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. **Respiration; international review of thoracic diseases**, 78, n. 1, 2009a.

FARIA, A.; LOPES, A.; JANSEN, J.; MELO, P. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. **Biomedical engineering online**, 8, 2009b.

FARIA, A.; VEIGA, J.; LOPES, A.; MELO, P. Forced oscillation, integer and fractional-order modeling in asthma. **Computer methods and programs in biomedicine**, 128, 2016.

FERRO, A.; BASSO-VANELLI, R.; MELLO, R.; GARCIA-ARAUJO, A. *et al.* Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, lung function, functional capacity and cardiac autonomic function in Parkinson's disease: Randomized controlled clinical trial protocol. **Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy**, 24, n. 3, 2019.

GOCHICOA-RANGEL, L.; VARGAS, M.; ALONSO-GÓMEZ, J.; RODRÍGUEZ-MORENO, L. *et al.* Respiratory impedance in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Pediatric pulmonology**, 51, n. 10, 2016.

GOETZ, C. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 1, n. 1, 2011.

GOETZ, C.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C. *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 19, n. 9, 2004.

GRAHAM, B.; STEENBRUGGEN, I.; MILLER, M.; BARJAKTAREVIC, I. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 200, n. 8, 2019.

GREINER, M.; PFEIFFER, D.; SMITH, R. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. **Preventive veterinary medicine**, 45, n. 1-2, 2000.

HAAS, B.; TREW, M.; CASTLE, P. Effects of respiratory muscle weakness on daily living function, quality of life, activity levels, and exercise capacity in mild to moderate Parkinson's disease. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, 83, n. 8, 2004.

HAYES, M. Parkinson's Disease and Parkinsonism. **The American journal of medicine**, 132, n. 7, 2019.

HEIJKENSKJÖLD RENTZHOG, C.; J ANSON, C.; BERGLUND, L.; BORRES, M. *et al.* Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, 47, n. 12, 2017.

HERER, B.; ARNULF, I.; HOUSSET, B. Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease. **Chest**, 119, n. 2, 2001.

HOEHN, M.; YAHR, M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, 17, n. 5, 1967.

HOVESTADT, A.; BOGAARD, J.; JD, M.; VAN DER MECHE, F. *et al.* Pulmonary function in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 52, n. 3, 1989.

HUANG, C.; LAI, Y.; WU, F.; KUO, N. *et al.* Simultaneously Improved Pulmonary and Cardiovascular Autonomic Function and Short-Term Functional Outcomes in Patients with Parkinson's Disease after Respiratory Muscle Training. **Journal of clinical medicine**, 9, n. 2, 2020.

IZQUIERDO-ALONSO, J.; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F.; CABRERA-VALDIVIA, F.; MANSILLA-LESMES, M. Airway dysfunction in patients with Parkinson's disease. **Lung**, 172, n. 1, 1994.

JANKOVIC, J.; TAN, E. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 91, n. 8, 2020.

KALIA, L.; LANG, A. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, 386, n. 9996, 2015.

KING, G.; BATES, J.; BERGER, K.; CALVERLEY, P. *et al.* Technical standards for respiratory oscillometry. **The European respiratory journal**, 55, n. 2, 2020.

KOCHHANN, R.; VARELA, J. S.; LISBOA, C. S. M.; CHAVES, M. L. F. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. **Dementia & neuropsychologia**, 4, n. 1, 2010.

LIMA, A.; FARIA, A.; LOPES, A.; JANSEN, J. *et al.* Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. **Biomedical engineering online**, 14, 2015.

LORINO, A.; ZERAH, F.; MARIETTE, C.; HARF, A. *et al.* Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. **The European respiratory journal**, 10, n. 1, 1997.

MACLEOD, D.; BIRCH, M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. **Medical & biological engineering & computing**, 39, n. 5, 2001.

MARTINEZ-MARTIN, P.; MACAULAY, D.; JALUNDHWALA, Y.; MU, F. *et al.* The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 34, n. 2, 2019.

MEHANNA, R.; JANKOVIC, J. Respiratory problems in neurologic movement disorders. **Parkinsonism & related disorders**, 16, n. 10, 2010.

MELO, P.; WERNECK, M.; GIANNELLA-NETO, A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. **Jornal de Pneumologia**, 26, p. 194-206, 2021.

MIRANDA, I.; DIAS FARIA, A.; LOPES, A.; JANSEN, J. *et al.* On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. **PloS one**, 8, n. 4, 2013.

MORI, Y.; NISHIKIORI, H.; CHIBA, H.; YAMADA, G. *et al.* Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory physiology & neurobiology**, 275, 2020.

OBENOUR, W.; STEVENS, P.; COHEN, A.; MCCUTCHEN, J. The causes of abnormal pulmonary function in Parkinson's disease. **The American review of respiratory disease**, 105, n. 3, 1972.

OWOLABI, L.; NAGODA, M.; BABASHANI, M. Pulmonary function tests in patients with Parkinson's disease: A case-control study. **Nigerian journal of clinical practice**, 19, n. 1, 2016.

PAL, P.; SATHYAPRABHA, T.; TUHINA, P.; THENNARASU, K. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. **Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society**, 22, n. 3, p. 420-424, 2007.

PARKINSON, J. **An Essay on the Shaking Palsy**. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones, 1817.

PELZER, E.; MELZER, C.; SCHÖNBERGER, A.; HESS, M. *et al.* Axonal degeneration in Parkinson's disease - Basal ganglia circuitry and D2 receptor availability. **NeuroImage. Clinical**, 23, 2019.

PENNINGTON, S.; SNELL, K.; LEE, M.; WALKER, R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, 16, n. 7, 2010.

PEREIRA, C. Espirometria. **J. Bras. Pneumol**, 28, n. 3, p. 1 - 82, 2002.

PINTER, B.; DIEM-ZANGERL, A.; WENNING, G.; SCHERFLER, C. *et al.* Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 30, n. 2, 2015.

POLATLI, M.; AKYOL, A.; CILDAG, O.; BAYÜLKEM, K. Pulmonary function tests in Parkinson's disease. **European journal of neurology**, 8, n. 4, 2001.

PRIDE, N. Forced oscillation techniques for measuring mechanical properties of the respiratory system. **Thorax**, 47, n. 4, 1992.

QUIK, M.; O'LEARY, K.; TANNER, C. Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 23, n. 12, 2008.

QUIK, M.; PEREZ, X.; BORDIA, T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 27, n. 8, 2012.

QUIK, M.; WONNACOTT, S. $\alpha 6\beta 2^*$ and $\alpha 4\beta 2^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors As Drug Targets for Parkinson's Disease. 2011.

REICH, S.; SAVITT, J. Parkinson's Disease. **The Medical clinics of North America**, 103, n. 2, 2019.

RIBEIRO, C.; FARIA, A.; LOPES, A.; DE MELO, P. Forced oscillation technique for early detection of the effects of smoking and COPD: contribution of fractional-order modeling. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, 13, 2018.

RIBEIRO, C.; LOPES, A.; DE MELO, P. Oscillation Mechanics, Integer and Fractional Respiratory Modeling in COPD: Effect of Obstruction Severity. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, 15, 2020.

RIBEIRO, F.; LOPES, A.; MELO, P. Reference values for respiratory impedance measured by the forced oscillation technique in adult men and women. **The clinical respiratory journal**, 12, n. 6, 2018.

RITZ, B.; ASCHERIO, A.; CHECKOWAY, H.; MARDER, K. *et al.* Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. **Archives of neurology**, 64, n. 7, 2007.

SABATÉ, M.; GONZÁLEZ, I.; RUPEREZ, F.; RODRÍGUEZ, M. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, 138, n. 1-2, 1996.

SABATÉ, M.; RODRÍGUEZ, M.; MÉNDEZ, E.; ENRÍQUEZ, E. *et al.* Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction increases disability in Parkinson disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 77, n. 1, 1996.

SAMII, A.; NUTT, J.; RANSOM, B. Parkinson's disease. **Lancet (London, England)**, 363, n. 9423, 2004.

SAMPATH, M.; SRIVASTAVA, A.; GOYAL, V.; JARYAL, A. *et al.* Effect of Disease Severity on Respiratory Impedance in Parkinson's Disease. **Annals of neurosciences**, 27, n. 2, 2020.

SECCOMBE, L.; GIDDINGS, H.; ROGERS, P.; CORBETT, A. *et al.* Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease--further evidence for non-motor dysfunction. **Respiratory physiology & neurobiology**, 179, n. 2-3, 2011.

SHINOTOH, H.; INOUE, O.; HIRAYAMA, K.; AOTSUKA, A. *et al.* Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 56, n. 5, 1993.

SWETS, J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. **Science (New York, N.Y.)**, 240, n. 4857, 1988.

SÁ, P.; LOPES, A.; JANSEN, J.; MELO, P. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, 68, n. 5, 2013.

THACKER, E.; O'REILLY, E.; WEISSKOPF, M.; CHEN, H. *et al.* Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. **Neurology**, 68, n. 10, 2007.

TZELEPIS, G.; MCCOOL, F.; FRIEDMAN, J.; HOPPIN, F. Respiratory muscle dysfunction in Parkinson's disease. **The American review of respiratory disease**, 138, n. 2, 1988.

VEIGA, J.; LOPES, A.; JANSEN, J.; MELO, P. Within-breath analysis of respiratory mechanics in asthmatic patients by forced oscillation. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, 64, n. 7, 2009.

VIEIRA, S. **Introdução à Bioestatística**. Elsevier - Rio de Janeiro, 2008. v. 4ª Edição).

VITACCA, M.; OLIVARES, A.; COMINI, L.; VEZZADINI, G. *et al.* Exercise Intolerance and Oxygen Desaturation in Patients with Parkinson's Disease: Triggers for Respiratory Rehabilitation? **International journal of environmental research and public health**, 18, n. 23, 2021.

WANG, G.; LI, X.; HU, Y.; CHENG, Q. *et al.* Mortality from Parkinson's disease in China: Findings from a five-year follow up study in Shanghai. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, 42, n. 4, 2015.

WANG, Y.; SHAO, W.; GAO, L.; LU, J. *et al.* Abnormal pulmonary function and respiratory muscle strength findings in Chinese patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy--comparison with normal elderly. **PloS one**, 9, n. 12, 2014.

WEINER, P.; INZELBERG, R.; DAVIDOVICH, A.; NISIPEANU, P. *et al.* Respiratory muscle performance and the Perception of dyspnea in Parkinson's disease. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, 29, n. 1, 2002.

WEIR, S.; SAMNALIEV, M.; KUO, T.; TIERNEY, T. *et al.* Short- and long-term cost and utilization of health care resources in Parkinson's disease in the UK. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, 33, n. 6, 2018.

WESSELING, G.; QUAEDVLIEG, F.; WOUTERS, E. Oscillatory mechanics of the respiratory system in neuromuscular disease. **Chest**, 102, n. 6, 1992.

YOON, S.; SHIN, J.; KIM, Y.; CHANG, J. *et al.* The mortality rate of Parkinson's disease and related comorbidities: a nationwide population-based matched cohort study in Korea. **Age and ageing**, 50, n. 4, 2021.

ZHANG, W.; ZHANG, L.; ZHOU, N.; HUANG, E. *et al.* Dysregulation of Respiratory Center Drive (P0.1) and Muscle Strength in Patients With Early Stage Idiopathic Parkinson's Disease. **Frontiers in neurology**, 10, 2019.

ZHANG, Y.; WANG, C.; WANG, Y.; XIAO, Q. *et al.* Mortality from Parkinson's disease in China: Findings from a ten-year follow up study in Shanghai. **Parkinsonism & related disorders**, 55, 2018.

ANEXO A – Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos referentes à Técnica de Oscilações Forçadas em doenças pulmonares



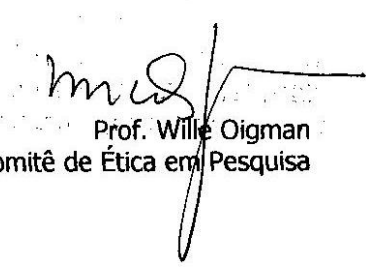
**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rio de Janeiro, 15 de agosto de 2001

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof.: Wille Oigman
Para: Mestranda Ana Maria G. T. Di Mango
Orient. Pedro Lopes de Melo

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (456-CEP/HUPE) " AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA POR OSCILAÇÕES FORÇADAS EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS PULMONARES " dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º 251 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 07 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030
TELEFAX- 587-6675 – EMAIL: cocipe@uerj.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pedro Lopes de Melo (Pesquisador responsável), Bruno Tavares Caldas (Pesquisador),
Fernando Carlos Vetromille Ribeiro (Pesquisador)

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Telefones: (21) 23340705

Nome do voluntário:

Idade: _____ anos

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **“Análise das alterações da mecânica respiratória associadas a evolução na doença de Parkinson”** de responsabilidade do pesquisador Pedro Lopes de Melo.

- O estudo tem por objetivo analisar a mecânica ventilatória e mensurar os fluxos e volumes pulmonares durante a respiração espontânea através da técnica de oscilações forçadas (FOT) e espirometria em indivíduos portadores da doença de Parkinson, para aprofundar o conhecimento sobre as alterações fisiológicas no sistema respiratório de pessoas adultas acometidas pela doença de Parkinson em seus diferentes graus de evolução, mediante a técnica de oscilações forçadas.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO

- No exame de FOT, o voluntário permanecerá sentado, com a cabeça em posição neutra. Aproximadamente após um minuto, para adaptação ao equipamento, o mesmo deverá respirar calmamente através do bocal, com um clip nasal e as mãos sustentando as bochechas, para a realização das medidas. Serão feitas 3 medidas, cada uma com duração de 20 segundos. Posteriormente, será realizada técnica convencional de espirometria para determinação de volumes e fluxos pulmonares. O paciente permanecerá sentado, com um clip nasal. Após período de adaptação, o voluntário irá respirar através de um bocal e realizará a manobra de inspiração máxima seguida de expiração forte e rápida.

RISCOS E EFEITOS COLATERAIS

- Não existem efeitos colaterais ou riscos à saúde associados a este estudo.

BENEFÍCIO DO ESTUDO

- A relevância do estudo está em analisar detalhadamente a mecânica ventilatória dos voluntários com a doença de Parkinson, o que garantirá aos profissionais de saúde novos instrumentos para a avaliação pulmonar e a perda das atividades pulmonares nos pacientes com a doença de Parkinson, que não requerem esforço por parte do paciente e não são invasivos. Os estabelecimentos de valores para esta população de pacientes com a doença de Parkinson através dos testes de função pulmonar tornam sua análise mais fidedigna. Os procedimentos utilizados serão explicados ao participante de forma clara e, somente após a total compreensão, o teste será realizado.

SEGURANÇA DO VOLUNTÁRIO

- A participação neste estudo será voluntária, podendo o participante desistir durante a pesquisa, sem que isso represente qualquer forma de prejuízo. As informações colhidas durante as análises serão confidenciais e em nenhum momento, qualquer informação que possa identificá-lo será divulgada. Como participante do estudo o voluntário terá o direito ao tratamento de qualquer complicação causada pelo procedimento no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Não será fornecida qualquer ajuda de custo ou pagamento pela ação voluntária.

Eu, _____, declaro ter sido informado e ter recebido uma cópia deste documento e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

ANEXO C – Mini Exame do Estado Mental

Mini-Mental State Examination

(Add points for each correct response.)

Orientation

	Score	Points
1. What is the Year?	—	1
Season?	—	1
Date?	—	1
Day?	—	1
Month?	—	1
2. Where are we? State?	—	1
County?	—	1
Town or city?	—	1
Hospital?	—	1
Floor?	—	1

Registration

3. Name three objects, taking one second to say each. Then ask the patient all three after you have said them.
Give one point for each correct answer. — 3
Repeat the answers until patient learns all three.

Attention and calculation

4. Serial sevens. Give one point for each correct answer.
Stop after five answers. — 5
Alternate: Spell WORLD backwards.

Recall

5. Ask for names of three objects learned in Q.3. Give one point for each correct answer. — 3

Language

6. Point to a pencil and a watch. Have the patient name them as you point. — 2
7. Have the patient repeat 'No ifs, ands or buts.' — 1
8. Have the patient follow a three-stage command: 'Take a paper in your right hand. Fold the paper in half. Put the paper on the floor.' — 3
9. Have the patient read and obey the following: 'CLOSE YOUR EYES.' (Write it in large letters.) — 1
10. Have the patient write a sentence of his or her choice. (The sentence should contain a subject and an object, and should make sense. Ignore spelling errors when scoring.) — 1
11. Enlarge the design printed below to 1.5 cm per side, and have the patient copy it. (Give one point if all sides and angles are preserved and if the intersecting sides form a quadrangle.) — 1



= Total 30

ANEXO D – Escala de Hoehn e Yahr Modificada**Modified Hoehn and Yahr scale**

- 1.0: Unilateral involvement only
- 1.5: Unilateral and axial involvement
- 2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
- 2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
- 3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
- 4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
- 5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

ANEXO E - Estimativa do número de voluntários

Titulo	Ano	Revista	Número total de Indivíduos	Número de grupo	Número de indivíduos por grupo (tipo de grupo)
Effect of Disease Severity on Respiratory Impedance in Parkinson's Disease (SAMPATH; SRIVASTAVA; GOYAL; JARYAL <i>et al.</i>, 2020)	2020	Annals of Neurosciences	14	2	7 (Indivíduos com DP H&Y I) ; 7 (Indivíduos com DP H&Y II)
Simultaneously Improved Pulmonary and Cardiovascular Autonomic Function and Short-Term Functional Outcomes in Patients with Parkinson's Disease after Respiratory Muscle Training (HUANG; LAI; WU; KUO <i>et al.</i>, 2020)	2020	Journal of clinical medicine	75	2	37 (Indivíduos com DP - Controles) ; 38 (Indivíduos com DP -Intervenção)
Respiratory muscle strength and lung function in the stages of Parkinson's disease (DOS SANTOS; FRAGA; CORIOLANO; TIBURTINO <i>et al.</i>, 2019)	2019	Jornal Brasileiro de Pneumologia	66	4	17 (Controle - sem DP) ; 17 (Indivíduos com DP H&Y I) ; 19 (Indivíduos com DP H&Y II) ; 13 (Indivíduos com DP H&Y III/IV)
Dysregulation of Respiratory Center Drive (P0.1) and Muscle Strength in Patients With Early Stage Idiopathic Parkinson's Disease (ZHANG; ZHANG; ZHOU; HUANG <i>et al.</i>, 2019)	2019	Frontiers in Neurology	84	2	43 (Controle - sem DP) ; 41 (Indivíduos com DP)
Early occurrence of inspiratory muscle weakness in Parkinson's disease (BAILLE; PEREZ; DEVOS; DEKEN <i>et al.</i>, 2018)	2018	PLOS ONE	77	2	36 (Controle - sem DP) ; 41 (Indivíduos com DP)

Pulmonary function tests in patients with Parkinson's disease: A case-control study (OWOLABI; NAGODA; BABASHANI, 2016)	2016	Nigerian Journal of Clinical Practice	156	2	78 (Controle - sem DP) ; 78 (Indivíduos com DP)
Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease—Further evidence for non-motor dysfunction (SECCOMBE; GIDDINGS; ROGERS; CORBETT <i>et al.</i>, 2011)	2011	Respiratory Physiology & Neurobiology	19	1	19 (Indivíduos com DP)
Pattern of Subclinical Pulmonary Dysfunctions in Parkinson's Disease and the Effect of Levodopa (PAL; SATHYAPRABHA; TUHINA; THENNARASU, 2007)	2007	Movement Disorders	53	2	53 (Controles - sem DP) ; 53 (Indivíduos com DP)
Modification of respiratory function parameters in patients with severe Parkinson's disease (DE PANDIS; STARACE; STEFANELLI; MARRUZZO <i>et al.</i>, 2002)	2002	Neurological Sciences	12	1	12 (Indivíduos com DP)
Respiratory Muscle Performance and the Perception of Dyspnea in Parkinson's Disease (WEINER; INZELBERG; DAVIDOVICH; NISIPEANU <i>et al.</i>, 2002)	2002	Canadian Journal of Neurological Sciences	40	2	20 (Controles - sem DP) ; 20 (Indivíduos com DP)
Effects of Levodopa on Pulmonary Function in Parkinson's Disease (HERER; ARNULF; HOUSSET, 2001)	2001	Chest	21	2	5 (Indivíduos com DP com obstrução de via aérea superior) ; 16 (Indivíduos com DP sem obstrução de via aérea superior)

Pulmonary function tests in Parkinson's disease (POLATLI; AKYOL; CILDAG; BAYÜLKEM, 2001)	2001	European Journal of Neurology	37	3	16 (Controles - sem DP) ; 15 (Indivíduos com DP não tabagista) ; 6 (Indivíduos com DP ex tabagista)
Obstructive and Restrictive Pulmonary Dysfunction Increases Disability in Parkinson Disease (SABATÉ; RODRÍGUEZ; MÉNDEZ; ENRÍQUEZ <i>et al.</i>, 1996)	1996	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	58	1	58 (Indivíduos com DP)
Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease (SABATÉ; GONZÁLEZ; RUPEREZ; RODRÍGUEZ, 1996)	1996	Journal of the Neurological Sciences	64	1	64 (Indivíduos com DP)
Airway Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease (IZQUIERDO-ALONSO; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ; CABRERA-VALDIVIA; MANSILLA-LESMESS, 1994)	1994	Lung	63	1	63 (Indivíduos com DP)
Effects of Treatment on Airway Dynamics and Respiratory Muscle Strength in Parkinson's Disease (DE BRUIN; DE BRUIN; LEES; PRIDE, 1993)	1993	The American Review of Respiratory Disease	10	1	10 (Indivíduos com DP)
Pulmonary function in Parkinson's disease (HOVESTADT; BOGAARD; JD; VAN DER MECHÉ <i>et al.</i>, 1989)	1989	Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry	31	3	12 (Indivíduos com DP H&Y 3) ; 11 (Indivíduos com DP H&Y IV) ; 8 (Indivíduos com DP H&Y V)
Maximal Expiratory and Inspiratory Flow-Volume Curves in Parkinson's Disease (BOGAARD; HOVESTADT; MEERWALDT; VD MECHÉ <i>et al.</i>, 1989)	1989	American Review of Respiratory Disease	31	3	12 (Indivíduos com DP H&Y III) ; 11 (Indivíduos com DP H&Y IV) ; 8 (Indivíduos com H&Y V)

The Causes of Abnormal Pulmonary Function in Parkinson's Disease (OBENOUR; STEVENS; COHEN; MCCUTCHEN, 1972)	1972	American Review of Respiratory Disease	31	2	11 (Indivíduos com DP com padrão de obstrução em curva de fluxo expiratório) ; 20 (Indivíduos com DP sem padrão de obstrução em curva de fluxo expiratório)
Média e Desvio Padrão			49.56 ± 34.9	1.9 ± 0.8	26.8 ± 21.3