



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Gustavo Lopes Rodrigues

**Variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento em
pacientes com doença de Parkinson**

Brasília, DF

2023

Gustavo Lopes Rodrigues

Variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento em pacientes com doença de Parkinson

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito total à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna.

Brasília, DF

2023

Gustavo Lopes Rodrigues

Variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento em pacientes com doença de Parkinson

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito total à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna (Presidente)

Doutor em Educação Física
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira (Examinador)

Doutor em Neurologia / Neurociências
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Jeann L. Sabino-Carvalho (Examinador externo)

Doutor em Educação Física
Emory University - EUA

Prof. Dr. André Luiz da Silva Teixeira (Suplente)

Doutor em Educação Física

University of Guelph - Canadá

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me permitido as condições necessárias para a conclusão deste trabalho. Tudo vem dEle, exceto o pecado, por isso, se eu cheguei até aqui, foi porque assim Ele quis.

À minha mãe, que sempre foi meu apoio e fortaleza, nunca me desestimulou, independentemente daquilo que eu decidia fazer da minha vida. Conheci poucas pessoas nessa terra com um coração tão bom e puro, e sou muito feliz por ter essa mulher como minha mãe.

Ao restante da minha família como um todo, mas especialmente aos meus irmãos Cleuton e Júnior, que foram meus exemplos mais próximos de como ser um homem, e que, apesar de seus defeitos, sempre me guiaram pelo caminho correto.

Aos meus grandes amigos Alex Santiago, Bruno Mesquita, Maico Barcelos, Matheus Santiago, Paulo Schwingel e Paulo Souza, pelas conversas, conselhos e apoio.

Aos professores Bernardo Petriz e Filipe Moura, que além de terem sido excelentes enquanto profissionais, se tornaram grandes amigos e tenho muita gratidão por tudo que fizeram por mim.

À Sandra Petriz e André Assis, por confiarem no meu trabalho em início de carreira e me permitirem cuidar da saúde deles.

À Nathália de Podestà, por me ensinar coisas que literalmente mudaram a minha visão do mundo, da igreja e de Deus. Você contribuiu para a salvação da minha alma, tenho imensa gratidão por tudo que fez por mim.

Ao meu amigo Iago Villar, que após eu passar por um momento complicado financeiramente, me emprestou sua moto de bom grado e assim eu pude cumprir todas as minhas obrigações do dia a dia durante esse período do mestrado. Sem a sua ajuda, tudo isso teria sido muito mais difícil.

Ao meu querido orientador, Dr. Lauro Casqueiro Vianna, que para mim é uma referência profissional e pessoal. Obrigado, meu querido professor, a experiência de estar em sua presença foi extremamente enriquecedora. Quando criança, um dia sonhei em ser cientista, porém sem a noção clara de como seria um de verdade. Hoje, quando escuto essa palavra, sua imagem imediatamente me vem à cabeça. Você é a personificação do que é ser um cientista.

E, por fim, aos meus amigos do laboratório NeuroVASQ (Adamor, Rosa, Marcela, Jean, Edmar e Atos), bem como a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui.

Eu jamais teria chegado onde cheguei sozinho, e como uma vez disse Isaac Newton: “Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por sintomas motores e não motores, dentre eles, a disfunção autonômica que pode apresentar-se de 5 a 20 anos antes dos sintomas motores. No sistema cardiovascular, a disfunção autonômica pode resultar em anormalidades da pressão arterial (PA), como alterações na sua variabilidade. Considerando que a variabilidade da PA (VPA) de repouso batimento-a-batimento é um importante preditor de risco cardiovascular e dano a órgãos-alvo, o objetivo do estudo foi avaliar a VPA de pacientes com DP. Nossa hipótese é de que os pacientes com DP apresentam maior variabilidade da PA batimento-a-batimento assim como visto anteriormente na literatura. Para isso, frequência cardíaca (eletrocardiograma), e PA (fotoplestimografia digital) batimento-a-batimento foi medida continuamente em 18 voluntários com DP (grupo parkinson, GP), 16 controles pareados por idade (grupo idoso, I) e 18 jovens (grupo jovem, J). As métricas de variabilidade analisadas foram o Desvio Padrão (SD) e o coeficiente de variação (CV%), calculados a partir das variáveis biológicas coletadas em um período de repouso de no mínimo 5 minutos. O volume sistólico foi estimado a partir da forma de onda da PA (ModelFlow) permitindo o cálculo do débito cardíaco (DC) e da resistência periférica total (RVPT). O GP apresentou menor VPA através do desvio padrão na PA sistólica (5.6 ± 1.8 vs. 7.5 ± 2.5 mmHg, $P = 0.017$), PA diastólica (2.5 ± 0.7 vs. 3.7 ± 0.9 mmHg, $P < 0.001$) e PA média (3.3 ± 0.8 vs. 4.6 ± 1.3 mmHg, $P = 0.001$), bem como na RVPT (1.2 ± 0.9 vs. 2.5 ± 1.6 mmHg/L/min, $P = 0.001$), mas não no DC (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 L/mmHg, $P = 0.409$), quando comparado ao grupo I. A variabilidade da PAD e PAM através do SD foi significativamente menor no GP quando comparado ao grupo J (2.5 ± 0.7 vs 3.4 ± 0.8 , $P=0,003$; 3.3 ± 0.8 vs 4.2 ± 1.1 $P=0,017$). Resultados similares foram encontrados usando CV%. Em conjunto, os achados sugerem que a DP causa diminuição da VPA através de mecanismos associados a RVPT, mas não ao DC.

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo, resistência vascular periférica, débito cardíaco.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by motor and non-motor symptoms, including autonomic dysfunction, which may appear 5 to 20 years before the motor symptoms. In the cardiovascular system, autonomic dysfunction can result in blood pressure (BP) abnormalities, such as changes in its variability. Considering that resting BP variability (BPV) beat-to-beat is an important predictor of cardiovascular risk and target organ damage, the aim of the study was to evaluate the BPV of patients with PD. Our hypothesis is that PD patients have greater beat-to-beat BPV, as previously seen in the literature. For this, heart rate (electrocardiogram), and BP (digital photoplethysmography) beat-to-beat was continuously measured in 18 volunteers with PD (parkinson group, GP), 16 age-matched controls (elderly group, I) and 18 young people (young group, J). The analyzed variability metrics were the Standard Deviation (SD) and the coefficient of variation (CV%), calculated from the biological variables collected in a rest period of at least 5 minutes. The systolic volume was estimated from the BP waveform (ModelFlow) allowing the calculation of cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPVR). GP had lower BPV across standard deviation in systolic BP (5.6 ± 1.8 vs. 7.5 ± 2.5 mmHg, $P = 0.017$), diastolic BP (2.5 ± 0.7 vs. 3.7 ± 0.9 mmHg, $P < 0.001$) and mean BP (3.3 ± 0.8 vs. 4.6 ± 1.3 mmHg, $P = 0.001$), as well as in TPVR (1.2 ± 0.9 vs. 2.5 ± 1.6 mmHg/L/min, $P = 0.001$), but not in CO (0.4 ± 0.1 vs. 0.3 ± 0.1 L/mmHg, $P = 0.409$), when compared to group I. DBP and MAP variability through SD was significantly lower in GP when compared to group J (2.5 ± 0.7 vs 3.4 ± 0.8 , $P=0.003$; 3.3 ± 0.8 vs 4.2 ± 1.1 $P=0.017$). Similar results were found using CV%. Taken together, the findings suggest that PD causes a decrease in BPV through mechanisms associated with TPVR, but not with CO.

Keywords: Autonomic nervous system, peripheral vascular resistance, cardiac output.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Variabilidade da pressão arterial.....	18
Figura 2 – Barorreflexo arterial.....	20
Figura 3 – Arcos do barorreflexo.....	21
Figura 4 – Protocolo.....	23
Figura 5 – Medidas.....	24
Figura 6 - Variabilidade da PA (SD).....	26
Figura 7 - Variabilidade do DC e RVPT (SD).....	27
Figura 8 - Variabilidade da PA (CV%)	27
Figura 9 - Variabilidade do DC e RVPT (CV%)	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica basal dos participantes.....	25
Tabela 2 – Medidas absolutas e de variabilidade da PAS, PAD, PAM, DC e RVPT.	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CL – Corpos de lewy

DC – Débito cardíaco

DP – Doença de Parkinson

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

RVPT – Resistência vascular periférica total

SD – Desvio padrão

SNAP – sistema nervoso autônomo parassimpático

SNAS – Sistema nervoso autônomo simpático

SNMs – Sintomas não motores

SNpc - substância nigra parte compacta

VPA – Variabilidade da pressão arterial

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVO	14
3.	HIPÓTESE	14
4.	REVISÃO DA LITERATURA	14
4.1.	DOENÇA DE PARKINSON	15
4.2.	DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA DOENÇA DE PAKINSON	17
4.3.	VARIABILIDADE DA PA NA DOENÇA DE PARKINSON	18
4.4.	CONTROLE NEURAL DA CIRCULAÇÃO	19
5.	MATERIAIS E MÉTODOS	21
5.1.	APROVAÇÃO ÉTICA	22
5.2.	PARTICIPANTES	22
5.3.	PROTOCOLO	22
5.4.	MEDIDAS	23
5.5.	MEDIDAS DE VARIABILIDADE	24
5.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
6.	RESULTADOS	24
7.	DISCUSSÃO	28
8.	CONCLUSÃO	31
9.	REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças neurológicas são a principal fonte de incapacidade em todo o mundo e a doença de Parkinson (DP) é a que mais cresce dentre todas elas. No período entre 1990 e 2015, o número de indivíduos com DP em todo o mundo mais que dobrou, ultrapassando o número de seis milhões de portadores da doença (RAY DORSEY et al., 2018). Com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, o número de indivíduos com DP tende a aumentar, assim como a duração da patologia e, em indivíduos do sexo masculino, a mesma tende a ser até 1,4 vezes mais frequente (RAY DORSEY et al., 2018b). A DP é uma doença neurodegenerativa, progressiva e complexa, geralmente associada a sintomas motores como tremor de repouso assimétrico lentamente progressivo, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, bem como sintomas não motores, que incluem disfunção no olfato, disfunção cognitiva, distúrbios de sono e disfunção autonômica (SABINO-CARVALHO et al., 2019; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017).

A Disfunção autonômica é comum na doença de Parkinson, com prevalência de 14 a 84% (ZHOU et al., 2021a), acreditava-se que a mesma ocorreria apenas na fase tardia da doença, porém, recentemente alguns estudos demonstraram que ela pode surgir em fases iniciais, inclusive antes do desenvolvimento de sintomas motores (ARICI DUZ; HELVACI YILMAZ, 2020), com algumas pesquisas sugerindo que pode ocorrer entre 5 a 20 anos antes do início dos sintomas motores característicos da DP (ZHOU et al., 2021b). Alguns de seus sintomas podem incluir constipação, incontinência urinária, hipotensão ortostática, transpiração anormal, fotofobia, mas não se limitam a esses (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). Desta forma a disfunção autonômica pode ser considerada um importante fator que afeta a vida cotidiana e a qualidade de vida relacionada à saúde dos seus portadores (MEROLA et al., 2017). Apesar de já existir um considerável conhecimento dos sintomas da DP, a patogênese exata da mesma ainda não foi completamente elucidada. Alguns estudos demonstraram que a agregação de α -sinucleína e a perda de neurônios no sistema nervoso autônomo, incluindo no núcleo motor dorsal do nervo vago e no gânglio simpático, podem fornecer uma explicação patológica para a DP (CHEN; LI; LIU, 2020).

A disfunção autonômica pode se manifestar de diversas maneiras e uma das manifestações mais comuns é a disfunção autonômica cardíaca (ASAHINA et al.,

2013). Essa forma é frequentemente marcada por hipotensão ortostática, hipertensão na posição supina, mudanças no ritmo circadiano da pressão arterial e hipotensão pós-prandial (SHEN et al., 2022). Considerando que a degeneração dos nervos cardíacos simpáticos ocorrem nos indivíduos com DP (ASAHINA et al., 2013), acredita-se que seus portadores podem apresentar uma variabilidade anormal da pressão arterial. (KANEGUSUKU et al., 2017) avaliaram a variabilidade da pressão arterial ambulatorial de 24h em pacientes com DP e demonstraram que esses pacientes apresentavam maior variabilidade da PA do que o grupo controle. Tal dado possui importante valor prognóstico, pois uma maior variabilidade da PA está associada com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SHEN et al., 2022).

A avaliação da variabilidade da pressão arterial (VPA) através da pressão arterial ambulatorial de 24h sofre influência da duração do período diurno e noturno em seus resultados e uma alternativa para retirar a influência desses períodos na VPA seria a avaliação através da mensuração da PA batimento-a-batimento, que já foi apresentada na literatura como uma alternativa com maior valor prognóstico (WEBB et al., 2018).

Desta forma, a presente dissertação teve como objetivo avaliar a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em indivíduos com doença de Parkinson, com a finalidade de testar a hipótese de que a VPA dos pacientes com DP ainda seria maior do que o grupo controle, mesmo com a retirada da influência dos períodos diurno e noturno.

2. OBJETIVO

Analisar a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em pacientes com DP.

3. HIPÓTESE

Os indivíduos com DP apresentarão maior VPA quando comparados ao grupo controle.

4. REVISÃO DA LITERATURA

A presente dissertação discorre sobre o comportamento da VPA em indivíduos portadores de doença de Parkinson, a partir das medidas de Pressão arterial sistólica

(PAS), Pressão arterial diastólica (PAD), Pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica total (RVPT). Desta feita, será realizada uma revisão sobre a DP e as suas possíveis relações com a VPA.

4.1 DOENÇA DE PARKINSON

Em 1817, o “Essay on the Shaking Palsy” foi publicado pelo Dr. James Parkinson. Esta publicação era constituída de 5 capítulos e 66 páginas onde o autor considerava o background da condição que ele estava escrevendo, seus sintomas e sinais, observação de alguns sujeitos, diagnósticos diferenciais, etiologia e tratamentos contemporâneos. Este foi um dos primeiros relatos detalhados sobre a doença de Parkinson. O ensaio foi reconhecido pela comunidade médica da época, inclusive, recebendo elogios que admiravam “a modéstia característica e a acuidade de sua observação” (OBESO et al., 2017). Entretanto, antes disso, existem evidências que indicam que a DP já havia sido observada no continente asiático há pelo menos 600 anos antes dos registros feitos pelo Dr. James Parkinson (ZHANG; DONG; ROMÁN, 2006). Ademais, constata-se vestígios históricos, datados de aproximadamente 1000 a.C., que atestam a existência de um quadro clínico semelhante na Índia, cujas descrições, sob a nomenclatura de “kambatava”, mencionam tremores, rigidez e sintomas depressivos. É notável salientar que, à época, o tratamento proposto para essa condição consistia na administração oral de sementes da planta *Mucuna pruriens*, que contém levodopa (MANYAM, 1990).

O Dr. James Parkinson era um observador excelente e muitas das suas considerações da época perduram até os dias atuais. Entretanto, certas coisas passaram despercebidas e alguns relatos não eram de todo corretos, como por exemplo, em consonância com o termo “palsy”, ele considerava os pacientes fracos, ainda que reconhecesse que o comprometimento “não dependia de fraqueza geral, mas apenas da interrupção do fluxo de influência nervosa para as partes afetadas” (OBESO et al., 2017).

A DP é o distúrbio de movimento neurodegenerativo mais comum. Seus principais sintomas motores incluem: tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, e além de outros sintomas motores, apresenta também sintomas não motores (SNMs) como disfunção no olfato, disfunção cognitiva, distúrbios de sono e disfunção autonômica (SABINO-CARVALHO et al., 2019).

Em países industrializados, a estimativa de prevalência da DP é de 0.3% na população geral, 1,0% em pessoas idosas com mais de 60 anos e 3,0% em pessoas com mais de 80 anos, as taxas de incidências da doença são estimadas na faixa entre 8 a 18 pessoas a cada 100.000 pessoas por ano, sendo a idade o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da patologia (LEE; GILBERT, 2016). Sexo masculino apresenta ser um fator de risco moderado. Alguns fatores de risco ambientais também foram associados a doença de Parkinson, incluindo certos tipos de pesticidas. Ademais, a exposição a concentrações nocivas de manganês, tricloroetileno, monóxido de carbono e outros agentes pode, em algumas circunstâncias, ocasionar um tipo de parkinsonismo, o qual apresenta atributos clínicos e patológicos distintos quando comparado à DP. Por outro lado, existe uma relação inversa entre o risco de DP e tabagismo (BRECKENRIDGE et al., 2016).

A herança genética constitui um elemento de risco para o desenvolvimento da DP, tendo em vista que o risco relativo em indivíduos com histórico familiar de primeiro grau é cerca de duas a três vezes maior em comparação com indivíduos sem tal histórico (WOOD, 1998).

Suas principais características patofisiológicas são a perda de neurônios dopaminérgicos com subsequente despigmentação da substância nigra parte compacta (SNpc) e a presença de “Corpos de Lewy” (CL) (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020). Os CL são inclusões intraneuronais, arredondadas que são compostas por mais de 90 proteínas e seus integrantes principais são a α -sinucleína e ubiquitina (TELLER, 1946). No momento do diagnóstico, os pacientes já perderam 80% dos neurônios dopaminérgicos da SNpc (FEARNLEY; LEES, 1991). Os núcleos presentes nos gânglios da base, os quais se localizam no encéfalo, desempenham um papel crucial na expressão de padrões de movimento, sobretudo em relação aos movimentos automáticos. Em caso de lesões que afetem os gânglios da base, é comum ocorrerem dificuldades no início dos movimentos voluntários (acinesia), bem como dificuldades no controle do movimento contínuo, rigidez muscular e o desenvolvimento de movimentos involuntários, como tremores.

A DP não é um simples distúrbio de movimento, sendo uma condição que apresenta diversos sintomas não motores, como problemas cognitivos, distúrbios de sono, depressão e hiposmia (problemas no olfato), e impactando negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente (SABINO-CARVALHO et al., 2019). Tanto o sistema nervoso central, quanto o sistema nervoso periférico estão

envolvidos na reconhecida insuficiência autonômica que acompanha a DP. Embora as principais características da DP sejam identificadas como a perda de neurônios dopaminérgicos e a presença de corpos de Lewy na substância negra, é importante ressaltar que a perda de células neuronais e a presença de corpos de Lewy também são observadas em outras regiões anatômicas, tais como os centros autonômicos do tronco cerebral e lesões pós-ganglionares (DEWEY, 2004). Desta forma, entender a relação entre a DP e seus sintomas de DA possui extrema valia no contexto desse estudo.

4.2 DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA DOENÇA DE PARKINSON

A manifestação de disfunção autonômica em pacientes com DP excede 50% (GAENSLEN et al., 2011). O intervalo temporal compreendido entre o início do processo de neurodegeneração e a manifestação dos principais sinais motores é designado como a fase pré-motora ou prodrômica da Doença de Parkinson, e sua duração tem sido estimada em um período que abrange desde anos até décadas, precedendo a manifestação dos sintomas motores clássicos da doença (GAENSLEN et al., 2011). Os sintomas da disfunção autonômica na DP incluem constipação, incontinência urinária, hipotensão ortostática, transpiração anormal, fotofobia, bem como disfunção autonômica cardiovascular.

Na DP, tanto o sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) quanto o sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP) são afetados. (SHIBATA et al., 2009) demonstraram que em estágios iniciais da DP, disfunção cardiovagal ocorre concomitantemente a denervação simpática cardíaca, contudo possivelmente esta última não ocorre completamente e as fibras restantes são capazes de manter o controle simpático. Tais alterações na regulação autonômica cardiovascular resultantes da DP, podem levar a hipotensão ortostática, hipertensão em posição supina (deitado), dentre outras anormalidades de pressão arterial.

Como a degeneração simpática cardíaca ocorre no começo do estágio inicial da DP, anormalidades da PA podem aparecer também no período inicial da doença (ASAHINA et al., 2013). Portanto, detectar anormalidades na pressão arterial pode ser útil no diagnóstico da DP na fase pré-motora ou prodrômica. Essas anormalidades da PA têm sido associadas a uma diminuição na perfusão cerebral, com sintomas característicos que incluem tontura, visão turva, queda e síncope. Adicionalmente, o risco de eventos cardiovasculares pode ser aumentado por anormalidades da PA

sustentadas a longo prazo. Portanto, a detecção desses eventos é importante para prevenir o desenvolvimento de sintomas graves e reduzir o risco de eventos cardiovasculares (SHEN et al., 2022), em especial, uma das formas de avaliar essas anormalidades e que possui importante valor prognóstico é a VPA.

4.3 VARIABILIDADE DA PA E DOENÇA DE PARKINSON

As flutuações diárias na PA são necessárias para adequada perfusão sanguínea nos órgãos vitais. Essas flutuações são resultado de interações complexas entre o ambiente externo, fatores comportamentais e mecanismos cardiovasculares regulatórios intrínsecos. (PARATI et al., 2013). A magnitude e o padrão dessas flutuações, cunha o termo conhecido como variabilidade da pressão arterial VPA. Essas variações podem ser vistas no curtíssimo prazo (batimento-a-batimento), curto prazo (período de 24h), médio prazo (dia a dia) ou longo prazo (visita a visita)(PARATI et al., 2013).

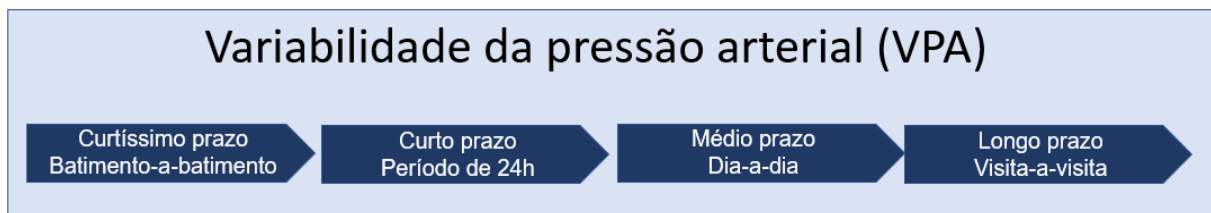


Figura 1 – Variabilidade da pressão arterial. Representação esquemática das formas de avaliação da PA. Reproduzido do próprio autor.

Diversos estudos avaliaram especificamente a PA em pacientes portadores de DP (SERNARD et al., 1992; PLASCHKE et al., 1998), contudo apenas um comparou a VPA entre pacientes com e sem DP e não reportaram diferenças significativas. Ao observar a VPA entre indivíduos portadores de DP com e sem hipotensão ortostática (HO), foi visto que os pacientes com HO apresentavam maior VPA diurna, adicionalmente, a VPA nesses indivíduos também era maior do que aquela apresentada pelos pacientes com DP sem HO (SERNARD et al., 1992). Outros estudos avaliaram a VPA ambulatorial de 24h numa amostra composta apenas de pacientes com doença de Parkinson, e não encontraram diferenças significativas com relação a VPA entre os grupos (SCHMIDT et al., 2009).

A maioria dos estudos reportados utilizaram os índices clássicos: Desvio Padrão (SD) e Coeficiente de Variação (CV%) para avaliar a VPA. Porém, a pertinência do uso desse tipo de índice foi alvo de questionamento em pacientes com desregulação do ritmo circadiano, em especial naqueles diagnosticados com DP, que apresentam queda acentuada da pressão arterial noturna. Por este motivo, (KANEGUSUKU et al., 2017) avaliaram a VPA ambulatorial de 24h em pacientes com DP utilizando não somente os índices clássicos, mas também os novos índices: desvio-padrão diurno-noturno (SD_{dn}) e a variabilidade real média (VRM), demonstrando que esses indivíduos apresentavam uma maior VPA considerando esses novos índices, vale notar que o estudo não estratificou os pacientes com DP em relação a presença ou não de HO.

Embora a medida de pressão arterial ambulatorial de 24h seja uma ferramenta útil para avaliar as alterações de PA, como a VPA, para fins de predição de risco cardiovascular e AVC através da mesma, a aferição da pressão arterial batimento a batimento mostra possuir maior valor prognóstico (WEBB et al., 2018). A compreensão da VPA de repouso batimento-a-batimento em indivíduos com DP pode ter implicações importantes para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para a doença.

4.4 CONTROLE NEURAL DA CIRCULAÇÃO

Sob condições fisiológicas, as variações da PA são importantes para manter o equilíbrio do sistema e garantir o fluxo e perfusão sanguínea adequada aos órgãos em resposta às demandas metabólicas e fisiológicas, ou a mudanças nas condições ambientais, como em desafios ortostáticos do dia a dia, exposição a hipóxia hipobárica de alta altitude ou mudanças de temperatura relacionadas ao clima.

Um importante mecanismo modulador da PA é o barorreflexo arterial (FADEL et al., 2008). Esse reflexo representa um mecanismo de feedback negativo que é constituído por terminações nervosas livres e desencapsuladas, que são sensíveis ao estiramento e localizadas na bifurcação do seio carotídeo e no arco aórtico. A mecanossensação é mediada por diversos canais iônicos excitatórios, que incluem os canais PIEZO1 e PIEZO2 (ZENG et al., 2018), os canais iônicos sensores de ácido e os canais de receptores de potencial transitório (LIN; COREY, 2005). Esses canais iônicos ativados mecanicamente transmitem informações sensoriais relacionadas à alteração da pressão arterial ao tronco cerebral (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). A

diminuição da função barorreflexa, que pode ser avaliada pela sensibilidade do barorreflexo, tem sido associada a resultados ruins e mortalidade em diversas doenças (SABINO-CARVALHO et al., 2021). Alterações na PA causam uma deformação mecânica nos barorreceptores, induzindo a disparos neuronais aferentes. Um ramo do nervo glossofaríngeo, o nervo de Hering, carrega impulsos dos barorreceptores carotídeos, enquanto que pequenos ramos vagais carregam impulsos dos barorreceptores aórticos. Esses sinais são levados até o centro de controle cardiovascular no tronco encefálico, especificamente no núcleo do trato solitário da medula oblongata. Quando a PA aumenta (em repouso), os barorreceptores são distendidos e essa deformação aumenta o drive eferente parassimpático e diminui a atividade nervosa simpática. Por outro lado, quando a PA diminui, há uma diminuição no disparo das fibras aferentes dos barorreceptores, resultando em uma diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática. Em ambos os casos, os ajustes neurais afetarão o coração e os vasos sanguíneos de maneira apropriada para trazer a PA aos níveis de repouso normais (FADEL, 2008).

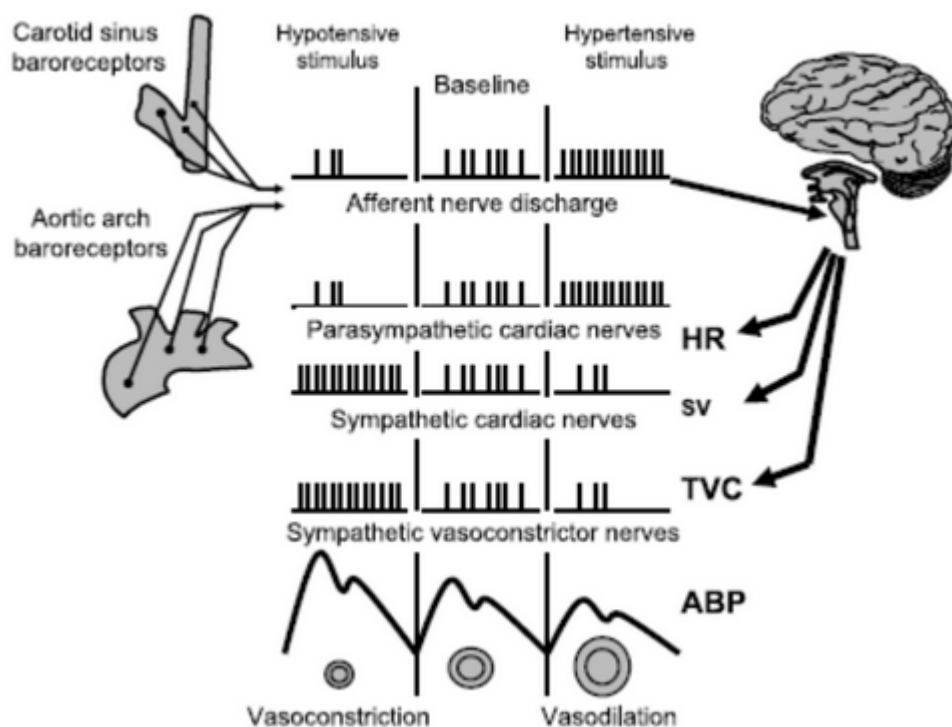


Figura 2 – Barorreflexo arterial. Representação esquemática das respostas do barorreflexo arterial e estímulos hipotensivo ou hipertensivo. Reproduzido de (FADEL, 2008).

O sistema barorreflexo pode ser dividido em dois arcos principais: o arco neural e o arco periférico. O arco neural diz respeito a relação entre o drive simpático e parassimpático das vias barorreceptoras aferentes e eferentes, enquanto as alterações na atividade nervosa simpática eferente afetam a PA através do arco periférico (OGOHO et al., 2009). Em condições fisiológicas de homeostase, as alterações na PA afetam o sistema nervoso autônomo através do arco neural. Esse arco refere-se à relação entre os aferentes barorreceptores e descargas simpáticas e parassimpáticas eferentes, enquanto que as alterações na atividade simpática eferente afetam a PA via arco periférico. Desta forma, o arco periférico descreve a relação entre o sistema nervoso autônomo e a PA (ou seja, transdução vascular simpática).

Embora a falha do barorreflexo em pacientes com DP possa estar relacionada a mecanismos centrais, conforme observado em alguns modelos animais e estudos pós-morte em humanos, acredita-se que a disfunção do barorreflexo em pacientes com DP possa ser influenciada por outros fatores, além da parte central do arco reflexo. É importante destacar que o arco barorreflexo é composto por receptores, fibras aferentes, integração em nível central, fibras eferentes e órgãos efetores, de modo que uma interrupção em qualquer parte dos dois arcos afetar a função barorreflexa e modificar a modulação da pressão arterial, resultado em anormalidades no comportamento da mesma.

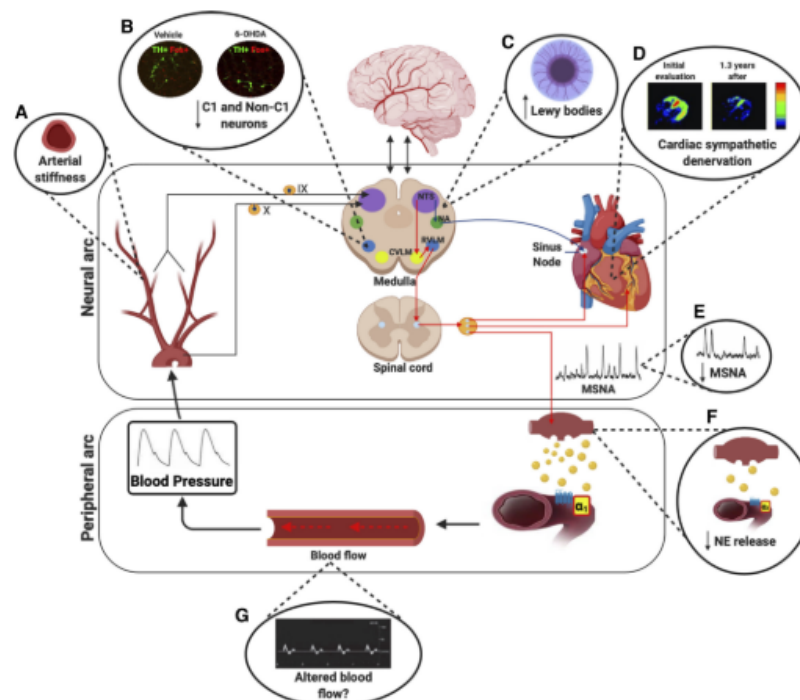


Figura 3 – Arcos do barorreflexo. Representação esquemática do arco neural e do arco periférico do sistema barorreflexo. A função barorreflexa é afetada pelos mecanismos potencialmente alterados, apresentados nos círculos. **A:** presença de rigidez arterial. **B:** número reduzido de neurônios C1 e ativação de neurônios não C1 na RVLM em modelo animal de DP. **C:** presença de agregação de α -sinucleína no bulbo. **D:** progressão da perda de radioatividade miocárdica derivada de 6-[18F] fluorodopamina a partir da avaliação inicial em um paciente com DP. **E:** resposta atenuada da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). **F:** menor liberação de norepinefrina (NE) na fenda sináptica. **G:** possível resposta alterada do fluxo sanguíneo devido a uma cascata de disfunções. Reproduzido de (SABINO-CARVALHO et al., 2021).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os procedimentos realizados foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE: 56986616.0.0000.5103) de acordo com a Declaração de Helsinque, exceto para registo em um banco de dados. Todos os participantes participaram do estudo de forma voluntária, não recebendo qualquer incentivo financeiro. Os sujeitos foram informados que poderiam desistir a qualquer momento e cada participante leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido específico antes da participação.

5.2 PARTICIPANTES

Foram avaliados 18 pacientes com doença de Parkinson (56 ± 10 anos; Hoehn e Yahr score: 2 ± 1) 16 controles pareados por idade (57 ± 11 anos) e 18 jovens (23 ± 4 anos). Os dados foram analisados de forma retrospectiva a partir de estudos anteriores que testaram diferentes hipóteses (SABINO-CARVALHO et al., 2018, 2019, 2020). Todos os participantes eram normotensos, não obesos, recreacionalmente ativos, não fumantes, não diabéticos e não tomavam nenhum medicamento prescrito ou não prescrito. As mulheres foram testadas na fase folicular ou fase de baixo hormônio do seu ciclo menstrual. Os medicamentos antiparkinsonianos não foram descontinuados ao longo do estudo e as avaliações foram realizadas quarenta minutos após a ingestão da medicação (ou seja, fase ON da droga).

5.3 PROTOCOLO

As medidas analisadas foram coletadas a partir de um período baseline com duração mínima de 5 minutos (TEIXEIRA et al., 2022). Antes das visitas do estudo, os sujeitos foram orientados a se abster de bebidas com cafeína por no mínimo 12h e atividade física extenuante e bebidas alcoólicas por no mínimo 24h. Os sujeitos estavam 2 horas pós-prandial na chegada ao laboratório e os procedimentos foram realizados em uma temperatura ambiente de 24° C.

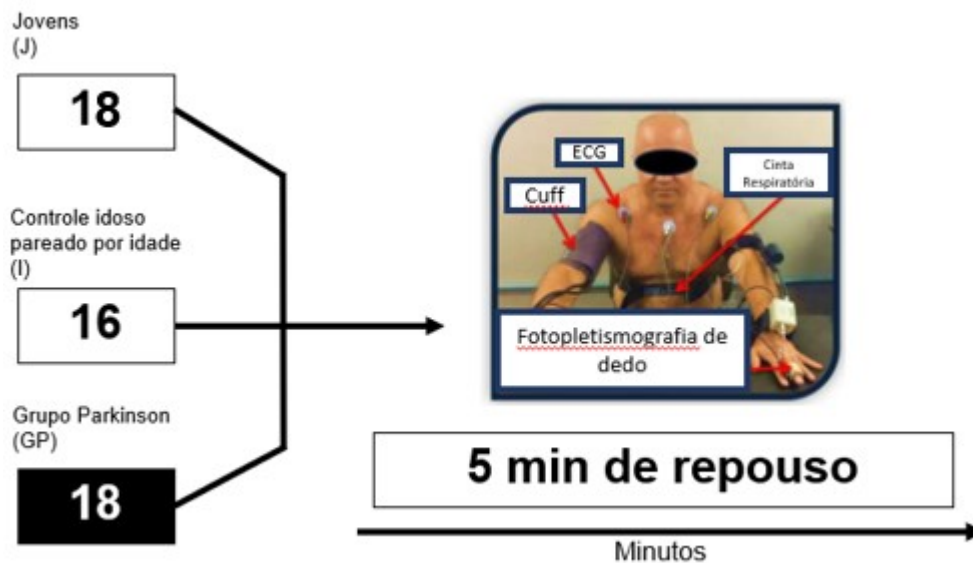


Figura 4 - Protocolo. Setup para avaliação das variáveis biológicas a serem observadas no período de repouso.

5.4 MEDIDAS

A frequência cardíaca foi medida a partir de um eletrocardiograma de derivação única (CardioMatic, MSC-6111, Nova York ou PowerLab 4/25T e software LabChart pro 8; AD Instruments, Austrália). A pressão arterial batimento a batimento foi medida por fotoplestígrafia digital (Human NIBP Controller, AD instruments, NSW, Austrália). As medidas discretas de pressão arterial braquial foram obtidas por meio de um esfigmomanômetro digital automatizado (DX2022, Dixtal, Brasil), para valores absolutos de pressão arterial e para confirmar a precisão da medida digital.

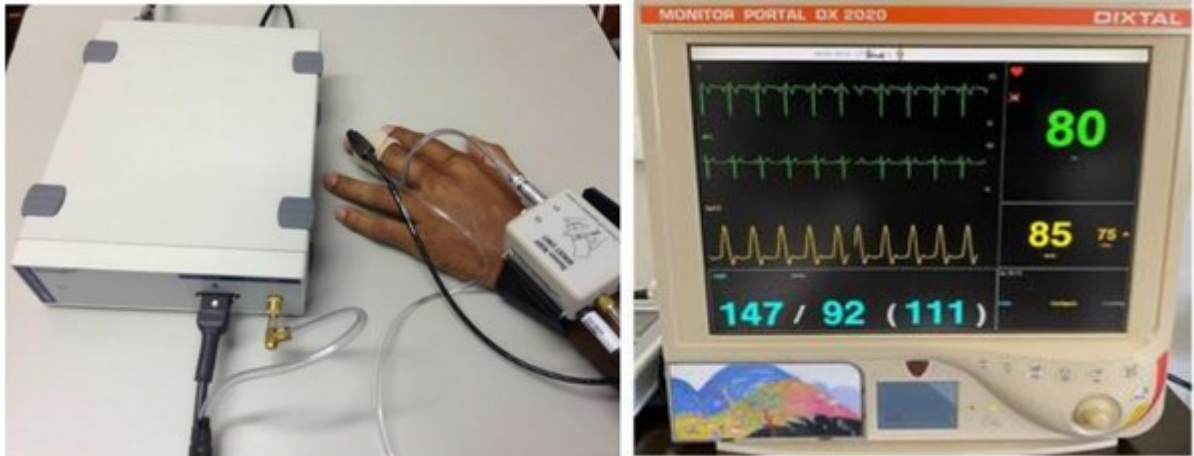


Figura 5 - Medidas. Aparelho de fotoplestígrafia de infravermelho próximo e esfigmomanômetro digital automatizado.

5.5 MEDIDAS DE VARIABILIDADE

As medidas de variabilidade foram definidas a partir da coleta das variáveis biológicas de repouso batimento-a-batimento extraídas através do software LabChart 8. Uma gravação de cada paciente, com no mínimo 5 minutos de duração foi retirada do LabChart 8 e adicionada a uma planilha do Excel, onde foram calculados os índices de variabilidade analisados, sendo eles: o Desvio padrão (DP), o Coeficiente de variação (C%) [$DP/Média \times 100$]. Esses parâmetros foram quantificados para PAS, PAD, PAM, DC E RVPT.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A homogeneidade dos dados foi testada utilizando o Teste de Levene e a normalidade dos dados foi testada através do teste de Kolmogorov-smirnov.

Para identificar se havia diferença entre os grupos, foi realizado o ANOVA-One way, seguido do post-hoc de Fisher para detectar onde se encontravam essas diferenças.

A significância estatística foi estabelecida como $P < 0,05$ e os valores são apresentados como médias \pm desvio padrão. As análises foram realizadas usando o SPSS (versão 22: Chicago, IL) para Windows.

6. RESULTADOS

As características dos participantes são apresentadas na **Tabela 1**. Homens e mulheres foram pareados por idade em relação ao grupo Parkinson no grupo idoso (I). Os grupos eram homogêneos no que diz respeito a altura, peso e IMC.

Tabela 1 - Característica basal dos participantes. Valores expressos em média \pm SD. Os dados foram analisados usando ANOVA One-way. J, controle jovem; I, controle idoso; GP, grupo Parkinson.

	J (n = 18)	I (n = 16)	GP (n = 18)	P
Idade, anos	23 \pm 4	57 \pm 11	56 \pm 10	< 0.001
Peso, kg	76 \pm 10	77 \pm 11	76 \pm 12	0.976
Altura, cm	178 \pm 4	175 \pm 8	171 \pm 9	0.077
Hoehn e Yahr score	-	-	2 \pm 1	-
Índice de massa corporal, kg/m ²	24 \pm 2	25 \pm 2	26 \pm 3	0.121

Todas as variáveis hemodinâmicas e índices de variabilidade da PAS, PAD, DC e RVPT estão apresentados na **Tabela 2**. A média dos valores absolutos de PAS, PAD e PAM não diferiu entre os grupos. Houve diferença significativa na variabilidade da PAS, PAD e PAM entre os grupos através do SD ($P < 0.05$). Houve diferença significativa na variabilidade da PAD e PAM entre os grupos através do CV% ($P < 0,05$).

Também houve diferença significativa no valor absoluto do DC e RVPT entre os grupos ($P < 0.05$). A variabilidade do DC e RVPT foi significativamente diferente entre os grupos através do SD ($P < 0.05$) **Tabela 2**.

Tabela 2 – Medidas absolutas e de variabilidade da PAS, PAD, PAM, DC e RVPT. Valores expressos em média \pm SD. Os dados foram analisados usando ANOVA One-way. J, controle jovem; I, controle idoso; GP, grupo Parkinson; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica, PAM, pressão arterial média; DC, débito cardíaco; RVPT, resistência periférica total.

	J	I	GP	P
PAS, mmHg				
Média	121 \pm 16	126 \pm 13	116 \pm 11	0.127
Desvio Padrão	7.1 \pm 2.5	7.5 \pm 2.5	5.6 \pm 1.8	0.041
Coeficiente de variação, %	5.9 \pm 2	6.1 \pm 2.2	4.9 \pm 1.7	0.158
PAD, mmHg				
Média	59 \pm 10	64 \pm 14	62 \pm 9	0.277
Desvio Padrão	3.4 \pm 0.8	3.7 \pm 0.9	2.5 \pm 0.7	0.000
Coeficiente de variação, %	5.8 \pm 1.7	5.9 \pm 1.8	4.2 \pm 1.5	0.003
PAM, mmHg				
Média	80 \pm 10	85 \pm 11	80 \pm 9	0.213
Desvio Padrão	4.2 \pm 1.1	4.6 \pm 1.3	3.3 \pm 0.8	0.003

Coeficiente de variação, %	5.3 ± 1.3	5.6 ± 2	4.1 ± 1	0.012
DC, L/mmHg				
Média	6.5 ± 2	4.14 ± 1.1	5.6 ± 1.6	0.000
Desvio Padrão	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.000
Coeficiente de variação, %	9.2 ± 2.4	8.3 ± 4.3	6.8 ± 3.1	0.103
RVPT, mmHg/L/min				
Média	13.3 ± 4.3	22.7 ± 9	15.5 ± 4.8	0.000
Desvio Padrão	1 ± 0.4	2.5 ± 1.6	1.2 ± 0.9	0.001
Coeficiente de variação, %	8.2 ± 4.1	10.7 ± 3.7	7.7 ± 4.3	0.084

As comparações entre grupos, realizadas através do post-hoc de Fisher estão descritas a seguir. A variabilidade da PAD e PAM através do SD foi significativamente menor no grupo GP quando comparado ao grupo J (2.5 ± 0.7 vs 3.4 ± 0.8 , $P=0,003$; 3.3 ± 0.8 vs 4.2 ± 1.1 $P=0,017$). Já a variabilidade através do SD da PAS, PAD e PAM foi significativamente menor no GP quando comparado ao grupo I (5.6 ± 1.8 vs 7.5 ± 2.5 , $P=0,017$; 2.5 ± 0.7 vs 3.7 ± 0.9 $P=0,000$; 3.3 ± 0.8 vs 4.6 ± 1.3 $P=0,001$, respectivamente).

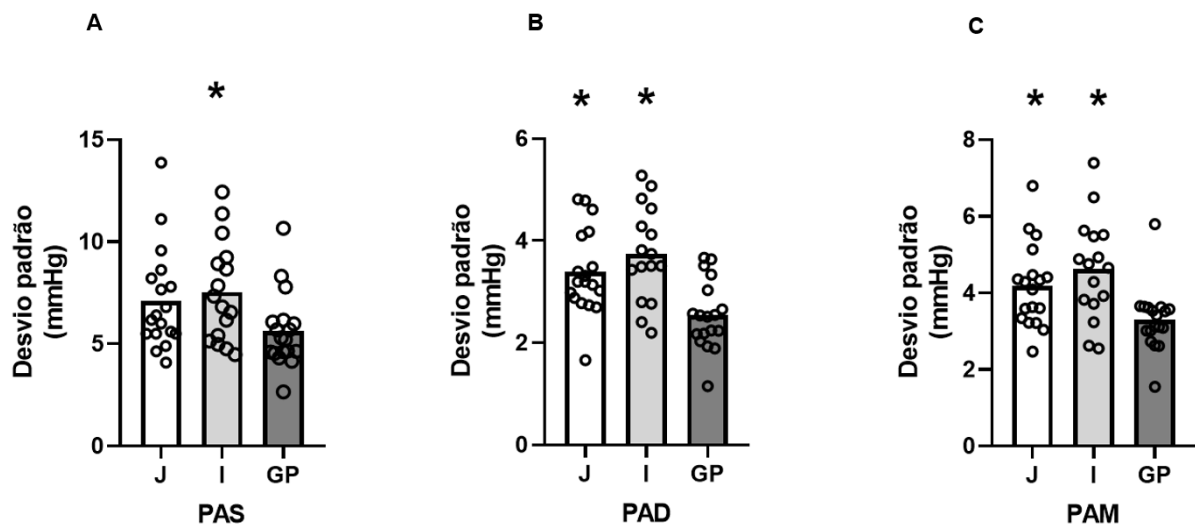


Figura 6 - Variabilidade da PA (SD). A: pressão arterial sistólica; B: pressão arterial diastólica e C: pressão arterial média. * = diferença significativa quando comparado ao grupo Parkinson ($P<0,05$); ** = diferença significativa quando comparado ao grupo Idoso ($P<0,05$).

A variabilidade do DC através do SD foi significativamente maior no grupo J quando comparado aos grupos I e GP (0.6 ± 0.2 vs 0.3 ± 0.1 , $P=0,000$ e 0.6 ± 0.2 vs 0.4 ± 0.1 , $P=0,001$, respectivamente). A variabilidade da RVPT do grupo J foi

significativamente menor do que a do grupo I (1 ± 0.4 vs 2.5 ± 1.6 , $P=0,000$);, assim como a do grupo Parkinson (1.2 ± 0.9 vs 2.5 ± 1.6 , $P=0,001$).

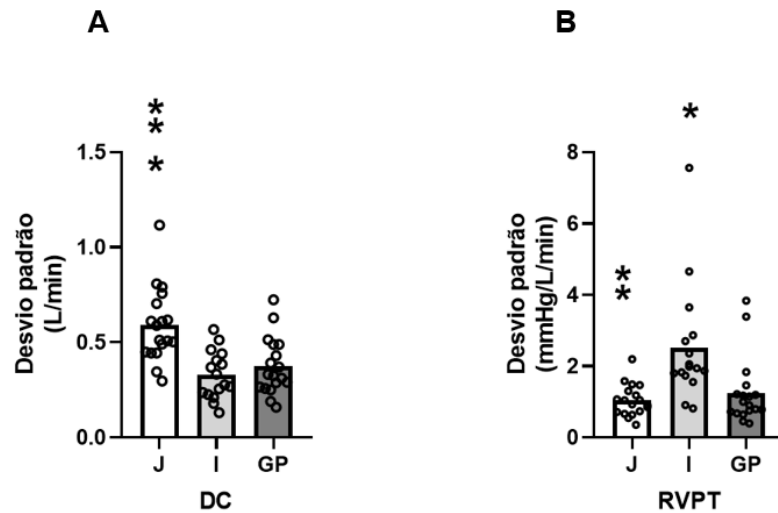


Figura 7 - Variabilidade do DC e RVPT (SD). A: débito cardíaco; B: resistência vascular periférica total. * = diferença significativa quando comparado ao grupo Parkinson ($P<0,05$); ** = diferença significativa quando comparado ao grupo Idoso ($P<0,05$).

A variabilidade da PAD e PAM através do CV% foi significativamente menor no grupo GP quando comparado ao grupo J e I (4.2 ± 1.5 vs 5.8 ± 1.7 , $P=0,004$; 4.2 ± 1.5 vs 5.9 ± 1.8 , $P=0,003$; 4.1 ± 1 vs 5.3 ± 1.3 , $P=0,021$; 4.1 ± 1 vs 5.6 ± 2 , $P=0,006$).

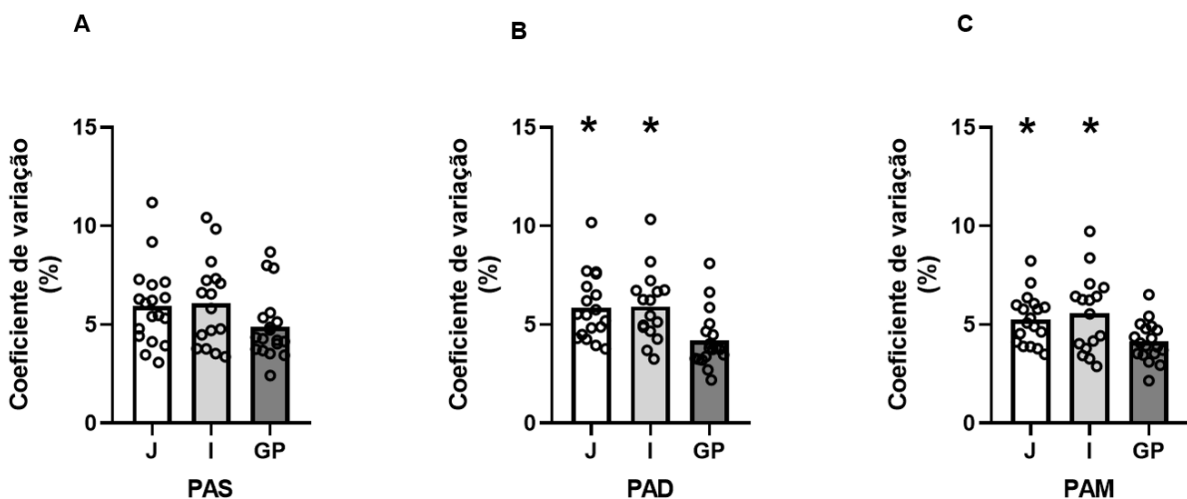


Figura 8 - Variabilidade da PA (CV%). A: pressão arterial sistólica; B: pressão arterial diastólica e C: pressão arterial média. * = diferença significativa quando comparado ao grupo Parkinson ($P<0,05$); ** = diferença significativa quando comparado ao grupo Idoso ($P<0,05$).

A variabilidade do DC no grupo Parkinson através do CV% foi significativamente menor do que no grupo J (6.8 ± 3.1 vs 9.2 ± 2.4 , $P=0,035$). A variabilidade da RVPT através do CV% no grupo Parkinson foi significativamente menor do que no grupo I (7.7 ± 4.3 vs 10.7 ± 3.7 , $P=0,037$).

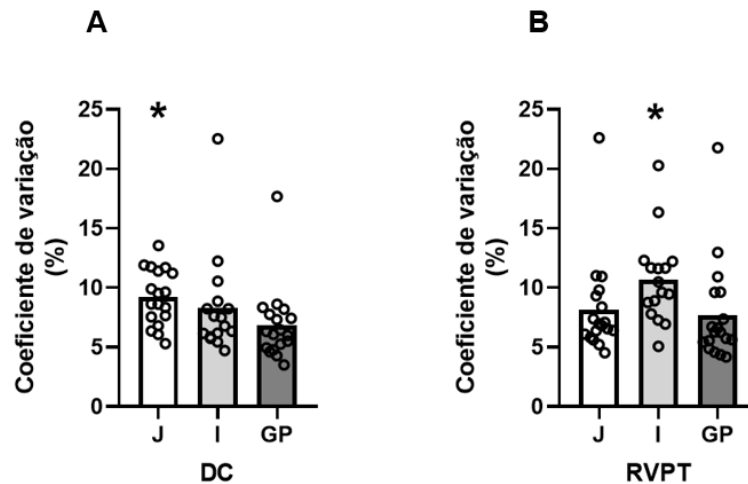


Figura 9 - Variabilidade do DC e RVPT (CV%). A: débito cardíaco; B: resistência vascular periférica total. * = diferença significativa quando comparado ao grupo Parkinson ($P<0,05$); ** = diferença significativa quando comparado ao grupo Idoso ($P<0,05$).

7. DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho presente na literatura que avaliou a variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento em pacientes com doença de Parkinson. O achado principal deste trabalho é que a VPA batimento-a-batimento desses pacientes é inferior a apresentada em indivíduos controle e pareados por idade, resultado que rejeita a nossa hipótese inicial. Além disso, essa menor VPA parece estar relacionada a mecanismos associados a RVPT, e não ao DC. Secundariamente, nossos resultados também demonstram o efeito do envelhecimento na variabilidade das variáveis hemodinâmicas que determinam a PA, evidenciando que há uma diminuição na variabilidade do DC com concomitante aumento da variabilidade RPVT.

Já é amplamente estabelecido na literatura que uma alta VPA está associada a dano a órgãos alvo, eventos cardiovasculares e mortalidade. Essa VPA pode ser avaliada através de diversos métodos, como: curtíssimo prazo (batimento-a-batimento), curto prazo (ao longo de 24h), médio prazo (dia-a-dia) e longo prazo (visita-a-visita) (PARATI et al., 2013). Entender e avaliar a VPA é relevante pois quando avaliada a

curtíssimo prazo ou em curto prazo independentemente dos níveis médios da PA, um aumento na VPA demonstrou estar associado ao desenvolvimento, progressão e gravidade de lesões cardíacas, vasculares e renais e a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade. Adicionalmente, em pacientes com hipertensão, a VPA batimento-a-batimento estava aumentada. A opinião de alguns experts converge com o conceito de que as mensurações de PA batimento-a-batimento são mais precisas para capturar a VPA de curto prazo, enquanto que a PA ambulatorial de 24h é menos precisa (PARATI et al., 2013).

Em um estudo realizado por (KANEGUSUKU et al., 2017), foi monitorada a PA ambulatorial de 24h de pacientes com DP com a finalidade de observar sua VPA e demonstrado que esses pacientes apresentaram maior VPA do que o seu grupo controle. Considerando que a VPA é tida como um preditor de risco cardiovascular independente, a maior VPA vista no estudo anteriormente citado poderia sugerir que os pacientes com DP poderiam ter um risco cardiovascular mais elevado.

Na presente dissertação, demonstramos que ao utilizar o monitoramento de PA batimento-a-batimento para avaliar a VPA da pressão arterial de pacientes com DP, esses apresentaram menor VPA do que seu grupo controle pareado por idade. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de métodos diferentes para avaliação da PA terem sido utilizados. Enquanto a PA ambulatorial de 24h leva em consideração a vida diária do paciente, com seus desafios ortostáticos e período pós-prandial, o que pode justificar os valores de variabilidade mais elevados, a PA batimento-a-batimento reflete o comportamento do sistema em repouso, sem a influência de estresse que possa gerar algum fator de confundimento ou afetar a operação habitual dos mecanismos de controle da PA em repouso, exceto a presença da própria doença.

É sabido que além dos sintomas motores clássicos da DP, são apresentados também sintomas não motores, que incluem a disfunção autonômica. Esse problema possui alta prevalência na DP, estando entre 14 a 84% (ZHOU et al., 2021a). Tal condição pode resultar em anormalidades da PA, como por exemplo, alterações na VPA. Esses sintomas não-motores costumam ser apresentados na fase pré-motora ou prodrômica da doença e há relatos na literatura de que a DA pode aparecer até 5 a 20 anos antes do aparecimento dos sintomas motores clássicos da DP (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017)

Tendo em vista esse panorama, é coerente afirmar que apesar dos nossos dados não apresentarem uma aplicabilidade clínica imediata, tal entendimento talvez possa ser utilizado como uma forma de triagem precoce de indivíduos com alto potencial de desenvolvimento da DP no futuro, a partir da detecção de padrões de VPA similares aos dos pacientes com DP antes do desenvolvimento dos sintomas motores, permitindo assim que os mesmos possam buscar formas de melhorar seus anos vividos com qualidade e retardar os possíveis efeitos deletérios advindos do desenvolvimento da DP.

Ao observar as variáveis hemodinâmicas que determinam a pressão arterial (DC e RVPT), o GP apresentou menor variabilidade da RVPT do que o grupo I, sem diferença significativa na variabilidade do DC. Isso indica que a menor VPA vista é dependente de mecanismos associados a RVPT.

Não se sabe com exatidão quais são os mecanismos afetados e que resultam no fenômeno visto em nossos resultados. Como já citado, o barorreflexo arterial pode ser dividido em arco neural e arco periférico e embora haja evidências de mecanismos centrais sendo afetados em alguns estudos de modelo animal com DP e estudos humanos pós-morte, acredita-se que a disfunção barorreflexa seja provocada por disfunções além da parte central. Uma disfunção em qualquer parte do arco periférico ou neural pode causar a disfunção barorreflexa comumente vista nos pacientes com DP (SABINO-CARVALHO et al., 2021).

Além disso, alguns estudos também sugerem uma denervação simpática cardíaca progressiva em pacientes com DP, ainda que em estágios iniciais da doença (COURBON et al., 2003). Noutro estudo, foi demonstrado baixas concentrações de radioatividade miocárdica após injeção do agente de imagem simpático neural 6-[18F]fluorodopamina, o que sugere uma denervação cardiosseletiva pós-ganglionar precoce em pacientes com DP (GOLDSTEIN; SHARABI, 2019).

Adicionalmente, é importante notar que atualmente não se sabe se a transdução vascular simpática, que é a tradução do estímulo simpático aferente em alterações mecânicas no vaso (vasoconstrição), está alterada em pacientes com DP. Registros diretos da atividade nervosa simpática muscular pós ganglionar podem ser obtidos através da técnica de microneurografia e são úteis para quantificar o tráfego simpático neural eferente (CARTER, 2019). Contudo, este tipo de registro é difícil de se obter em pacientes com DP em decorrência dos artefatos gerados pelos tremores involuntários.

Em resumo, estes mecanismos citados podem contribuir para justificar os resultados vistos no presente trabalho, especialmente a transdução vascular simpática, que inferimos ser o principal mecanismo sendo potencialmente afetado e resultando na menor variabilidade da RVPT, sendo traduzida na menor VPA vista nos pacientes portadores de DP. Contudo, atualmente não existem estudos que demonstrem qualquer tipo de alteração na transdução vascular simpática de indivíduos com DP.

Por fim, ao observarmos o efeito de envelhecimento, quando comparamos o grupo idoso com o grupo jovem, percebemos um declínio na variabilidade e nos valores absolutos do DC, e um aumento na variabilidade e nos valores absolutos da RVPT. Indicando um potencial efeito compensatório nessas duas variáveis que resulta na manutenção de níveis adequados de pressão arterial.

8. CONCLUSÃO

Os resultados rejeitam a hipótese inicial de que os pacientes com doença de Parkinson teriam uma variabilidade da PA batimento-a-batimento maior do que o grupo controle. Além disso, os dados sugerem que a DP causa diminuição da VPA através de mecanismos associados a RVPT, mas não ao DC.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARICI DUZ, O.; HELVACI YILMAZ, N. Nocturnal blood pressure changes in Parkinson's disease: correlation with autonomic dysfunction and vitamin D levels. **Acta Neurologica Belgica**, v. 120, n. 4, p. 915–920, 2020.

ASAHINA, M. et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: Assessment and pathophysiology. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 84, n. 6, p. 674–680, 2013.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 1, p. 27–42, 2020.

BRECKENRIDGE, C. B. 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**, v. 11, n. 4, p. 1–42, 2016.

- CARTER, J. R. Microneurography and sympathetic nerve activity: A decade-by-decade journey across 50 years. **Journal of Neurophysiology**, 2019.
- CHEN, Z.; LI, G.; LIU, J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Neurobiology of Disease**, v. 134, n. September 2019, p. 104700, 2020.
- COURBON, Frédéric et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 18, n. 8, p. 890-897, 2003.
- DEWEY, R. B. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. **Neurologic Clinics**, v. 22, n. 3 SUPPL., 2004.
- FADEL, P. J. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: Rest and exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 12, p. 2055–2062, 2008.
- FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. Ageing and parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. **Brain**, v. 114, n. 5, p. 2283–2301, 1991.
- FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 2, p. 475–512, 2015.
- GAENSLEN, A. et al. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 4, p. 653–658, 2011.
- GOLDSTEIN, D. S.; SHARABI, Y. The heart of PD: Lewy body diseases as neurocardiologic disorders. **Brain Research**, v. 1702, p. 74–84, 2019.
- KANEGUSUKU, H. et al. Patients with Parkinson disease present high ambulatory blood pressure variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 5, p. 530–535, 1 set. 2017.
- LEE, A.; GILBERT, R. M. Epidemiology of Parkinson Disease. **Neurologic Clinics**, v. 34, n. 4, p. 955–965, 2016.
- LIN, S. Y.; COREY, D. P. TRP channels in mechanosensation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 15, n. 3 SPEC. ISS., p. 350–357, 2005.
- MANYAM, B. V. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": Ancient Indian medical treatise. **Movement Disorders**, v. 5, n. 1, p. 47–48, 1990.
- MEROLA, Aristide et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a prospective cohort study. **Movement Disorders**, v. 33, n. 3, p. 391-397, 2018.
- OBESO, J. A. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Movement Disorders**, v. 32, n. 9, p.

1264–1310, 2017.

OGOHO, S. et al. Transfer function characteristics of the neural and peripheral arterial baroreflex arcs at rest and during postexercise muscle ischemia in humans. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 2009.

ONLINE, P. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. p. 1990–2016, 2018.

PARATI, G. et al. Assessment and management of blood-pressure variability. **Nature Reviews Cardiology**, v. 10, n. 3, p. 143–155, 2013.

PLASCHKE, M. et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Journal of Hypertension**, v. 16, n. 10, p. 1433–1441, 1998.

RAY DORSEY, E. et al. 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**, v. 17, n. 11, p. 939–953, 2018.

SABINO-CARVALHO, J. L. et al. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: Role of the muscle metaboreflex. **Journal of Neurophysiology**, v. 120, n. 4, p. 1516–1524, 2018.

SABINO-CARVALHO, J. L. et al. Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 6, p. 793–799, 2019.

SABINO-CARVALHO, J. L. et al. Baroreflex function in Parkinson's disease: Insights from the modified-Oxford technique. **Journal of Neurophysiology**, v. 124, n. 4, p. 1144–1151, 2020.

SABINO-CARVALHO, J. L. et al. Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: Integration of central and peripheral mechanisms. **Journal of Neurophysiology**, v. 125, n. 4, p. 1425–1439, 2021.

SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017.

SCHMIDT, C. et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. **Movement Disorders**, 2009.

SHEN, L. et al. 24-hour ambulatory blood pressure alterations in patients with Parkinson's disease. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 1, 2022.

SHIBATA, M. et al. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac

- sympathetic denervation in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 276, n. 1–2, p. 79–83, 2009.
- SENARD, Jean-Michel et al. Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. **Clinical Autonomic Research**, v. 2, p. 99-104, 1992.
- TEIXEIRA, A. L. et al. Potentiation of GABAergic synaptic transmission by diazepam acutely increases resting beat-to-beat blood pressure variability in young adults. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 322, n. 6, p. 501–510, 2022.
- TELLER, E. Paralysis Agitans: A Disclaimer. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4455, p. 815, 1946.
- WEBB, A. J. S. et al. Prognostic significance of blood pressure variability on beat-to-beat monitoring after transient ischemic attack and stroke. **Stroke**, v. 49, n. 1, p. 62–67, 2018.
- WOOD, N. W. Genetic risk factors in Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 44, n. 3 SUPPL. 1, p. 58–62, 1998.
- ZHANG, Z. X.; DONG, Z. H.; ROMÁN, G. C. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. **Archives of Neurology**, v. 63, n. 5, p. 782–784, 2006.
- ZHOU, Z. et al. Characteristics of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: A Large Chinese Multicenter Cohort Study. v. 13, n. November, 2021a.
- ZHOU, Z. et al. Characteristics of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: A Large Chinese Multicenter Cohort Study. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, n. November, 2021b.
- ZENG, Wei-Zheng et al. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. **Science**, v. 362, n. 6413, p. 464-467, 2018.

