

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

VERÔNICA DE FÁTIMA SOUZA LIMA

**REPRODUTIBILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL, RIGIDEZ ARTERIAL E
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON**

SÃO PAULO

2023

VERÔNICA DE FÁTIMA SOUZA LIMA

**REPRODUTIBILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL, RIGIDEZ ARTERIAL E
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho -UNINOVE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti Dias

SÃO PAULO

2023

Lima, Verônica de Fátima Souza.

Reprodutibilidade da pressão arterial, rigidez arterial e modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença de Parkinson. / Verônica de Fátima Souza Lima. 2023.

61

f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2023.

Orientador (a): Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti Dias .

1. Doença de Parkinson. 2. Sistema cardiovascular . 3. Variabilidade da frequência cardíaca. 4. Rigidez arterial. 5. Reprodutibilidade.

I. Dias, Raphael Mendes Ritti. II. Título

São Paulo, 19 de junho de 2023.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): VERÔNICA DE FÁTIMA SOUZA LIMA

Título da Dissertação: "REPRODUTIBILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL, RIGIDEZ ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON"

Presidente: PROF. DR. RAPHAEL MENDES RITTI
DIAS __



Membro: PROFA. DRA. SORAIA MICAELA SILVA



Membro: PROFA. DRA. CARLA DA SILVA BATISTA



DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos meus familiares e amigos, que me apoiaram durante todo o tempo, em que nem sempre, foi possível dedicar atenção. Em especial a meu esposo, Leandro, que esteve presente para nosso filho Marcus em minhas ausências.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que me faz forte e perseverante. À minha família pelo apoio incondicional e incentivo no cansaço.

Agradeço ainda a todos os professores que me auxiliaram em toda esta trajetória, aos colegas do Grupo de Estudo e Pesquisa em Intervenções Clínicas nas Doenças Cardiovasculares- Gepicárdio e aos pacientes que proporcionaram a realização deste projeto. Em especial ao Prof Raphael Mendes Ritti-Dias, meu orientador, com quem compartilhei minhas dúvidas e me ajudou a construir o conhecimento ao longo do tempo.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa e apresenta alterações não motoras como as cardiovasculares. A reprodutibilidade das medidas cardiovasculares em DP ainda não foi investigada. Dessa forma, verificamos a reprodutibilidade da pressão arterial (PA) e da modulação autonômica cardíaca (MAC) em pacientes com DP. Para tanto, 20 pacientes, sexo masculino, com DP (65 ± 7 anos), foram avaliados em três visitas. O erro sistemático foi obtido pela ANOVA de medidas repetidas, a confiabilidade pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI) e a concordância pelos limites de concordância de Bland-Altman. $P < 0,05$ foi considerado significativo. A diferença mínima detectável foi calculada. Foram obtidas a frequência cardíaca (monitor Polar V800), a pressão arterial braquial e central (método auscultatório e análise da onda de pulso), a MAC (variabilidade da frequência cardíaca) e a rigidez arterial (velocidade da onda de pulso). Houve erro sistemático na medida da visita 1 comparada à visita 2 (122 ± 3 vs 116 ± 4 , $p < 0,05$) da PA sistólica braquial e aórtica. O CCI variou de 0,89 a 0,92 (para as PA aórtica e braquial), as médias das diferenças e os limites de concordância de Bland-Altman foram menores na comparação das visitas 2 e 3. Em relação à MAC e rigidez arterial houve maior variação de medidas com baixa confiabilidade. Em relação à VOP houve um CCI 0,89. Em conclusão, PA braquial e aórtica parecem representar uma medida reprodutível do repouso em homens com DP e as demais medidas, neste estudo, apresentaram grande variação de medidas, com dados menos reprodutíveis. Palavras-chave: doença de Parkinson; sistema cardiovascular; variabilidade da frequência cardíaca; rigidez arterial; reprodutibilidade.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease and presents non-motor alterations such as cardiovascular ones. The reproducibility of cardiovascular measurements in PD has not yet been investigated. Thus, we verified the reproducibility of blood pressure (BP) and cardiac autonomic modulation (MAC) in patients with PD. For this purpose, 20 male patients with PD (65 ± 7 years old) were evaluated in three visits. Systematic error was obtained by 1 way ANOVA, reliability by intraclass correlation coefficient (ICC) and agreement by BlandAltman limits of agreement. $P < 0.05$ was considered significant. The minimum detectable difference was calculated. Heart rate (Polar V800 monitor), brachial and central blood pressure (auscultatory method and pulse wave analysis), MAC (heart rate variability) and arterial stiffness (pulse wave velocity) were obtained. There was a systematic error in the measurement of visit 1 compared to visit 2 (122 ± 3 vs 116 ± 4 , $p < 0.05$) of brachial and aortic systolic BP. The ICC ranged from 0.89 to 0.92 (for aortic and brachial BP), mean differences and Bland-Altman limits of agreement were lower when comparing visits 2 and 3. Regarding MAC and arterial stiffness there was a greater variation of measurements with low reliability. Regarding PWV, there was an ICC of 0.89. In conclusion, brachial and aortic BP seem to represent a reproducible measurement at rest in men with PD and the other measurements, in this study, showed a wide range of measurements, with less reproducible data.

Keywords: Parkinson's disease; Cardiovascular system; heart rate variability; arterial stiffness; reproducibility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da PA sistólica braquial em comparação da Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2)– n=20	37
Figura 2- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da PA diastólica braquial em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).....	38
Figura 3- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Raiz Quadrada da Média da Soma dos Quadrados das Diferenças entre os Intervalos NN Adjacentes (RMSSSD) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).....	42
Figura 4- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Razão Baixa Frequência e Alta Frequência (LF//HF) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).	43
Figura 5- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância do Índice de Aumento (AiX) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).	46
Figura 6- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) em comparação das visitas realizadas. a) Visita 1 (V1) 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resultados de reprodutibilidade das medidas de pressão arterial em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.	23
Tabela 2- Resultados de reprodutibilidade da VFC em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.	25
Tabela 3- Resultados de reprodutibilidade da rigidez arterial em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.	27
Tabela 4- Características Gerais dos Participantes (n=20) (continua)	34
Tabela 5- Características Gerais dos Participantes (n=20) (conclusão)	35
Tabela 6- Média da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica e ET (n=20)	35
Tabela 7- Valores de confiabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica braquial (n=20) (continua)	35
Tabela 8- Valores de confiabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica braquial (n=20) (continua)	36
Tabela 9- Valores de concordância da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica, parâmetros de modulação autonômica e rigidez arterial (n=20)- (continua).....	36
Tabela 10- Valores de concordância da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica, parâmetros de modulação autonômica e rigidez arterial (n=20)- (conclusão)	37
Tabela 11- Mínima Diferença Detectável da PA sistólica e diastólica braquial (n=20)	38
Tabela 12- Média dos parâmetros de modulação autonômica e ET(n=20)	39
Tabela 13- Valores de confiabilidade dos parâmetros de modulação (n=20) (continua)	39
Tabela 14- Valores de concordância dos parâmetros de modulação autonômica cardíaca (n=20) (continua).	40
Tabela 15- Valores de concordância dos parâmetros de modulação autonômica cardíaca (n=20) (conclusão).	41
Tabela 16- Mínima Diferença Detectável dos parâmetros de modulação autonômica (RMSSD e LF/HF (n=16)	43
Tabela 17- Média dos parâmetros de rigidez arterial e Erro Típico (n=20)	44
Tabela 18- Valores de confiabilidade dos parâmetros de rigidez arterial (n=20)	44
Tabela 20- Valores de concordância dos parâmetros de rigidez arterial (n=20)	45
Tabela 21- Mínima Diferença Detectável dos parâmetros de rigidez arterial/ AIX (n20) e VOP (n19).	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	10
1.2 ETIOLOGIA.....	10
1.3 FISIOPATOLOGIA	11
1.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR E PACIENTES COM PARKINSON.....	14
Pressão Arterial	14
Modulação Autonômica Cardíaca.....	15
Rigidez Arterial.....	16
1.5 TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	18
1.6 REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS CARDIOVASCULARES.....	19
1.5.1 Pressão Arterial	22
1.5.2 Modulação Autonômica	24
1.5.3 Rigidez Arterial	25
2. OBJETIVO	28
3. MÉTODOS.....	29
3.1 AMOSTRA.....	29
3.2 QUESTÕES ÉTICAS.....	29
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	29
3.4 CÁLCULO AMOSTRAL.....	29
3.5 INFORMAÇÕES CLÍNICAS	30
3.5.1 Avaliação do Estágio da Doença	30
3.5.2 Avaliação Motora da Doença de Parkinson	30
3.5.3 Avaliação Cognitiva Montreal	30
3.5.4 Anamnese e antropometria.....	30
3.6 DESFECHOS DE INTERESSE.....	31

3.6.1	Recomendações para as coletas	31
3.6.2	Pressão Arterial Braquial	31
3.6.3	Pressão Arterial Central	32
3.6.4	Frequência Cardíaca.....	32
3.6.5	Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	32
3.6.6	Rigidez Arterial	33
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.	RESULTADOS.....	34
4.1	PRESSÃO ARTERIAL	35
4.2	MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA.....	39
4.3	RIGIDEZ ARTERIAL	44
5.	DISCUSSÃO.....	48
6.	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada por uma desordem multifatorial que resulta, na maioria dos casos, dos efeitos combinados de múltiplos fatores de risco e proteção, incluindo genéticos e ambientais (traumas no crânio, exposição a determinadas substâncias, como herbicidas e pesticidas, idade maior que 60 anos, sexo masculino, hereditariedade) (1).

Estudos de prevalência e incidência de base populacional mostram uma forte correlação com a idade, com o envelhecimento sendo apontado como o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de DP. Mostram uma prevalência de 1% em pessoas com mais de 60 anos e um aumento de 3% na prevalência quando considerada a partir de 80 anos(2).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência da DP dobrou nos últimos 25 anos. Estimativas globais em 2019 mostraram mais de 8,5 milhões de indivíduos com DP. As estimativas atuais sugerem que, em 2019, a DP resultou em 5,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, um aumento de 81% desde 2000, e causou 329.000 mortes, um aumento de mais de 100% desde 2000(3).

No Brasil, um estudo(3) no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019, utilizando dados disponíveis no DATASUS (Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)), observou 5099 internações de pacientes com DP. Destas 89,52% eram de pacientes acima de 50 anos, sendo a faixa etária dos 60 aos 69 anos mais afetada, seguida pela população de 70 a 79 anos, e com uma queda relevante depois deste período, acompanhado de maior mortalidade. Observou que o sexo masculino foi mais afetado com 58,77% do total, porém com menor taxa de mortalidade em comparação ao sexo feminino. A taxa de mortalidade total nos cinco anos estudados foi de 5,45%, correspondendo a 278 óbitos, sendo 2019, o ano com taxa de mortalidade mais alta, enquanto o ano de 2015 apresentou a menor taxa, apesar de ser o segundo ano com maior número de casos. A região brasileira com maior número de internações foi a Sudeste com 2431 internações, seguida da região Sul, Nordeste, Centro Oeste e, por último, a região Norte com 169 internações e a maior taxa de mortalidade (8,28%)(3).

1.2 ETIOLOGIA

A maior parte dos estudos mostra maior suscetibilidade da doença em homens, embora esses achados não sejam unânimes(4). Há evidências de um efeito protetor do estrogênio na DP, sendo apontado como responsável pelo início tardio da doença em mulheres em comparação com os homens em condições de pré-menopausa da mesma idade (4,5). Apesar das características não motoras da DP ainda não serem muito claras em relação à apresentação de sintomatologia, uma maior prevalência e carga de doenças cardiovasculares, distúrbios do sono, fadiga, humor/apatia, problemas de percepção, alterações de peso e disfunção olfativa foram observadas em mulheres comparado aos homens. Nos homens, houve maior prevalência de problemas de atenção/memória, disfunção gastrointestinal, disfunção urinária e disfunção sexual(5).

A influência genética ainda vem sendo investigada, mas sabe-se atualmente que 28 regiões cromossômicas distintas são ditas como relacionadas à DP. Entretanto, apenas seis dessas regiões específicas contêm genes com mutações que conclusivamente causam a DP monogênica; isto é, uma forma da doença para a qual uma mutação em um único gene é suficiente para causar o fenótipo. Mesmo coletivamente, as mutações nesses seis genes explicam apenas um número limitado (3% a 5%) das ocorrências esporádicas de doenças(6).

Somado aos fatores acima expostos e motivado pela descoberta de uma neurotoxina, por volta da década de 70, que reproduzia os sintomas da DP, a 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, produto da síntese de opioides, investigações foram realizadas com a premissa de que o ambiente também poderia ser um fator de risco para a DP(7). Assim, fatores ambientais tais como industrialização, ambiente rural (uso de pesticidas, herbicidas, fungicidas e rodenticidas), mineração, utilização de água de poço, toxinas de plantas, microbiota intestinal e infecções bacterianas ou virais, alguns solventes orgânicos, medicamentos, monóxido de carbono e manganês poderiam também contribuir para o desenvolvimento da DP(8,9). O papel exato dos fatores ambientais na patogênese da DP permanece incerto. No entanto, está bem estabelecido que fatores ambientais e genéticos se correlacionam com fenótipos celulares que podem ser considerados marcas celulares da DP(9).

1.3 FISIOPATOLOGIA

O processo neurodegenerativo é marcado por complexas alterações e mecanismos fisiopatológicos, que incluem disfunções neuroquímicas, disfunções nas vias da dopamina no cérebro e na periferia, mas também em outros neurotransmissores importantes, como, por

exemplo, acetilcolina, noradrenalina e serotonina(5). A alteração neuropatológica, na DP, tem relação com a depleção de neurônios dopaminérgicos na substância negra, provocada pela degeneração do sistema nigroestriatal, juntamente com a presença de inclusões citoplasmáticas proteicas enriquecidas em α -sinucleína (proteína pré-sináptica que mantém a integridade sináptica e funciona junto com a regulação da síntese de dopamina), chamados corpos de Lewy(10). Consequência deste fato são importantes alterações motoras, primordialmente reconhecidas pela tríade bradicinesia, rigidez e tremor de repouso(11,12), somada às instabilidades posturais(13).

As manifestações motoras da DP decorrem principalmente da perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra. Em termos gerais, os núcleos da base, ou gânglios da base, são estruturas subcorticais encontradas profundamente na substância branca do cérebro. São compostos pelo: núcleo caudado, putame e globo pálido, núcleo subtalâmico e substância negra (substância nigra). Associados a estes estão os núcleos ventrais anteriores e laterais do tálamo, o núcleo subtalâmico do diencéfalo e a substância negra do mesencéfalo. A principal função dos núcleos da base é influenciar o córtex motor, através das vias que passam pelo tálamo, auxiliando no planejamento e na execução dos movimentos uniformes(11,13).

A comunicação dos núcleos da base para o córtex motor é realizada pelas vias diretas e indiretas, excitando ou inibindo, respectivamente, com a participação do neurotransmissor dopamina. Qualquer alteração sobre as vias provoca alteração do controle motor, seja aumentando ou diminuindo a atividade motora. Na DP, as células da parte compacta da substância negra degeneram, reduzindo a inibição por meio da via indireta e diminuindo a excitação pela via direta. As manifestações motoras da DP decorrem principalmente da perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra. A degeneração nesses neurônios é irreversível e resulta na diminuição da produção de dopamina(14).

Somado a isto, considera-se que a participação de depósitos anormais da alfa-sinucleína (proteína de ação pré-sináptica) esteja envolvida na etiopatogenia da DP. Com a influência dos fatores etiológicos, alterações estruturais na molécula de alfa-sinucleína podem favorecer a sua agregação e o acúmulo em conjuntos neuronais mais suscetíveis, tais como substância negra, pode conduzir a disfunção de organelas e sistemas celulares, que acarretam na morte neuronal(11,15).

Desta forma, seis vias de propagação do processo patológico na DP foram propostas, cada uma das quais é marcado pelo desenvolvimento contínuo de corpos de inclusão distintos que se apresentam na forma de neuritos de Lewy nos trabalhos de Braak, divididos em fases pré-sintomática e sintomática da DP. Em resumo, à medida que a doença progride, os componentes

dos sistemas autônomo, límbico e somatomotor tornam-se particularmente danificados. Durante os estágios pré-sintomáticos ou fase prodrômica 1-2, a patologia do corpo de inclusão está confinada à medula oblonga/tegmento pontino e bulbo olfatório/núcleo olfatório anterior. Nos estágios 3-4, a substância negra e outras cinzas nucleares do mesencéfalo e do prosencéfalo tornam-se o foco de alterações patológicas inicialmente leves e, depois, graves. Neste ponto, a maioria dos indivíduos provavelmente cruza o limiar para a fase sintomática da doença. Nos estágios finais 5-6, o processo entra no neocórtex maduro e a doença se manifesta em todas as suas dimensões clínicas(16). Quando os sinais e sintomas motores são detectados na DP, provavelmente já ocorreu a perda de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos e o conteúdo de dopamina no corpo estriado é em torno de 80% inferior ao normal(17).

No entanto, o espectro de sintomas da DP não deriva apenas da degeneração do sistema nigroestriatal, estando outros núcleos do sistema nervoso central danificados, induzindo o aparecimento de disautonomia (alterações no sistema nervoso autônomo) (14). Nas últimas décadas, aprofundado interesse tem sido dedicado à investigação de alterações não motoras, dentre elas a disfunção autonômica e cardiovascular. Estudos apontam que as manifestações não motoras da DP são comuns e algumas podem realmente anteceder a disfunção motora(10,13,18). A disfunção autonômica precoce está associada à progressão mais rápida da doença (14% mais rápido para alcançar o marco da DP) e menor sobrevida(19).

A fisiopatologia das disfunções autonômicas na DP permanece especulativa, com caracterização complexa e apresentação clínica com variações de gravidade (17). A apresentação de degeneração das fibras nervosas e neurônios pode desenvolver-se desde os estágios iniciais da doença, contribuindo para desequilíbrios observados na pressão arterial e na variabilidade da frequência cardíaca (12).

A função alterada do sistema nervoso autônomo pode causar vários sintomas não motores, dentre eles, a disautonomia. O termo disautonomia refere-se a uma condição na qual a função alterada de um ou mais componentes do Sistema Nervoso Autônomo afeta negativamente a saúde(20). A presença de alterações estruturais cardiovasculares e, por conseguinte, disfunção da regulação autonômica e função cardiovascular em pacientes com DP, tem-se associado a achados como alterações na pressão arterial como hipotensão arterial, menor variabilidade de frequência cardíaca e rigidez arterial. As complicações destes sintomas levam a uma piora do desempenho nas atividades de vida diária, maior agravamento dos sintomas motores, com consequente piora da qualidade de vida e aumento no risco de mortalidade (11).

A perda acentuada de noradrenalina, neurotransmissor catecolaminérgico no sistema nervoso simpático, que estimula os receptores adrenérgicos, foi observada nas fases iniciais e também mais avançadas na doença de Parkinson. Esta observação enfatizou que a inervação noradrenérgica também poderia estar alterada fora do sistema nervoso central, pois a maior parte das regiões do SNC afetadas na DP é responsável pela regulação da atividade do sistema nervoso autônomo, e sua degeneração está associada à redução específica dos terminais simpáticos no coração. Associado a isto a dopamina e a noradrenalina compartilham a via biossintética, que é danificada na DP. Desta forma observou-se que a degeneração noradrenérgica no SNC é tão importante quanto a degeneração dopaminérgica quando avaliamos pacientes com DP(10).

1.4 SISTEMA CARDIOVASCULAR E PACIENTES COM PARKINSON

As alterações cardiovasculares que acometem os pacientes com DP, compreendem: a denervação noradrenérgica cardíaca (perda dos neurônios pós-ganglionares- inervação do miocárdio); denervação noradrenérgica extra-cardíaca (neurônios pós-ganglionares- inervação de estruturas relacionados ao sistema cardiovascular, responsáveis pelo controle vasomotor) e falha do reflexo barorreceptor. A função diminuída dos componentes parassimpático e simpático em decorrência das respostas do barorreflexo arterial é também característica da DP associada à hipotensão ortostática(21).

O sistema simpático controla o aumento da frequência cardíaca, enquanto o parassimpático é responsável por sua diminuição. Diferentes evidências apontam que nas fases iniciais da DP, pode haver uma diminuição da atividade parassimpática e um aumento da atividade simpática, resultando na desregulação do sistema autônomo. No entanto há evidências de que a disfunção catecolaminérgica não se restringe apenas ao sistema nervoso central, incluindo estruturas periféricas.

Pressão Arterial

Os mecanismos de controle da pressão arterial (PA) estão relacionados ao sistema nervoso autônomo, sistema hormonal e ao fluxo sanguíneo renal, sendo o controle neurogênico, o de resposta imediata às alterações de posições. O arco reflexo de barorreceptores transmite informações de fluxo para o tronco cerebral via IX e X pares cranianos e através do nervo solitário, fazem conexões com centros corticais mais altos como sistema límbico e hipotálamo,

e também com outros centros do tronco cerebral como o núcleo dorsal do vago, centro vasomotor, que mandam eferências para o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema Nervoso Parassimpático (SNP) através do nervo vago e da coluna intermediolateral da medula. A resposta é geralmente dada pela liberação de noradrenalina, controlando a PA(22).

O SNS ou Sistema Noradrenérgico Simpático desempenha um papel dominante na regulação da circulação sanguínea pelo cérebro, com uma inervação importante do coração, com os nervos adrenérgicos simpáticos formando redes arteriais coronárias em torno das células miocárdicas e suprindo os vasos. Além disto, os nervos noradrenérgicos simpáticos também enredam os vasos sanguíneos, especialmente as arteríolas, por todo o corpo e, como o calibre das arteríolas determina a resistência periférica total ao fluxo sanguíneo, a inervação do SNS das células musculares lisas nas paredes arteriolas representa um ponto focal na regulação neural da pressão sanguínea. A estimulação noradrenérgica cardíaca aumenta a força e a frequência da contração cardíaca e aumenta a frequência da despolarização espontânea(20).

Os dois neurotransmissores adrenérgicos do sistema nervoso simpático, epinefrina e norepinefrina, estão envolvidos no controle da PA e no turnover de lipídios e glicose. Um aumento sustentado do tônus simpático pode resultar em hipertensão e aumento dos níveis plasmáticos de glicose e lipídios, predispondo à doença vascular(23).

Os exames de neuroimagem simpática demonstram uma perda da inervação miocárdica do SNS na DP mais proeminente no coração do que em qualquer outro órgão e pode manifestar-se clinicamente por sintomas como fadiga, intolerância ao exercício e dispnéia ao esforço(18,20).

A denervação simpática cardíaca foi relatada como presente na DP pré-sintomática, que utilizou imuno-histoquímica da tirosina hidroxilase para detectar fibras nervosas simpáticas cardíacas no epicárdio e encontrou correlação com o estágio de DP de Braak (16), mas também com o estágio clínico de Hoehn & Yahr e a duração dos estágios da doença. Há um consenso crescente da cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina de que a

denervação simpática cardíaca está presente na DP; no entanto, a relação entre o grau de denervação simpática cardíaca e a gravidade da doença permanece incerta(24).

Modulação Autonômica Cardíaca

O SNP ou Sistema Nervoso Vagal tem como principal o nervo vago, responsável pela inervação do miocárdio. A estimulação do SNP diminui a frequência cardíaca, a condução elétrica do nódulo atrioventricular e a contratilidade miocárdica. Sua falha de atuação, promove uma frequência cardíaca relativamente rápida e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)(20).

A depleção dopaminérgica na DP pode favorecer processos inflamatórios centrais que afetam diretamente o nervo vago, principal ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo. Além disto, vários estudos apontam as alterações no eixo intestino-cérebro, disbiose com inflamação local e, por conseguinte, acúmulo de alfa-sinucleína no sistema nervoso entérico podendo espalhar-se através do nervo vago para o sistema nervoso central(25). Embora os sintomas de disautonomia sejam mais frequentes nos estágios avançados da doença, também podem ocorrer em pacientes virgens de tratamento medicamentoso, demonstrado em outros estudos pela presença de corpos de Lewy e alterações degenerativas em várias regiões reguladoras autonômicas(26)

A avaliação da regulação parassimpática na DP é uma forma de avaliar os sintomas e melhorar o conhecimento sobre o curso da doença. A análise da VFC é um método simples para estimar o tônus geral do sistema nervoso autônomo. Enquanto a frequência cardíaca quantifica o número de batimentos cardíacos por minuto, a VFC refere-se à flutuação no tempo entre batimentos cardíacos sucessivos. Reflete a modulação simpática e parassimpática da atividade cardíaca. Na cardiologia, existem recomendações para análise da VFC para padrões de medição, interpretação fisiológica, com o uso clínico ainda sem recomendação em pacientes com doenças neurodegenerativas.

A análise da VFC é uma ferramenta fácil para medir a influência vagal na frequência cardíaca e, indiretamente, para avaliar a disfunção autonômica na DP. Pacientes com DP apresentaram parâmetros de VFC modulados parassimpaticamente diminuídos em comparação com controles saudáveis. Este achado está de acordo com a suposição de dano vagal no curso da doença(25).

Rigidez Arterial

A disfunção autonômica cardiovascular em pacientes com DP pode levar a distúrbios microvasculares que contribuem para alterações da perfusão cerebral e danos vasculares que podem levar a distúrbios hemodinâmicos e demência.

A rigidez arterial, definida como a capacidade reduzida de uma artéria de se expandir e contrair em resposta a mudanças de pressão tem sido associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O enrijecimento arterial induz um retorno precoce da reflexão da onda arterial, consequentemente aumentando a PA sistólica, enquanto reduz a PA diastólica. Isso causa aumento da pós-carga ventricular esquerda e alteração da perfusão coronariana. Além disso, a PA elevada induz o envelhecimento vascular, causando inflamação arterial crônica e espessamento médio-intimal difuso e, como tal, as alterações na PA podem ser consideradas tanto uma causa quanto uma consequência da rigidez arterial(27).

A avaliação das medidas cardiovasculares traz informações importantes sobre alterações que impactam diretamente a qualidade de vida do paciente que, como citado anteriormente, podem preceder os sintomas motores da DP. No entanto, poucos trabalhos avaliaram a modulação autonômica e rigidez arterial nesta população.

Distúrbios cardiovasculares foram detectados em aproximadamente 80% dos pacientes com DP, sendo a Hipotensão Ortostática, a disfunção autonômica relacionada ao coração mais comum (30-40% dos casos)(10,28). Outras alterações cardíacas também foram encontradas em pacientes com DP com perda da inervação simpática do coração, aumento da variabilidade da pressão arterial e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, bem como incompetência cronotrópica(25,29). A insuficiência cardíaca é uma das principais causas de morte entre os pacientes com DP, com o dobro da prevalência em comparação com a população geral(10). A função cardíaca deve ser monitorada em pacientes com DP, independentemente de ser uma consequência direta da doença ou uma comorbidade associada ao envelhecimento.

Investigar a condição cardíaca na DP pode fornecer um diagnóstico *in vivo* mais preciso (e mais precoce), uma vez que nem todos os pacientes são sintomáticos. Estabelecer as características e sintomas clínicos da disautonomia permite o monitoramento dos pacientes para prevenir consequências indesejáveis da insuficiência cardíaca, bem como a adaptação de tratamentos precisos. A investigação da melhor medida hemodinâmica e cardiovascular que possa detectar déficits e alterações clínicas, seja precocemente ou ao longo da doença, garante maior credibilidade e assertividade no emprego de um programa de reabilitação. A ampliação do arsenal de recursos que avaliam os parâmetros centrais na rotina de acompanhamento dos pacientes já é amplamente utilizada em outras alterações patológicas, no entanto, ainda pouco investigada quanto à confiabilidade e concordância de suas respostas na DP.

Além das medidas mais convencionalmente usadas para avaliação do sistema cardiovascular, como a PA sistólica e diastólica, a VFC vem ganhando importância atualmente como ferramenta de avaliação do sistema nervoso autônomo e possível ferramenta clínica promissora para avaliar e identificar comprometimentos na saúde, com ampla possibilidade de uso e custo-benefício, com a aplicação da técnica e facilidade para aquisição de dados. Associado a ela, o conhecimento das alterações patológicas nas grandes artérias é uma importante contribuição para a patogênese da doença cardiovascular. O aumento da rigidez arterial está associado a vários fatores de risco cardiovascular, desta forma a detecção de alterações na rigidez pode permitir a identificação precoce de indivíduos em risco, em um estágio em que a intervenção pode ser mais benéfica. Neste contexto, a avaliação da PA central e os demais parâmetros centrais de rigidez arterial, permitem uma adequada determinação de índices do enrijecimento das grandes arterial.

1.5 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A levodopa (L-3,4-Dioxifenilalanina) tem representado o padrão ouro para o tratamento da Doença de Parkinson (DP). Possui estrutura química diferenciada, permitindo atravessar a barreira hematoencefálica, convertendo-se em dopamina no cérebro. Por sua vez, ela ativa os receptores dopaminérgicos e compensa a diminuição da dopamina endógena(30).

No entanto, anormalidades cardiovasculares também podem aparecer como efeito colateral do tratamento da DP(23,30). A levodopa tem um efeito inotrópico negativo no coração, que por sua vez pode diminuir a pressão arterial e agravar a hipotensão. A dopamina exerce um efeito inibitório na transmissão adrenérgica. Portanto, pode-se esperar que a dopamina derivada da levodopa reduza a pressão arterial e diminua a glicose e os lipídios no sangue(23). Adicionalmente, para reduzir a dose e os efeitos colaterais da dopamina gerada periféricamente, a levodopa é combinada com um inibidor periférico da descarboxilase (carbidopa ou benserazida)(20).

1.6 REPRODUTIBILIDADE DAS MEDIDAS CARDIOVASCULARES

A análise da reprodutibilidade de um instrumento ou método deve ser considerada, tendo em vista que dados obtidos sem reprodutibilidade asseverada, induz a resultados não representativos ou generalizáveis, comprometendo a eficácia e segurança da interpretação dos dados e das decisões clínicas.

A reprodutibilidade é um termo abrangente que engloba os conceitos de concordância e confiabilidade. Ambos os conceitos dizem respeito à questão de saber se os resultados da medição são reprodutíveis em situações de teste-reteste. As repetições podem dizer respeito a diferentes momentos de medição, diferentes condições, diferentes avaliadores ou mesmo avaliador em momentos diferentes(31).

Pode ser avaliada dentre outros aspectos pela confiabilidade e a concordância. A confiabilidade de uma medida avalia o grau em que os objetos de estudo, geralmente pessoas, mantêm as suas posições numa amostra de medidas repetidas, o que representa a capacidade da medida em distinguir e/ou classificar os indivíduos entre si apesar dos erros que ela possui. Para estabelecer a confiabilidade, a variação da medida intraindivíduo é relacionada à variação da medida existente entre os indivíduos. Para confiabilidade, esse erro de medição está relacionado à variabilidade entre as pessoas e nos diz o quão bem elas podem ser distinguidas umas das outras(31). Por outro lado, a concordância avalia o quão perto estão os resultados das medidas repetidas dos indivíduos, estabelecendo o erro de medida. O desvio padrão dos valores das medições repetidas de uma pessoa representa a concordância. Uma avaliação completa de reprodutibilidade envolve ambos os parâmetros, além da presença ou não do erro sistemático(31,32).

Uma avaliação mais pura do erro de medida, sem influência da heterogeneidade da amostra se dá através de parâmetros de concordância, que avaliam somente essa variabilidade intraindivíduo entre medidas repetidas, estabelecendo assim, o erro de media(32,33). Para medidas com distribuição normal e homocedasticidade, um método altamente recomendado para avaliar a concordância é calcular o erro típico (ET), que estima o erro de uma medição, fornecendo o resultado na mesma unidade da medida realizada, o que facilita a interpretação dos resultados (31–33). Quanto menor o ET maior será a concordância da medida. Existem diferentes formas de calcular o ET. Um método simples é dividir o desvio padrão das diferenças entre teste e reteste (DPD) por $\sqrt{2}$ (31–33). Outra maneira é derivar o ET do CCI, onde $ET = DP \times \sqrt{1 - CCI}$, sendo DP o desvio padrão da amostra (33). Com base no ET pode-se calcular a

mínima diferença detectável (MDD), através da seguinte fórmula: $1.64 \times \sqrt{2} \times ET$, a qual representa a menor mudança entre medidas repetidas que pode ser atribuída a um efeito real e não apenas a uma variação aleatória da medida (31,33). A MDD pode ser utilizada no monitoramento de respostas individuais na clínica, fornecendo um valor de corte para interpretar uma mudança observada entre testes como real ou variação aleatória da medida.

Para avaliar a concordância em medidas com distribuição normal, mas heterocedásticas, pode-se empregar o coeficiente de variação (CV). Existem várias formas de calcular o CV, um método simples para avaliar o CV em medidas repetidas de um indivíduo é dividir o desvio padrão das medidas por sua média e multiplicar por 100 (33). O CV também pode ser obtido através do quociente entre o ET e a média dos valores médios do teste e reteste(32). Ao apresentar o erro de medida em valores percentuais, o CV permite a comparação entre resultados obtidos com diferentes técnicas, em diferentes unidades de medida e com diferentes valores médios(32,33). Entretanto, é importante ressaltar que um mesmo CV pode representar um erro desprezível para uma medida e significativo para outra.

Nesse sentido, embora alguns autores tenham adotado arbitrariamente que um $CV \leq 10\%$ é aceitável, a adoção de valores de corte para definir boa concordância tem sido criticada(33) (ATKINSON; NEVILL, 1998) e a correta interpretação de resultados deve considerar as implicações clínicas do erro de medida demonstrado(33,34).

Tendo em vista que uma análise completa da reprodutibilidade é composta pela avaliação da presença de erro sistemático e ET, grau de confiabilidade e grau de concordância, e que nenhum índice avalia todos esses aspectos simultaneamente, recomendase a utilização conjunta de diferentes índices para uma quantificação robusta do grau de reprodutibilidade de uma medida(31,32). Dentro da nossa proposta de estudo utilizamos os seguintes parâmetros para avaliação da reprodutibilidade:

- Erro Sistemático: Tendência de alteração que atinge a maioria dos indivíduos em uma única direção e detecta a mudança nos valores médios entre testes. A ANOVA com medidas repetidas é utilizada para comparar mais de 2 repetições de teste. O erro sistemático é a diferença entre a média de um número considerado suficiente de medições e o resultado verdadeiro esperado. A comparação dos valores médios permite a identificação da presença de erro sistemático(31).
- Erro Típico: estima o erro de uma medição, fornecendo o resultado na mesma unidade da medida realizada, o que facilita a interpretação dos resultados

- Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI): Expressa a proporção de variabilidade das medidas observadas que é explicada pela variabilidade do valor livre dos sujeitos. Relaciona o erro de medida à variabilidade entre objetos de estudo. O CCI é uma relação que varia em valor entre 0 (representando uma medição totalmente não confiável) e 1 (implicando confiabilidade perfeita)(31,32).
- Limites de Concordância Bland Altman: O método Bland-Altman calcula a diferença média entre dois métodos de medição (o viés ou média das diferenças) e os limites de concordância de 95% como a diferença média (2 vezes o DP) – ou mais precisamente 1,96 vezes o DP. Espera-se que os limites de 95% incluam 95% das diferenças entre os dois métodos de medição. A concordância leva em consideração tanto a consistência quanto as diferenças sistemáticas entre as medições. Portanto, é uma medida mais rigorosa da confiabilidade, pois exige que as medições sejam semelhantes tanto em termos de tendência quanto de magnitude.
- Coeficiente de Variação: É um indicador da variabilidade de um conjunto de dados.

Para além destes aspectos da reprodutibilidade e para interpretação da magnitude dos efeitos de medida ou de tratamento encontrados em uma amostra, é igualmente importante identificar a mínima mudança detectável (MMD).

- MMD é definida como a quantidade mínima de diferença que não é atribuível à variação na medida e indica a verdadeira variação e não um erro de medida(35). Pode ser utilizada no monitoramento de respostas individuais na clínica, fornecendo um valor de corte para interpretar uma mudança observada entre testes como real ou variação aleatória da medida(31,32). Assim, e de acordo com os dados obtidos, um valor de mudança observado que seja inferior aos valores obtidos não é distinguível do erro de medida, ou seja significa que não houve qualquer alteração no parâmetro avaliado. Da mesma forma, se o valor obtido for igual ou acima dos valores referidos, significa que houve uma alteração nos parâmetros avaliados e não um erro de medida(35).

A avaliação das funções autonômicas e a análise de seus resultados implicam na avaliação do participante em repouso e em suas atividades cotidianas. Tal processo é essencial para predição, diagnóstico e manejo da doença. Contudo, para que seja possível utilizar as

medidas de variabilidade da função cardiovascular e função autonômica para obtenção de um diagnóstico ou mesmo para a comparação de resultados alcançados em uma proposta de terapia, é importante que estes resultados apresentem indicadores de reprodutibilidade aceitáveis, garantindo, assim, que diferenças entre as condições sejam expressão das condições clínicas e não decorrentes de variações de medida.

Até o momento, desconhecemos um trabalho que tenha avaliado a reprodutibilidade da pressão arterial braquial e aórtica, parâmetros de rigidez arterial e modulação autonômica cardíaca em pacientes com DP.

1.5.1 Pressão Arterial

Alguns instrumentos nos permitem medir a PA. Quando consideramos a PA braquial, a medida intra-arterial é considerada o padrão ouro, mas é invasiva, o que impede sua utilização na prática clínica. Assim, o método auscultatório, utilizando o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, é considerado o “padrão ouro não invasivo” e, outra forma de medir a PA é o método oscilométrico, que apesar de possuir limitações, tem o seu uso recomendado desde que os aparelhos estejam validados.(36). Utilizamos em nosso estudo o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. A PA aórtica é uma medida hemodinâmica semelhante a pressão arterial convencional porém avaliada de forma indireta por equipamento específico, que avalia a pressão na saída do sangue na raiz da aorta(37). Utilizamos a toniometria de aplanção para esta medida. A PA braquial medida com esfigmomanômetro não pode ser considerada equivalente da pressão aórtica, pois esta apresenta valores invariavelmente mais baixos(38).

A reprodutibilidade das medidas de PA realizadas em repouso já foi avaliada para outras populações. Contudo, até este momento, nenhum em pacientes com DP. Para tanto, resumimos dados de estudos de PA em repouso, considerando amostras de participantes saudáveis e hipertensos (tabela 1).

Tabela 1- Resultados de reprodutibilidade das medidas de pressão arterial em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.

1º	Autor	Amostra	Variáveis (técnica)	Análise estatística	Resultados
	Stergiou (2002)	133 hipertensos	PAS e PAD (auscultatória)	DPD	PAS: 11,0 mmHg. PAD: 6,6 mmHg. PAS: 0,84 PAD: 0,79
	Stanforth (2000)	822 saudáveis	PAS e PAD (oscilométrica)	CCI	
	Aquino (1996)	502 saudáveis	PAS e PAD (auscultatória)	CCI	PAS: 0,96 PAD: 0,93 PAS: 13,4 mmHg. PAD: 9,6 mmHg.
	Bottini (1992)	100 hipertensos não (auscultatória)	PAS e PAD tratados	DPD	
	Reeves (1992)	6 normotensos e 22 com hipertensão de limítrofe a leve	PAS e PAD (auscultatória)	CCI e DPD	DPD: PAS: 7,5 mmHg PAD: 8,4 mmHg CCI PAS 0,85 PAD: 0,64
	Siebenhofer (1999)	25 saudáveis	PA periférica e PA aórtica (oscilométrica, toniometria de aplanação)	Bland- Altman	PAS: Média das diferenças de 0,1 (DP 1,7) mmHg PAD: Média das Diferenças 0,1 (DP 0,7) mm Hg.
	Watson (1986)	32 hipertensos	PAS e PAD (auscultatório)	DPD (1º a 4º visita)	PAS: 10,4 mmHg PAD: 6,8 mmHg

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DPD: desvio padrão das diferenças entre teste e reteste; CCI: coeficiente de correlação intraclasse;

1.5.2 Modulação Autonômica

A VFC é uma forma de avaliação da modulação autonômica, avaliando a flutuação no tempo entre batimentos cardíacos sucessivos (intervalos R-R), refletindo a modulação simpática e parassimpática da atividade cardíaca. Pode ser feita por índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência (análise espectral), e métodos não-lineares(39). Nosso trabalho abrangerá as seguintes medidas:

- Domínio do tempo:
 - SDNN –Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms. Representa a atividade simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal.
 - RMSSD –Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms. O índice RMSSD representa a atividade parassimpática, pois é encontrado a partir da análise de intervalos RR adjacentes(39,40).

- Domínio da frequência:
 - Banda de Alta frequência (AF) corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
 - Banda de Baixa frequência (BF) é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
 - Razão BF/AF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração.

A normalização dos dados da análise espectral (AF normalizada- AFn, BF normalizada- BFn) pode ser utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de VLF. Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100(39).

A reprodutibilidade da VFC realizadas em repouso já foi avaliada para outras populações. Contudo, até este momento, nenhum em pacientes com DP. Para tanto, resumimos dados de estudos da VFC em repouso, considerando amostras de participantes saudáveis e hipertensos (tabela 2).

Tabela 2- Resultados de reprodutibilidade da VFC em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.

1º	Autor	Amostra	Variáveis	Análise	Resultados
(data)			(técnica)	estatística	
Willians (2017)		60 saudáveis	VFC (Polar® RS800CX™).	CCI	CCI: SDNN (0,37 a 0,52) RMSSD (0,41- 0,64) BF/AF(0,4-0,66)
Cipryan (2013)		99 saudáveis	VFC (análise espectral)	CCI	CCI: 0,48 a 0,78.
Pinna (2007)		39 saudáveis	VFC (análise espectral)	CCI	CCI: 0,65 a 0,88;
Marks (1999)		8 saudáveis	VFC (análise espectral)	CCI	SDNN CCI: 0,89 AF 0,67 BF 0,78 BF/AF 0,96

Legenda: VFC: variabilidade frequência cardíaca; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; AF: alta frequência; BF; baixa frequência, BF/AF: razão baixa frequência/ alta frequência.

1.5.3 Rigidez Arterial

A rigidez arterial pode ser medida por meio de técnicas não invasivas, reprodutíveis como a medida da velocidade da onda de pulso (VOP), considerada o método padrão-ouro para avaliação da rigidez aórtica. Além deste, outros parâmetros são utilizados para avaliação da RA como o índice de aumento (AiX) e a pressão de pulso (PP). O sistema Sphygmocor usa o princípio da tonometria de aplanção para registrar com precisão as formas de onda arteriais periféricas das artérias radial, carótida ou femoral. Aplicando uma função de transferência

integral validada, a forma de onda aórtica central pode ser derivada. Em particular, as pressões centrais podem ser medidas e o AiX calculado, como um índice de rigidez arterial.

- VOP: Medida não invasiva para avaliar a rigidez arterial, sendo considerado o padrão ouro desta. A medida da VOP é aceita como um método simples, não invasivo e reproduzível na avaliação da rigidez arterial. A velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP aórtica) é uma medida direta e representa o modelo propagativo do sistema arterial. A VOP é expressa pela divisão da distância entre os dois pontos e o tempo que a onda de pulso leva para percorrer este segmento. Os riscos relativos para eventos e mortalidade cardiovasculares foram significativamente maiores quanto maiores os valores da VOP.
- PP: É definida como a diferença entre pressão sistólica e a pressão diastólica, e é usada indiretamente como marcador de rigidez arterial, sendo um preditor de risco para infarto miocárdico, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. A pressão de pulso não expressa totalmente o fenômeno pulsátil arterial, entretanto, é a expressão mais adequada da onda de ejeção ventricular, e conseqüentemente da velocidade do fluxo sanguíneo na árvore arterial e amplitude da onda refletida(5,41)
- PA central (Aórtica): Resultante da soma dos componentes anterógrado e retrógrado (ou onda refletida). O sangue ejetado na aorta ascendente gera uma onda de pressão (onda anterógrada), a qual se propaga a partir da aorta ao longo da árvore arterial, que apresenta numerosos ramos. Esta propagação é progressivamente amplificada da aorta central até as artérias periféricas. Ao chegar à periferia e encontrar as ramificações e bifurcações da árvore arterial, a onda de pulso gera uma onda de reflexão, que caminha em sentido retrógrado e retorna à aorta ascendente e ao coração, conhecida como onda retrógrada. Portanto, a PAC é resultante da soma dos componentes anterógrado e retrógrado (ou onda refletida)(42,43).
- AiX : É definido como a proporção de pressão de pulso central devido ao pico sistólico tardio, que é atribuído à onda de pulso refletida. Ele mostra resistência vascular periférica e possível dano endotelial, e seu aumento é considerado um sinal precoce de aterosclerose. A PP é a diferença entre as pressões sistólica e diastólica e valores > 60 mmHg são considerados sinais de risco cardiovascular(44). Reflete o desempenho hemodinâmico de grandes

vasos sanguíneos de conduto e está inversamente relacionada com a complacência vascular.

Tabela 3- Resultados de reprodutibilidade da rigidez arterial em repouso (saudáveis e hipertensos) observados na literatura.

1º Autor(data)	Amostra	Variáveis (técnica)	Análise estatística	Resultados
Kubalski (2020)	74 hipertensos	VOP carotídeo-femoral (toniometria de aplanção)	CCI	CCI: 0,85
Siebenhofer (1999)	25 saudáveis	AiX (toniometria de aplanção)	Bland-Altman	AiX -22 a +40% Observador 1 Média das diferenças 0,4 (DP. 6,4)% Observador 2 Média da diferença 0,1 (DP. 2,1) mm Hg
Wilkinson (1998)	VOP: 24 indivíduos (10 controles, oito hipertensos e seis hipercolesterolêmicos) AiX: 33 indivíduos (cinco controles, 12 diabéticos e 16 hipertensos)	VOP Aix (toniometria de aplanção)	Gráficos de Bland-Altman DP	VOP DP: 1,17 m/s DP 5,37%

Legenda: VOP: velocidade da onda de pulso; AIX; índice de aumento; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; DP; desvio padrão.

2. OBJETIVO

Avaliar a reprodutibilidade dos parâmetros de regulação autonômica e a função cardiovascular durante o repouso em pacientes com DP.

3. MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

A amostra foi composta por 20 pacientes com DP, homens, que aceitaram participar do estudo, recrutados da Associação Brasil Parkinson. As coletas dos dados foram realizadas na Universidade Nove de Julho. Os participantes que se mostraram interessados em participar do estudo e que, aparentemente, enquadravam-se ao perfil proposto assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após esta assinatura, passaram por exames preliminares visando a checagem da adequação aos critérios e a obtenção de dados descritivos da amostra.

3.2 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho. Os pacientes foram devidamente esclarecidos a respeito de todos os procedimentos aos quais seriam submetidos, dos potenciais riscos e dos benefícios do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Dentre os critérios de inclusão os pacientes: I) não apresentavam outras doenças neurológicas além da DP; II) entre os estágios 1 a 3 de Hoehn & Yahr; III) tinham 50 anos ou mais de idade; IV) não apresentavam doenças cardíacas, lesão cerebral sofrida através de uma lesão vascular, tumoral, infecciosa ou metabólica; V) não tomavam medicamentos que afetassem diretamente a regulação autonômica, como os beta-bloqueadores; VI) Utilizavam o medicamento Levodopa ou os seus derivados para o tratamento da DP; VII) não tinham problemas musculoesqueléticos que pudessem interferir com a prática do exercício aeróbico, e; VIII) não estavam envolvidos em um programa regular de exercício aeróbico nos últimos 6 meses.

3.4 CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho da amostra calculado foi de 20 pacientes, considerando uma taxa de desistência esperada de 10%. O cálculo foi baseado Coeficiente de Correlação Intraclasse pelo

Sample size and optimal designs for reliability studies. Statistics in medicine, considerando um CCI mínimo de 0,60, nível de significância p 0,05 e potência de 0,80.

3.5 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

3.5.1 Avaliação do Estágio da Doença

Para a avaliação do estágio da DP, os pacientes foram classificados pela escala de Hoehn e Yahr modificada. Só fizeram parte do estudo, os pacientes classificados nos estágios 1 a 3 dessa escala, ou seja, os pacientes que apresentavam alterações unilaterais ou até bilaterais sem déficit de equilíbrio ou alguma instabilidade postural, porém eram capazes de viver independentemente.

3.5.2 Avaliação Motora da Doença de Parkinson

Para avaliar o grau de severidade motora da DP foi utilizada a parte III da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson – UPDRS 71. Esta parte da escala possui 14 itens com pontuação variando de 0 a 4 pontos em cada item, sendo que o valor máximo (4) indica um maior comprometimento motor.

3.5.3 Avaliação Cognitiva Montreal

Para avaliar deficiências cognitivas leves foi utilizado o instrumento “Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA)”. Este instrumento acessa diferentes domínios cognitivos, como atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visoconstrutivas, conceituação, cálculo e orientação. A pontuação total é de 30 pontos, sendo a pontuação de 26 ou mais considerado normal.

3.5.4 Anamnese e antropometria

Foi aplicada uma anamnese, incluindo questões sobre: dados pessoais, condição atual de saúde, antecedentes pessoais de saúde e prática de exercícios físicos de lazer.

A massa corporal e a estatura foram medidas numa balança e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo quociente da massa corporal (kg) e quadrado da estatura

(m²), desta forma, a unidade de medida deste indicador é Kg/m². O estado nutricional foi determinado a partir do valor bruto de IMC, e definidos três pontos de corte para o indicador de IMC (valores de IMC de 18,5, 25,0 e 30,0), permitindo a seguinte classificação: IMC maior ou igual a 18,5 e menor que 24,99: adulto com peso adequado (Eutrófico); IMC maior ou igual a 25,0 e menor que 29,99: adulto com Sobrepeso e IMC maior ou igual a 30,0: adulto Obeso.

3.6 DESFECHOS DE INTERESSE

3.6.1 Recomendações para as coletas

Todos os sujeitos realizaram três dias de medidas em repouso. Todas as avaliações foram realizadas com os pacientes com DP em “estado on” da medicação (efeito habitual da medicação). Antes das sessões, os pacientes foram instruídos a realizarem uma refeição leve 2 horas antes das avaliações, a não ingerirem estimulantes (e.g. café, Coca-cola, entre outros) nesse dia e a não praticarem nenhum exercício físico durante as 48 horas antecedentes. As medidas foram realizadas no período da tarde, iniciando entre 14:00 e 15:00 h, e a temperatura do laboratório será mantida entre 20 e 22°C.

Para as medidas, depois de 20 minutos de repouso na posição deitada, a pressão arterial braquial e central, a frequência cardíaca e a velocidade da onda de pulso eram mensuradas para a avaliação da função e da estrutura cardiovascular de repouso. Em seguida, os sinais da frequência cardíaca batimento a batimento foram coletados por 10 minutos para posterior análise da avaliação da modulação autonômica cardíaca de repouso (análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca).

3.6.2 Pressão Arterial Braquial

A pressão arterial braquial foi avaliada através do método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente(45). As mensurações realizadas em repouso foram triplicatas, em ambos os braços, com os sujeitos na posição supina.

3.6.3 Pressão Arterial Central

A medida da pressão arterial central foi realizada pela análise da onda de pulso da artéria radial por meio da técnica de tonometria de aplanção (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). Para tanto, após a medida da pressão arterial braquial, também na posição supina, foram utilizados 11 segundos de gravação da onda da pressão arterial radial. Após esse procedimento o Software SphygmoCor® derivou a onda de pressão da aorta ascendente, equivalente à onda de pressão medida por um cateter invasivo obtendo-se os valores de pressão arterial central sistólica, diastólica e média.

3.6.4 Frequência Cardíaca

Os sinais dos intervalos R-R (intervalo entre dois batimentos cardíacos) foram coletados pelo monitor Polar V800 (Polar Electro, Finland) em uma frequência de amostragem de 1000 Hz. Os valores da frequência cardíaca foram considerados as médias dos intervalos R-R durante cada 30 segundos. Em todos os momentos em que foi realizada a medição da pressão arterial braquial, foram considerados os 30 segundos anteriores para a medida da frequência cardíaca.

3.6.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os sinais dos intervalos R-R da frequência cardíaca foram analisados pelo software Kubios (v 2.2, Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland). Foi considerado um sinal válido aqueles com pelos menos cinco minutos de sinal estacionário. A variabilidade da frequência cardíaca foi considerada pelos índices do domínio do tempo baseados nos intervalos R-R adjacentes, como: I) o desvio padrão de todos os intervalos R-R (SDDN); II) a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado entre os adjacentes intervalos R-R (RMSSD); e III) a porcentagem das diferenças sucessivas entre os maiores intervalos R-R que 50 ms (pNN50). O SDDN foi aceito como marcador da variabilidade total (modulação autonômica parassimpática e simpática cardíaca) e RMSSD e pNN50 como predominantemente marcadores de modulação autonômica parassimpática cardíaca(40).

A variabilidade da frequência cardíaca também foi analisada pelo domínio da frequência, em que os intervalos R-R foram analisados pela Transformação Rápida de

Fourier. Os componentes de baixa – (BFR-R: 0.04-0.15Hz) e alta frequência (AFR-R: 0.150.4Hz) foram expressos em unidades absolutas (ms²) e normalizados (un) e aceitos como marcadores predominantemente de modulação autonômica simpática e parassimpática cardíaca, respectivamente(40).

3.6.6 Rigidez Arterial

A estimativa da rigidez arterial central foi obtida a partir da avaliação da velocidade da onda de pulso seguindo as orientações da Clinical Application of Arterial Stiffness, Task Force III(46,47). Para tanto, foi utilizada a técnica de tonometria de aplanção. As ondas de pulso carótido-femoral foram registradas sequencialmente por transdutores transcutâneos posicionados acima das artérias utilizando-se um aparelho de tonometria por aplanção (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). O registro eletrocardiográfico foi obtido simultaneamente às medidas como padrão de referência para calcular o tempo de trânsito da onda de acordo com o método “foot-to-foot”. As distâncias entre superfícies foram medidas pelo investigador: entre o ponto de gravação da artéria carótida e da fúrcula esternal, entre a fúrcula esternal e o ponto de gravação na artéria femoral. A distância percorrida pela onda de pulso foi calculada pela subtração distância mais distal e a mais proximal. A velocidade da onda de pulso foi calculada como = distância percorrida pela onda de pulso (m) / tempo de trânsito (s).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão. O erro sistemático foi avaliado pela ANOVA One Way para medidas repetidas, comparando as médias obtidas nos três momentos de visita da pesquisa. Quando necessário foi utilizado o *post hoc* de Bonferroni. A confiabilidade, foi medido pelo coeficiente de correlação intraclass (CCI) e a concordância foi avaliada pela média das diferenças e pelos limites de concordância de BlandAltman. A abordagem gráfica de Bland-Altman foi utilizada para apresentação dos resultados. A mínima diferença detectável (MDD), que define a diferença mínima que pode ser atribuída a um efeito real e não a uma variação aleatória em um indivíduo, foi também calculado como $1,64 \times \sqrt{2} \times$ Erro Padrão da Média. Um nível de $p < 0,05$ foi aceito como significativo.

4. RESULTADOS

Vinte pacientes completaram o estudo. Apresentaram idade maior que 60 anos (65 ± 7 anos), com tempo médio de doença 6,5 anos, em sua maioria no estágio II (75%), hipertensos (4%) e sobrepeso (40%), relatando a fisioterapia 1x/semana como principal atividade física realizada (35%). Os valores médios e desvios padrão, bem como frequência absoluta da amostra são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4- Características Gerais dos Participantes (n=20) (continua)

Idade (anos)	65±7
Tempo de Doença (anos)	6,5±3,5
Estado Nutricional (Kg/m²)	
Eutrófico, n %	5 (25)
Sobrepeso, n %	8 (40)
Obeso, n %	7 (35)
Estágios da Doença	
I (1-1,5), n %	3 (15)
II (2-2,5), n %	15 (75)
III (3), n %	3 (2)
Fatores de Risco Cardiovascular	
Dislipidemia, n %	2 (10)
Alterações Osteomusculares, n %	6 (30)
Hiperplasia Prostática Benigna, n %	2 (10)
Hipertensão, n %	4 (20)
Depressão, n %	1 (5)
Insônia, n %	1 (5)
Medicamento Antiparkinsoniano	20 (100)
Atividade Física	
Fisioterapia 1x/semana, n %	7 (35)
Fisioterapia 2x/semana, n %	4 (21)
Fisioterapia 3x/semana, n %	9 (45)

Tabela 5- Características Gerais dos Participantes (n=20) (conclusão)

Atividade Física	
Dança Sênior, n %	2 (10)
Pilates	2 (10)

Valores foram expressos como média \pm desvio padrão e frequência absoluta. Eutrofia foi considerada como valores ente 18,5-24,99 kg/m²; Sobrepeso 25-29,99 kg/m² e Obesidade como maior que 30 kg/m².

4.1 PRESSÃO ARTERIAL

Na tabela 5, são apresentadas as médias das pressões e o ET nas 3 visitas realizadas. A PA Sistólica Braquial foi menor na visita 2 comparada às visitas 1 e 3 (116 \pm 4 vs. 122 \pm 3 e 122 \pm 3 mmHg, p=0,029) e a PA Sistólica Aórtica foi menor na visita 2, comparada às visitas 3 e 1 (106 \pm 15 vs 109 \pm 15 e 113 \pm 15, p= 0,039). A PA diastólica braquial e aórtica foi similar entre as 3 visitas.

Tabela 6- Média da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica e ET (n=20)

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	p	ET
PA Sistólica Braquial (mmHg)	122 \pm 13*	116 \pm 16	120 \pm 15	0,029	2,93
PA Diastólica Braquial (mmHg)	75 \pm 9	73 \pm 8	75 \pm 7	0,132	2,06
PA Sistólica Aórtica (mmHg)	113 \pm 15*	106 \pm 15	109 \pm 14	0,039	5,45
PA Diastólica Aórtica (mmHg)	75 \pm 8	73 \pm 9	76 \pm 8	0,068	2,16

Valores foram expressos como média \pm desvio padrão. / * diferente da visita 2 e 3

Na tabela 6, são apresentados os valores de confiabilidade pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI) das pressões das 3 visitas realizadas. O CCI variou de 0,89 a 0,92 para as PA braquial e aórtica

Tabela 7- Valores de confiabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica braquial (n=20) (continua)

	CCI	Limite Superior	Limite Inferior	Valor p
Pressão Arterial Sistólica Braquial	0,921	0,834	0,966	0,00
Pressão Arterial Diastólica Braquial	0,892	0,772	0,954	0,00

Tabela 8- Valores de confiabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica braquial (n=20) (continua)

	CCI	Limite Superior	Limite Inferior	Valor p
Pressão Arterial Sistólica Aórtica	0,842	0,666	0,932	0,00
Pressão Arterial Diastólica Aórtica	0,887	0,761	0,952	0,00

CCI: Coeficiente de correlação intraclasse

Na tabela 7 são apresentadas as médias das diferenças e os limites de concordância de Bland-Altman das pressões em comparação das visitas realizadas (visitas 1 e 2 e visitas 2 e 3).

Para a PA as menores diferenças médias foram observadas entre as visitas 2 e 3 para a PA sistólica e diastólica braquial (-3,5 e 2,2 mmHg, respectivamente) e para a PA sistólica aórtica (-3,00 mmHg).

Tabela 9- Valores de concordância da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica, parâmetros de modulação autonômica e rigidez arterial (n=20)- (continua)

	Visitas 1 e 2	Visitas 2 e 3
Pressão Arterial Sistólica Braquial (mmHg)		
Média das Diferenças	-5,9	-3,5
Desvio Padrão	9,8	7,1
Limites Superior e Inferior	(-25, 4, 13,6)	(-17,6, 10,7)
Coeficiente de Variação (%)	2	1
Pressão Arterial Diastólica Braquial (mmHg)		
Média das Diferenças	2,5	-2,2
Desvio Padrão	6,4	4,4
Limites Superior e Inferior	(-10,3, 15,3)	(-11,1, 6,6)
Coeficiente de Variação (%)	3	1
Pressão Arterial Sistólica Aórtica (mmHg)		
Média das Diferenças	7,5	-3,0
Desvio Padrão	14,6	6,4
Limites Superior e Inferior	(-21,7, 36,6)	(-15,8, 9,8)
Coeficiente de Variação (%)	6	1

Tabela 10- Valores de concordância da pressão arterial sistólica e diastólica braquial e aórtica, parâmetros de modulação autonômica e rigidez arterial (n=20)- (conclusão)

	Visitas 1 e 2	Visitas 2 e 3
Pressão Arterial Diastólica Aórtica (mmHg)		
Média das Diferenças	2,3	-3,1
Desvio Padrão	6,7	4,5
Limites Superior e Inferior	(-11,1, 15,7)	(-12,2, 6,0)
Coeficiente de Variação (%)	3	2

As plotagens de Bland-Altman são apresentadas na Figura 1 e 2, em relação à PA braquial (sistólica e diastólica), comparando as 3 visitas (visita 1 e 2, visitas 2 e 3 e visitas 1 e 3).

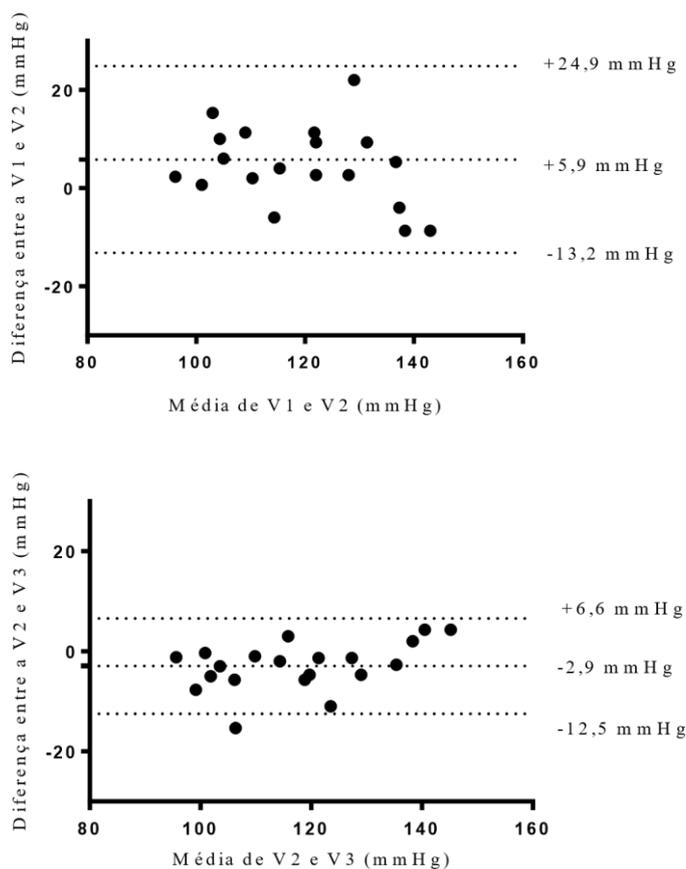


Figura 1- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da PA sistólica braquial em comparação da Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2)– n=20

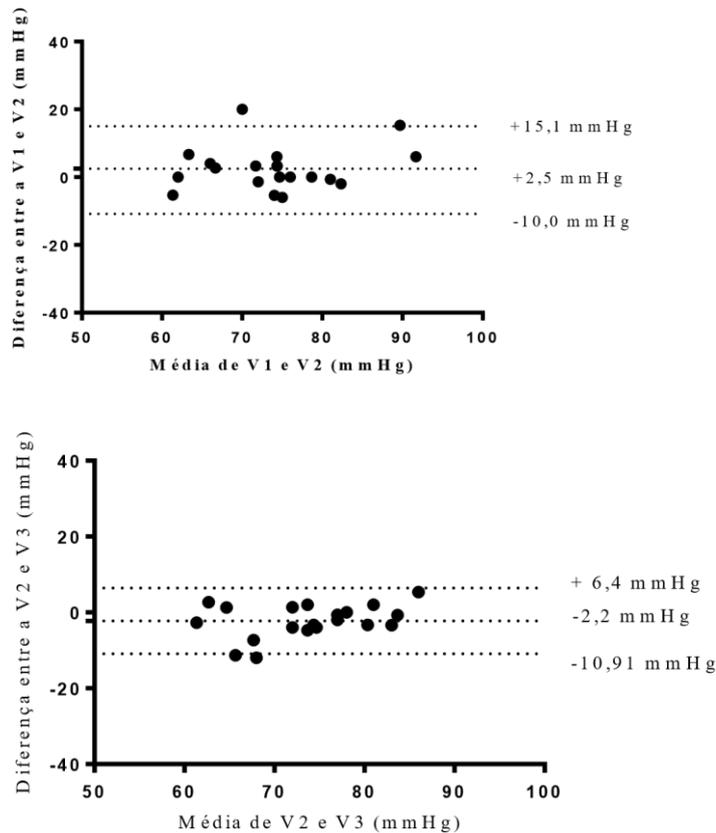


Figura 2- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da PA diastólica braquial em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).

Na tabela 8 são apresentadas as mínimas diferenças detectáveis em relação à PA (sistólica e diastólica) braquial. Os menores valores ocorreram entre as visitas 2 e 3 para ambas pressões (3,05 e 2,53mmHg).

Tabela 11- Mínima Diferença Detectável da PA sistólica e diastólica braquial (n=20)

	3 Visitas	V1 e V2	V2 e V3
Pressão Arterial Sistólica Braquial (mmHg)			
Mínima Diferença Detectável	6,8	6,6	3,1
Pressão Arterial Diastólica Braquial (mmHg)			
Mínima Diferença Detectável	4,8	4,5	2,5

V1: visita 1/ V2: visita2/ V3:visita 3

4.2 MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA.

Na tabela 9, são apresentados os parâmetros de modulação autonômica. Os valores médios e desvio padrão foram similares entre as 3 visitas ($p > 0,05$).

Tabela 12- Média dos parâmetros de modulação autonômica e ET(n=20)

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	p	ET
Intervalo R-R (ms)	916±129	888±106	939±111	0,15	47
SDNN (ms)	29±32	32±24	28±25	0,86	16
RMSSD (ms)	37±32	39±26	36±31	0,95	24
Baixa Frequência (Hz)	301±526	364±553	551±1078	0,37	346
Alta Frequência (Hz)	384±894	146±211	207±299	0,34	451
Baixa Frequência normalizada (un)	61±13	63±12	64±12	0,77	10
Alta Frequência normalizada (un)	39±13	37±12	36±12	0,76	10
Razão BF/AF/	2±1	2±1	2±1	0,78	0,77

Valores foram expressos como média ± desvio padrão./ SDNN: Desvios- Dos Interv

Normais; RMSSD: Raiz Quadrada Da Média Da Soma Dos Quadrados Das Diferenças Entre Os Intervalos NN Adjacentes

Na tabela 10, são apresentados os valores de confiabilidade pelo coeficiente de correlação intraclassa (ICC) dos parâmetros de modulação autonômica das 3 visitas realizadas. O CCI variou de 0,56 a 0,70 para estes parâmetros ($p < 0,05$).

Tabela 13- Valores de confiabilidade dos parâmetros de modulação (n=20) (continua)

	CCI	Limite Superior	Limite Inferior	p
Intervalo R-R	0,820	0,584	0,932	0,01
SDNN	0,697	0,300	0,885	0,03
RMSSD	0,558	-0,19	0,833	0,03
Baixa Frequência	0,786	0,506	0,919	0,01
Alta Frequência normalizada	0,568	0,003	0,837	0,03
Relação Baixa Frequência/ Alta Frequência	0,617	0,116	0,855	0,01

CCI: Coeficiente de correlação intraclassa; SDNN: Desvios-Padrão Dos Intervalos RR Normais;

RMSSD: Raiz Quadrada Da Média Da Soma Dos Quadrados Das Diferenças Entre Os Intervalos NN Adjacentes

Na tabela 11 são apresentadas as médias das diferenças e os limites de concordância de Bland-Altman dos parâmetros de modulação autonômica em comparação das visitas realizadas (visitas 1 e 2; visitas 2 e 3 e visitas 1 e 3).

Os parâmetros de modulação autonômica apresentaram menores diferenças médias para SDNN e RMSSD nas visitas 1 e 3 (1,00 e 0,46ms, respectivamente), LF entre as visitas 1 e 2 (-50,27 Hz), HF entre as 2 e 3 (-49,20 Hz). Para os parâmetros LFn, HFn e LF/HF as menores diferenças médias foram entre as visitas 1 e 2 (-1,05 e 1,01 un e -0,02, respectivamente).

Os menores limites de concordância para os parâmetros de modulação autonômica ocorreram entre as visitas 1 e 3 para SDNN e LF/HF (18,93 ms, 1,03), LF entre as visitas 1 e 2 (377,95 ms) e para os indicadores RMSSD, HF, LFn e HFn entre as visitas 2 e 3 (26,94 ms, 270,35 Hz, 12,07 un, 12,06 un, respectivamente).

Tabela 14- Valores de concordância dos parâmetros de modulação autonômica cardíaca (n=20) (continua).

	Visitas 1 e 2	Visitas 2 e 3
SDNN (ms)		
Média das Diferenças	-2,32	3,11
Desvio Padrão	32	25
Limites Superior e Inferior	(-66, 62)	(-47, 53)
Coefficiente de Variação (%)	68	47
RMSSD (ms)		
Média das Diferenças	-1,68	2,14
Desvio Padrão	36	27
Limites Superior e Inferior	(-73, 70)	(-52, 56)
Coefficiente de Variação (%)	73	36
Baixa Frequência (Hz)		
Média das Diferenças	-50,27	-149,98
Desvio Padrão	378	573
Limites Superior e Inferior	(-806, 705)	(-1297, 997)
Coefficiente de Variação (%)	39	42

Tabela 15- Valores de concordância dos parâmetros de modulação autonômica cardíaca (n=20) (conclusão).

	Visitas 1 e 2	Visitas 2 e 3
Alta Frequência (Hz)		
Média das Diferenças	190,82	-49,20
Desvio Padrão	764	270
Limites Superior e Inferior	(-1336, 1717)	(-5900, 491)
Coefficiente de Variação (%)	206	90
Baixa Frequência normalizada (un)		
Média das Diferenças	-1,05	-1,06
Desvio Padrão	12,10	12,07
Limites Superior e Inferior	(-26, 23)	(-25, 23)
Coefficiente de Variação (%)	10	11
Alta Frequência normalizada (un)		
Média das Diferenças	1,01	1,05
Desvio Padrão	12,15	12,06
Limites Superior e Inferior	(-23, 25)	(-24, 25)
Coefficiente de Variação (%)	17	19
Relação Baixa Frequência/ Alta Frequência		
Média das Diferenças	-0,02	0,14
Desvio Padrão	1,03	1,09
Limites Superior e Inferior	(-2,08, 2,04)	(-2,32, 2,04)
Coefficiente de Variação (%)	29	29

SDNN: Desvios-Padrão Dos Intervalos RR Normais; RMSSD: Raiz Quadrada Da Média I Soma Dos Quadrados Das Diferenças Entre Os Intervalos NN Adjacentes

As plotagens de Bland-Altman são apresentadas na Figura 3 e 4, em relação aos parâmetros de modulação autonômica (RMSSD e LF/HF), comparando as 3 visitas (visita 1 e 2, visitas 2 e 3 e visitas 1 e 3).

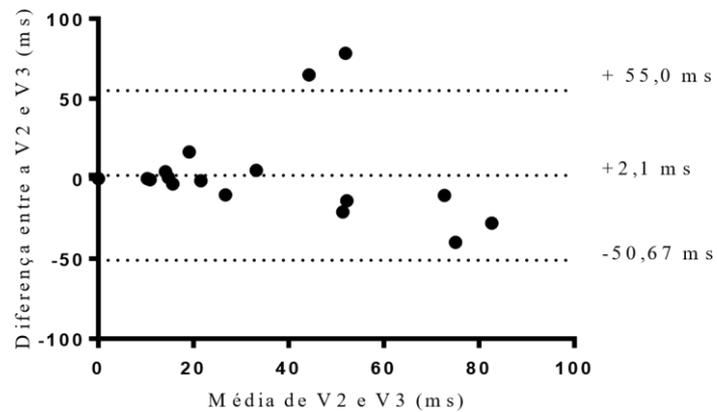
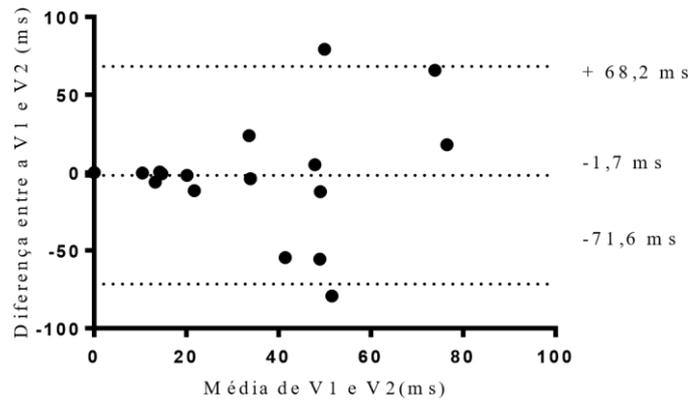


Figura 3- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Raiz Quadrada da Média da Soma dos Quadrados das Diferenças entre os Intervalos NN Adjacentes (RMSSSD) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3)

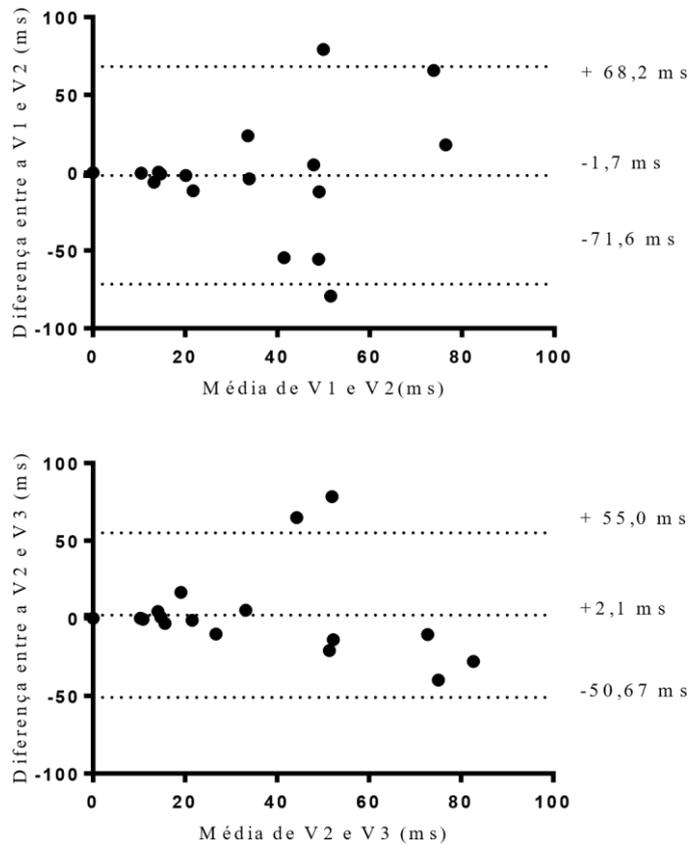


Figura 4- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Razão Baixa Frequência e Alta Frequência (LF//HF) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).

Na tabela 12 são apresentadas as mínimas diferenças detectáveis em relação aos parâmetros de modulação autonômica (RMSSD e LFHF). Os menores valores foram observados entre as visitas 2 e 3 para RMSSD (30,76 ms) e entre as visitas 1 e 2 para LF/HF (1,30).

Tabela 16- Mínima Diferença Detectável dos parâmetros de modulação autonômica (RMSSD e LF/HF (n=16))

	3 visitas	V1 e V2	V2 e V3
RMSSD (ms)			
Mínima Diferença Detectável	54,6	63,5	30,8
Razão Baixa Frequência/ Alta Frequência			
Mínima Diferença Detectável	1,8	1,3	1,4

RMSSD: Raiz Quadrada Da Média Da Soma Dos Quadrados Das Diferenças Entre Os

Intervalos NN Adjacentes/ V1: visita 1/ V2: visita2/ V3:visita 3.

4.3 RIGIDEZ ARTERIAL

Os parâmetros de rigidez arterial foram similares nas 3 visitas realizadas ($p>0,05$), conforme mostrado na tabela 13.

Tabela 17- Média dos parâmetros de rigidez arterial e Erro Típico (n=20)

	Visita 1	Visita 2	Visita 3	p	ET
Pressão de Pulso mmHg	37±11	33±11	33±11	0,22	6,18
Índice de Aumento (%)	23±16	21±11	22±10	0,69	5,56
AiX_75 (%)	21±12	20±9	18±8	0,43	4,48
Velocidade da Onda de Pulso (m/s)	8±2	8±2	8±2	0,21	0,57

Valores foram expressos como média ± desvio padrão. AiX_75: Índice de Aumento corrigido para a Frequência Cardíaca de 75 batimentos por minuto; ET Erro Típico

Na tabela 18, são apresentados os valores de confiabilidade pelo coeficiente de correlação intraclassa (ICC) dos parâmetros de rigidez arterial das 3 visitas realizadas. O ICC variou 0,78 a 0,89 ($p<0,05$).

Tabela 18- Valores de confiabilidade dos parâmetros de rigidez arterial (n=20)

	CCI	Limite Superior	Limite Inferior	p
Pressão de Pulso	0,725	0,422	0,883	0,01
Índice de Aumento (%)	0,781	0,538	0,906	0,01
AiX_75 (%)	0,787	0,551	0,909	0,01
Velocidade da Onda de Pulso (m/s)	0,886	0,754	0,952	0,01

CCI: Coeficiente de Correlação Intraclassa/ AiX_75: Índice de Aumento corrigido para a Frequência Cardíaca de 75 batimentos por minuto.

Na tabela 15 são apresentadas as médias das diferenças e os limites de concordância de Bland-Altman dos parâmetros de rigidez arterial em comparação das visitas realizadas (visitas 1 e 2; visitas 2 e 3 e visitas 1 e 3).

As menores diferenças médias ocorreram entre as visitas 2 e 3 para AiX (-0,25%), entre as visitas 1 e 2 para o AiX₇₅ (0,20%) e visitas 2 e 3 para VOP (0,5m/s). Os menores limites de concordância foram entre as visitas 2 e 3 para AiX, AiX₇₅ e VOP (10,88%, 8,71% e 2,2 m/s).

Tabela 19- Valores de concordância dos parâmetros de rigidez arterial (n=20)

	Visitas 1 e 2	Visitas 2 e 3
Índice de Aumento (%)		
Média das Diferenças	2,10	-0,25
Desvio Padrão	14,51	10,88
Limites Superior e Inferior	(-27,0, 31,1)	(-22,0, 21,5)
Coefficiente de Variação (%)	30	22
AiX₇₅ (%)		
Média das Diferenças	0,2	2,3
Desvio Padrão	11,0	8,6
Limites Superior e Inferior	(-21,8, 22,2)	(-14,9, 19,5)
Coefficiente de Variação (%)	22	19
Velocidade de Onda de Pulso (m/s)		
Média das Diferenças	1,0	-0,5
Desvio Padrão	2,3	2,2
Limites Superior e Inferior	(-3,7, 5,6)	(-4,9, 3,9)
Coefficiente de Variação (%)	7	4

AiX₇₅: Índice de Aumento corrigido para a Frequência Cardíaca de 75 batimentos por minuto.

As plotagens de Bland-Altman são apresentadas na Figura 5 e 6, em relação aos parâmetros de rigidez arterial (Aix e VOP), comparando as 3 visitas (visita 1 e 2, visitas 2 e 3).

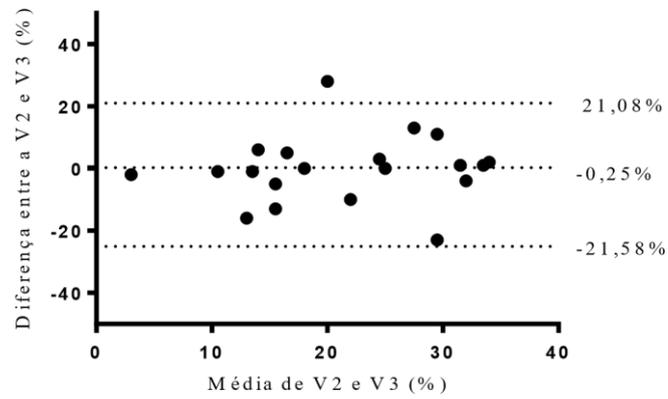
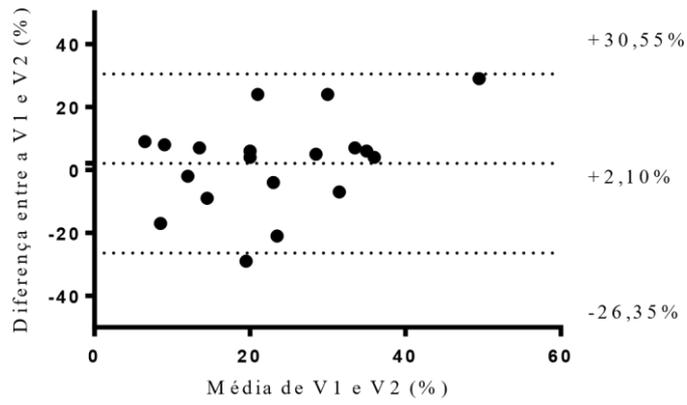


Figura 5- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância do Índice de Aumento (AiX) em comparação das visitas realizadas. Visita 1 (V1) vs Visita 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).

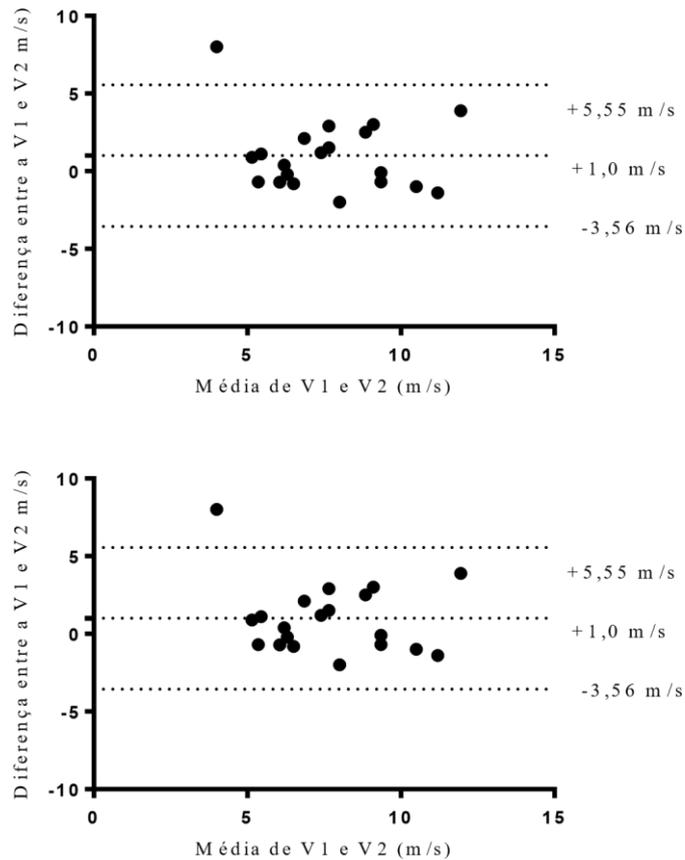


Figura 6- Plotagem de Bland-Altman mostrando as médias das diferenças e os limites de concordância da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) em comparação das visitas realizadas. a) Visita 1 (V1) 2 (V2) e Visita 2 (V2) vs Visita 3 (V3).

Na tabela 16 são apresentadas as mínimas diferenças detectáveis em relação aos parâmetros de rigidez arterial (AiX e VOP). Os menores valores foram observados entre as visitas 1 e 3 para AiX (5,93%) e entre as visitas 2 e 3 para VOP (0,68m/s).

Tabela 20- Mínima Diferença Detectável dos parâmetros de rigidez arterial/ AIX (n20) e VOP (n19).

	3 visitas	V1 e V2	V2 e V3
Índice de Aumento- AiX (%)			
Mínima Diferença Detectável	13,0	16,0	11,1
Velocidade da Onda de Pulso- VOP (m/s)			
Mínima Diferença Detectável	1,3	1,2	0,7

V1: visita 1/ V2: visita2/ V3:visita 3

5. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram:

- I. As medidas de PA sistólica braquial e aórtica apresentaram erro sistemático ($p < 0,05$) na primeira sessão comparada à segunda sessão, mas valores médios semelhantes na comparação das medidas das sessões 2 e 3. O CCI foi de 0,92 e 0,89 para a PA sistólica (braquial, aórtica) e CCI de 0,89 para a PA diastólica braquial e aórtica. Complementar a estes resultados, observamos boa concordância suportada pelos limites de concordância e plotagem dos gráficos de Bland-Altman também na comparação das visitas 2 e 3.
- II. Os parâmetros de modulação autonômica não diferiram nos resultados dos valores médios na comparação das três visitas. Apresentaram oscilações de valores no teste e reteste, com o CCI entre 0,56 a 0,79, representando o menor valor para RMSSD e maior para AF, com alta variação na comparação entre as visitas.
- III. Os indicadores de rigidez arterial tiveram CCI entre 0,78 e 0,89 com o maior valor de CCI para VOP e menor viés na comparação das visitas 2 e 3 (0,25 para AiX e 0,5 para VOP).

Não há, até o momento, estudos que avaliaram a reprodutibilidade das medidas de PA braquial e aórtica em pacientes com DP. A reprodutibilidade das medidas da PA braquial em repouso foi investigada em diferentes populações (48–53). Dois estudos com participantes saudáveis(49,51) encontraram CCI para PA sistólica entre 0,84 e 0,96 e para PA diastólica 0,79 e 0,93. Um estudo com participantes hipertensos (Reeves 1992) observou CCI da PA sistólica 0,85 e PA diastólica 0,64. Assim, o CCI de 0,92 para PA sistólica e 0,89 para PA diastólica observados no presente estudo são similares ou superiores aos previamente observados em amostra de populações saudáveis e com hipertensão arterial. Quando considerado o desvio padrão das médias, encontramos 4 estudos que avaliaram indivíduos hipertensos(48,50,52,53), com as médias variando de 7,5 a 13,4 mmHg para a PA sistólica e 6,8 a 9,6 mmHg para a PA diastólica. Comparando com nossos resultados encontramos um desvio padrão de medidas menor, quando comparamos as visitas 2 e 3 (PA sistólica 7,1 mmHg e PA diastólica 4,4 mmHg) comparado aos 4 trabalhos relatados. Em relação à PA aórtica um estudo(54) em saudáveis relatou boa concordância intra e interavaliadores. Da mesma forma, nossa amostra apresentou menor variação das medidas na comparação das visitas 2 e 3.

Tais achados têm uma relevância clínica positiva para os pacientes com DP, pois a PA braquial é uma medida habitual e de recorrência na prática clínica, de fácil obtenção, que permite guiar condutas terapêuticas individuais, monitorar prevalências e identificar fatores de risco cardiovasculares. Acrescido a ela, propusemos a inclusão da avaliação e reprodutibilidade da PA aórtica. A pertinência desta medida deve-se ao fato que a PA aórtica é apontada como mais sensível para estratificação do risco cardiovascular(54). Considerando que as manifestações não motoras da DP, como a doença cardiovascular, podem aparecer nas fases iniciais da DP em sua fase prodrômica e, sua presença aumenta o risco de mortalidade, a identificação precoce desta medida poderia guiar tratamentos e intervenções em suas fases iniciais somada a PA braquial. Portanto nossos resultados parecem fortalecer a utilidade das medidas de PA braquial e aórtica para os pacientes com DP.

Em relação à modulação autonômica cardíaca, quatro estudos analisaram a confiabilidade das medidas da variabilidade da frequência cardíaca em participantes saudáveis. Os valores de CCI variaram de 0,37 a 0,96 (o menor CCI apresentado no estudo de Willian(55) (0,37) e o maior no estudo de Marks(56) (CCI 0,96). Encontramos, em nossa amostra, valores de CCI que variaram entre 0,56 a 0,79, com o menor valor apresentado para RMSSD (CCI 0,56) e o maior valor para banda de BF (CCI 0,79). Estes valores estão próximos aos citados na população saudável, sugerindo que a confiabilidade dos indicadores de variabilidade da frequência cardíaca em repouso foi compatível com outras populações. No entanto, não identificamos estudos na literatura que descreveram os limites de concordância pela análise de Bland Altman em outras populações.

Diversos fatores, internos (fisiológico, estado de humor, alerta) e externos (temperatura, ruídos, hora do dia), podem influenciar a reprodutibilidade (confiabilidade e concordância) das variáveis da VFC. No presente estudo, buscou-se controlar tais fatores para minimizar o impacto de influências internas e externas na coleta de dados (controle de atividade física, hora do dia, temperatura laboratorial, alimentação e medicação. Independentemente disso, observamos grande variação nas medidas nas comparações entre as visitas. Tais achados convergem para os dados de Cypriano et al que relataram em seu estudo uma grande variação aleatória (intraindivíduos) dos parâmetros da VFC, independentemente de o reteste ser repetido imediatamente ou com interrupção.

Nosso estudo encontrou grande variação entre as medidas realizadas em relação aos parâmetros de investigação da modulação autonômica cardíaca. Estas variações podem ser esperadas quando nos baseamos nas evidências até o momento aqui apresentadas. A disautonomia é um sintoma não motor comum na doença de Parkinson (DP). A maioria dos

sintomas disautonômicos aparece devido a alterações nos nervos periféricos do sistema nervoso autônomo, incluindo os sistemas nervosos simpático e parassimpático. A degeneração das fibras nervosas simpáticas e dos neurônios leva à disfunção cardiovascular, que é altamente prevalente em pacientes com DP(25,30). Alterações cardíacas como hipotensão ortostática, variabilidade da frequência cardíaca, modificações nos parâmetros do eletrocardiograma e disfunção barorreflexa podem aparecer tanto na fase inicial quanto tardia da DP, piorando com a evolução da doença. Em pacientes com DP, verifica-se geralmente que a atividade parassimpática está diminuída, enquanto a atividade simpática está aumentada. Portanto, os nossos achados com menor concordância e variação das medidas pode ser justificado.

Avaliações da rigidez arterial surgiram recentemente para fornecer informações mecanicistas sobre o risco de doença cardiovascular; no entanto, a reprodutibilidade da rigidez arterial nessa população ainda não havia sido investigada. Consideramos populações saudáveis e hipertensos adultos para defrontar com nossos achados em relação aos parâmetros de rigidez arterial. Kubalski et al (57) encontraram um CCI de 0,85 ao comparar duas medidas de VOP obtidas em repouso de participantes hipertensos. Nossos resultados apontam um CCI variando de 0,78 a 0,89 (AiX 0,78 e VOP 0,89) para os pacientes com DP. Siebenhofer et al(58) em uma amostra com participantes saudáveis, observaram para AiX uma média das diferenças entre 0,1 e 0,4. Nossos resultados apontam uma média das diferenças de 0,2 quando comparadas as visitas 1 e 2 e de 2,3 quando comparadas as visitas 2 e 3 para a mesma medida. Quando observados no estudo de Wilkison(59), O DP entre e intraobservadores variou de 3,8 a 5,4 % para AiX e 1,17 a 1,25 m/s para VOP. Encontramos maiores valores de DP para nossa amostra na comparação (AiX 10,88% e VOP 2,2 m/s).

Muito embora tenhamos encontrado estudos com avaliação de parâmetros em repouso para rigidez arterial similares à nossa proposta (54,57,59), estes variam quanto à questão metodológica e objetivos propostos em nosso estudo. Observamos que frente à literatura apresentada, tivemos um CCI maior para a VOP quando comparado à população de hipertensos(57). Quando avaliamos o coeficiente de variação observamos a reprodutibilidade para esta medida. No entanto, quando olhamos para a comparação da concordância das demais medidas da rigidez arterial avaliada em nosso estudo, tivemos maiores variações em comparação a saudáveis e hipertensos. Considerando que a reprodutibilidade das medidas é completa pela análise de diferentes pontos (confiabilidade e concordância), ainda não podemos preconizar o uso destas medidas, baseado em nossa amostra, para pacientes com DP.

No entanto, por ser um método simples e não invasivo para a avaliação da rigidez arterial, que

pode melhorar a compreensão de alterações cardiovasculares e ser adjuvante na estratificação de risco cardiovascular, inerentes à nossa população, maiores estudos são recomendados.

Considerando-se a MDD, como dito anteriormente, ela oferece parâmetro para assumir como real, a diferença observada em determinado desfecho entre 2 ou mais avaliações de um único indivíduo(31). Portanto, apresentamos a MDD específica para cada medida em repouso do presente estudo. Ela deve ser usada na prática clínica quando o objetivo for comparar as intervenções realizadas nos pacientes com DP. Desta forma, para se afirmar que as alterações nas medidas hemodinâmicas e cardiovasculares no paciente com DP foi diferente, é necessário que a diferença entre elas em sua comparação, seja maior do que a MDD. Portanto, os resultados da presente dissertação poderão ser utilizados como parâmetros para determinar a melhor intervenção em um paciente com DP.

Uma grande força de nosso estudo foi o pioneirismo na avaliação da reprodutibilidade de medidas hemodinâmicas, modulação autonômica e rigidez arterial em pacientes com DP, em repouso. Além disto, a amostra não incluiu pacientes com doenças cardiovasculares. A importância do nosso estudo é reforçada, ainda, pela nossa abordagem estatística. Calculamos não apenas os coeficientes de correlação intraclasse para medir a força da associação das medidas, mas também usamos as estatísticas de Bland-Altman para avaliar o grau de viés, pois como apontado por Bland e Altman, os coeficientes de correlação não são suficientes para demonstrar a concordância das medidas. Por fim, a partir de nossos dados, calculamos a MDD, que poderá auxiliar, tanto na pesquisa quanto na clínica, a identificação de reais melhorias em intervenções futuras sobre os parâmetros aqui investigados.

No entanto, o presente estudo deve ser interpretado dentro do contexto de possíveis limitações. Não tivemos um grupo controle pareado para comparação de nossos resultados. Nossa amostra consistiu apenas de participantes homens, impedindo que nossos resultados sejam extrapolados para as mulheres com DP. Consideramos apenas pacientes classificados nos estágios 1 a 3 da escala de Hoehn e Yahr modificada. A disautonomia pode ocorrer em pacientes nestes estágios iniciais, mesmo em pacientes sem início de tratamento, demonstrado pela presença de corpos de Lewy e alterações degenerativas em várias regiões reguladoras autonômicas. No entanto, há evidência que esta seja mais frequente nos estágios avançados da doença. Por fim, muito embora um estudo anterior(60), em concordância com o nosso, tenha apontado um resultado robusto com uma proposta de $n \geq 20$ para pacientes neurológicos, nosso tamanho amostral pode ter influenciado nos resultados aqui obtidos. Tamanho amostral baseado no erro típico(32) pode ser recomendado para investigações futuras.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo objetivou determinar a reprodutibilidade (confiabilidade e concordância) das medidas hemodinâmicas e cardiovasculares de pacientes com DP, avaliadas, durante o repouso, em 3 visitas. Com base nos resultados, é possível concluir que:

- I. A PA arterial e sistólica braquial e aórtica parecem representar uma medida reprodutível, confiável para avaliação de medidas de repouso em homens com DP.
- II. A modulação autonômica medida pela VFC não demonstrou, em nossa amostra, valores de confiabilidade e concordância que reforcem a recomendação desta medida nos pacientes com DP nas condições avaliadas.
- III. Quanto à rigidez arterial, em relação à VOP, encontramos um CCI maior em relação à comparação de hipertensos e um coeficiente de variação adequado para medidas encontradas. No entanto, as demais medidas apresentaram maior variação, não demonstrando concordância entre elas, implicando a necessidade de outros estudos para melhor investigação e recomendação de uso na prática clínica em pacientes com DP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S MF. Epidemiology of Parkinson's disease A. Rev Neurol [Internet]. 2015;172(September):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>
2. Brundin DKSCMTP. Clin Geriatr. Clin Geriatr Med [Internet]. 2020;36(1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905381/pdf/nihms1544484.pdf>
3. Nogueira dos Santos da Conceição R, Calmon Nogueira da Gama Pereira AB. Análise Epidemiológica de pacientes com doença de Parkinson nos últimos 5 anos nas regiões brasileiras. Rev Saúde. 2022;13(1):61–6.
4. Sánchez MG, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of cns disorders. CNS Neurosci Ther. 2010;16(3):43–71.
5. Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. The Nonmotor Features of Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 132, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2017. 33–54 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.02.016>
6. Cherian A, Divya KP. Genetics of Parkinson ' S Disease Genetics of Familial Parkinson ' S. Acta Neurol Belg. 2020;10:9–33.
7. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. Nat Rev Neurosci. 2017;18(4):251–9.
8. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. Park Relat Disord [Internet]. 2016;23:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.008>
9. Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. FEBS J. 2013;280(23):5981–93.
10. Cuenca-Bermejo L, Almela P, Navarro-Zaragoza J, Villalba EF, González-Cuello AM, Laorden ML, et al. Cardiac changes in parkinson's disease: Lessons from clinical and experimental evidence. Int J Mol Sci. 2021;22(24).

11. Lewis MM, Du G, Sen S, Kawaguchi A, Truong Y, Lee S, et al. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2011;177:230–9.
12. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2009;15(SUPPL. 3):S1–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S13538020\(09\)70769-2](http://dx.doi.org/10.1016/S13538020(09)70769-2)
13. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76.
14. Parkinson disease. Vol. 10, *Neurologic clinics*. 1992. p. 301–593.
15. Savica R, Bradley BF, Mielke MM. When do α -Synucleinopathies start? An epidemiological timeline a review. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):503–9.
16. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121–34.
17. Shimizu S, Ohno Y. Improving the treatment of parkinson's disease: A novel approach by modulating 5-HT1A receptors. *Aging Dis*. 2013;4(1):1–13.
18. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2012;46(3):572–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.025>
19. De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):970–6.
20. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol*. 2014;4(2):805–26.
21. Samay J; Goldstein D. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson Disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2012;46(3):572–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
22. Lima CFS, Ferraz HB, Andrade LAF de. Disautonomia na Doença de Parkinson. *Rev*

- Neurociências. 1999;5(3):53–8.
23. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F, Musicco M. Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors in Parkinson disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2009;15(2):138–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.036>
 24. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman L V., Cannon RO. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(5).
 25. Heimrich KG, Lehmann T, Schlattmann P, Prell T. brain sciences Heart Rate Variability Analyses in Parkinson ' s Disease : A Systematic Review and MetaAnalysis. 2021;
 26. Tessa C, Toschi N, Orsolini S, Valenza G, Lucetti C, Barbieri R, et al. Central modulation of parasympathetic outflow is impaired in de novo Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2019;14(1):1–17.
 27. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, de Arenas-Arroyo SN, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of pulse wave velocity predicting cardiovascular and all-cause mortality. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(7):1–13.
 28. Prell T, Schaller D, Perner C, Witte OW, Grosskreutz J. Sicca Symptoms in Parkinson's Disease: Association with Other Nonmotor Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Parkinsons Dis*. 2020;2020.
 29. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(SUPPL.1):S94–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70024-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70024-5)
 30. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16(8):1239–52.
 31. de Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1033–9.
 32. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sport Med*. 2000;30(1):1–15.
 33. Atkinson, G and Nevil AM. Statistical Methods For Assessing Measurement Error

- (Reliability) in Variables Relevant to Sports Medicine. *Sport Med* 1998. 1998;26(32):217–38.
34. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):117–22.
 35. Haley SM, Fragala-Pinkham MA. Interpreting change scores of tests and measures used in physical therapy. *Phys Ther*. 2006;86(5):735–43.
 36. Koch Vera H, Furusawa Erika A. Diretrizes para medida da Pressão Arterial, MAPA e MRPA Autores. *Soc Bras Pediatr*. 2020;
 37. Batista Cunha Magalhães L, Conceição das Mercês M, Fernandes Weyll Pimentel R. Pressão Arterial Central E Risco Cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2021;28(1):35–8.
 38. Brandão AA, Amodeo C, Alcântara C, Barbosa E, Nobre F, Pinto F, et al. I posicionamento luso-brasileiro de pressão arterial central. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):100–8.
 39. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, Godoy MF de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
 40. American TN. Guidelines Heart rate variability. 1996;354–81.
 41. Spinelli AC de S, Gomes MAM, Guimarães V. Rigidez Arterial : Conceitos , Métodos de Avaliação e Aplicabilidade Clínica. *Rev Norte Nord Cardiol*. 2020;10(3):6–9.
 42. dos Anjos Souza Barbosa JP, Henriques PM, de Barros MVG, Wolosker N, Ritti-Dias RM. Physical activity level in individuals with peripheral arterial disease: A systematic review. *J Vasc Bras*. 2012;11(1):22–8.
 43. Kunz Sebba Barroso W, Barbosa ECD, Mota-Gomes MA. Rigidez arterial e hemodinâmica central. 2020.
 44. Balal M, Demirkiran M, Paydas S. Central Aortic Pressure and Arterial Stiffness in Parkinson's Disease: A Comparative Study. *Parkinsons Dis*. 2022;2022.
 45. Brandão A, Rodrigues C. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. . sutiãs cardiol [Internet]. 2010 [cited 2022 May 1]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-564060>

46. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, task force III: Recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445–52.
47. Öncel Ç, Ince B, Apaydin H, Özekmekçi S, Uludüz D. Hypertrophy of intima media of the carotid artery due to L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Adv Ther.* 2008;25(3):201–7.
48. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, et al. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: Implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens.* 2002;15(2 I):101–4.
49. Stanforth PR, Gagnon J, Rice T, Bouchard C, Leon AS, Rao DC, et al. Reproducibility of resting blood pressure and heart rate measurements: The HERITAGE Family Study. *Ann Epidemiol.* 2000;10(5):271–7.
50. Watson RD, Lumb R, Young MA, Stallard TJ, Davies PLW. Watson, R. D. S Implications for Initiating Antihypertensive Treatment.pdf. *J Hypertens.* 1987; p. *J Hypertens.* 1987 Apr.
51. De Aquino EML. Confiabilidade da Medida de Pressão Arterial Sangüínea em um Estudo de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(1):21–4.
52. Reeves, R. A., Leenen, F. H. H., & Joyner, C. D. (1992). Reproducibility of nursemeasured, exercise and ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular mass in borderline hypertension. *Journal of Hypertension*, 10(10) 1249–1256. doi:10.1097/00004872-199210000-00020. reeves1992.pdf. *Hypertension*; 1992. p. 10(10), 1249–1256.
53. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Rhoades RB. Variability and similarity of manual office and automated blood pressures. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(7):614–9.
54. Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens.* 1999;13(9):625–9.
55. Williams DWP, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF, Koenig J. Two-week test–retest reliability of the Polar® RS800CX™ to record heart rate variability. *Clin*

- Physiol Funct Imaging. 2017;37(6):776–81.
56. Los UMDECDE. Marks, B. L., & Lightfoot, J. T. *Can J Appl Physiol.* 1999;24(4):337–348.
 57. Kubalski P, Hering D. Repeatability and reproducibility of pulse wave velocity in relation to hemodynamics and sodium excretion in stable patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1531–40.
 58. Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B, De Aquino EML, Asayama K, et al. Direct comparison of the reproducibility of in-office and self-measured home blood pressures. *J Hypertens* [Internet]. 1999;42(1):398–407. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S92775>
 59. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998;16(12 SUPPL.):2079–84.
 60. Hobart JC, Cano SJ, Warner TT, Thompson AJ. What sample sizes for reliability and validity studies in neurology? *J Neurol.* 2012;259(12):2681–94.