



**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.<sup>a</sup> 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 <sub>25-75%</sub>	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 <sub>máx</sub>	Pressão expiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PFE (%)	Percentual do pico de fluxo expiratório
PI <sub>máx</sub>	Pressão inspiratória máxima
r	Coefficiente de correlação
r <sup>2</sup>	Coefficiente de determinação
ReRIC	Resistência central no modelo RIC estendido
R <sub>m</sub>	Resistência média
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
R <sub>peRIC</sub>	Resistência periférica no modelo RIC estendido
R <sub>rs</sub>	Componente real da impedância do sistema respiratório
R <sub>teRIC</sub>	Resistência total no modelo RIC estendido
R <sub>0</sub>	Resistência no intercepto
R <sub>4</sub>	Resistência em 4 hertz
R <sub>4-R20</sub>	Diferença da resistência entre 4 hertz e 20 hertz
R <sub>12</sub>	Resistência em 12 hertz
R <sub>20</sub>	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 <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF <sub>1</sub> (%)	Percentual predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	Percentual predito da razão entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada
X <sub>m</sub>	Reatância média
X <sub>rs</sub>	Componente imaginário da impedância do sistema respiratório
X <sub>4</sub>	Reatância em 4 hertz
Z <sub>rs</sub>	Impedância do sistema respiratório
Z <sub>4</sub>	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 <sup>2</sup>	Quilogramas por metro quadrado
Kg	Quilogramas
m	Metros
®	Registrado
±	Mais ou menos
cm	Centímetros
L	Litros



## SUMÁRIO

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

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	<b>DISCUSSÃO .....</b>	64
4.1	<b>Característica amostral dos grupos estudados .....</b>	64
4.2	<b>Espirometria .....</b>	64
4.3	<b>Manovacuometria .....</b>	66
4.4	<b>Oscilometria respiratória .....</b>	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	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	75
	<b>CONCLUSÕES .....</b>	76
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	77
	<b>ANEXO A - Autorização do Comitê de Ética e Pesquisa para trabalhos referentes à Técnica de Oscilações Forçadas em doenças pulmonares .....</b>	84
	<b>ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	85
	<b>ANEXO C - Mini Exame do Estado Mental .....</b>	87
	<b>ANEXO D - Escala de Hoehn e Yahr modificada .....</b>	88
	<b>ANEXO E - Estimativa do número de voluntários .....</b>	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 (PI<sub>max</sub>) e pressão expiratória máxima (PE<sub>max</sub>) 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.



## 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.

HEIKENSKJÖLD 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 MECHÉ, 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.