

LORENA ROBERTA S. M. KAWAMURA

ANÁLISE DA APNEIA NA DOENÇA DE PARKINSON

BRASÍLIA-DF

2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LORENA ROBERTA S. M. KAWAMURA

ANÁLISE DA APNEIA NA DOENÇA DE PARKINSON

Tese de doutorado apresentado para a
obtenção do Título de Doutora pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade de Brasília.
Área de concentração: Neurociências

Orientador: PhD. Jorge Zeredo

BRASÍLIA DF

2023

Agradecimento

Enquanto eu estava vivendo a experiência maravilhosa e incrível que foi o doutorado, minha vida pessoal estava uma verdadeira bagunça, dessa forma eu gostaria de agradecer algumas pessoas da forma correta, pessoas que sem elas não seria possível estar aqui.

Primeiramente agradeço a Deus por permitir que em meio a pandemia de SARS COV2, que em meio a tantas perdas causada pela pandemia (2020/2021) eu tivesse forças para seguir adiante.

Agradeço a minha família, em especial a minha mãe e a minha vó (in memoriam) que me ajudaram a seguir firme em meus estudos, me apoiando. No meio do doutorado minha vó partiu e minha mãe e tia juntamente com meu irmão seguraram tudo para que eu não desabasse.

Agradeço a equipe de pesquisadores do Japão que foram a base fundamental na pesquisa, ao CNPq (Conselho Nacional de desenvolvimento científico e tecnológico).

Agradeço aos meus poucos, sinceros e leais amigos que sempre estão dispostos a me escutarem nos momentos difíceis e desafiadores, e que foram fundamentais para que eu conseguisse concluir meu doutorado. Agradeço a uma amiga em específico (Jonite Bobô) que foi minha professora de português no ensino médio e viu algo em mim que ninguém mais viu.

Agradeço a todos que me colocaram pra cima mediante aos cenários tristes e desafiadores, e agradeço aos que me coloram pra baixo com árduas críticas (pois fazem com que no final do processo eu seja forte e continue firme e inabalável em minha jornada).

Agradeço especialmente ao meu orientador professor Jorge Zeredo, pela sua orientação, amizade e conselhos profissionais que me fizeram evoluir como pessoa. E principalmente pelo espaço, pelo apoio e acolhimento mediante meus problemas pessoais, sei que os últimos anos foram difíceis para ele também e dessa forma se eu puder dedicar esse trabalho a alguém eu quero dedicar a ele.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”

(Josué 1:9)

SUMÁRIO

1. Introdução.....	7
2. Doença de Parkinson.....	8
2.1. Histórico da doença de Parkinson.....	8
2.2. Epidemiologia.....	9
2.3. Etiologia.....	10
2.4. Achados anatomopatológicos.....	12
2.5. Fisiopatologia.....	13
2.6. Histopatologia.....	15
2.6.1. α -sinucleína.....	15
2.6.2. Corpos de Lewis.....	16
2.6.3. Morte de neurônios dopaminérgicos.....	16
2.7. Manifestações Clínicas.....	17
2.7.1. Bradicinesia.....	17
2.7.2. Tremor.....	18
2.7.3. Rigidez.....	18
2.7.4. Instabilidade Postural.....	18
2.7.5. Alterações na Marcha.....	19
2.8. Estadiamento da doença de Parkinson.....	19
2.9. Diagnóstico.....	20
2.10. Tratamento.....	21
3. Dispneia e Apneia.....	21
3.1. Anatomofisiologia do sistema respiratório.....	22
3.2. Fisiopatologia na apneia.....	24
3.3. Apneia Obstrutiva do Sono.....	25
3.4. Apneia Central.....	26
3.5. Complicações.....	27
4. Apneia de deglutição.....	27
5. Importância do modelo escolhido.....	29
5.1 Modelo Hemi Parkinson.....	31
6. Justificativa.....	31
7. Objetivos.....	32
7.1. Objetivo geral.....	32
7.2. Objetivos Específicos.....	32
8. Metodologia.....	32
8.1. Metodologia 1: Animais.....	32
8.1.1. Neurocirurgia.....	34
8.1.2. Avaliação Sensório Motora.....	35
8.2. Cinerradiografia.....	37
8.3. Metodologia 2: Percepção de apneia em humanos.....	40
8.4. Análise Estatística.....	43
9. Resultados.....	44
9.1. Testes Comportamentais.....	44
9.2. Apneia na respiração basal.....	44
9.3. Apneia espontânea no stress.....	45
9.4. Tempo médio de duração das apneias.....	47
9.5. Interesse pela comida.....	49

9.6.	Apneia de deglutição.....	50
9.7.	Humanos.....	52
9.7.1.	Diagnóstico e estadiamento da doença.....	52
9.7.2.	Atividade física.....	53
9.7.3.	Apneia.....	54
9.7.4.	Pneumonia e dificuldade de engolir.....	55
10.	Discussão.....	56
10.1.	Apneia na respiração basal.....	57
10.2.	Apneia espontânea no stress.....	58
10.3.	Tempo médio de duração das apneias.....	59
10.4.	Interesse pela comida e apneia de deglutição.....	60
10.5.	Humanos.....	62
11.	Conclusão.....	66
12.	Referência.....	67

Lista de tabelas

Tabela 1: esquema usado na obtenção das filmagens.....	39
Tabela 2: dados gerais da amostra.....	52
Tabela 3: atividade física e estadiamento.....	54
Tabela 4: apneia do sono e estadiamento.....	55

Lista de figuras

Figura 1: Localização anatômica núcleos da base.....	14
Figura 2: Comparação entre as escalas Hoehn e Yahr.....	20
Figura 3: Estruturas do sistema respiratório.....	23
Figura 4: Fluxo de ar em ambas as situações.....	26
Figura 5: Esquema das análises no modelo animal.....	33
Figura 6: Procedimento de neurocirurgia.....	34
Figura 7: Cylinder test.....	36
Figura 8: apomorphine test.....	36
Figura 9: Aparelho de cinerradiografia.....	37
Figura 10: Esquema da técnica de cinerradiografia e estruturas internas..	38
Figura 11: Boxplot valores do Kruskal Wallis apneia basal.....	45
Figura 12: Boxplot valores da apneia espontânea no stress.....	47
Figura 13: Boxplot valores do Kruskal Wallis duração da apneia.....	48
Figura 14: Boxplot valores U Mann Whitney duração da apneia no stress.	49
Figura 15: Boxplot valores U Mann Whitney ingestão e deglutição.....	50
Figura 16: Gráfico em pizza apneia de deglutição.....	51
Figura 17: Gráficos em pizza atividade física.....	53
Figura 18: Gráficos em pizza apneia do sono.....	54
Figura 19: Gráficos em pizza pneumonia.....	55
Figura 20: Gráficos em pizza deglutição.....	56

Resumo

Análise da Apneia na Doença de Parkinson

Introdução. A doença de Parkinson possui sintomas e sinais motores bem elucidados na literatura, no entanto os sintomas não motores permanecem pouco estudados, dentre esses sintomas, a apneia. **Objetivos.** Analisar a apneia na Doença de Parkinson em diferentes condições. **Materiais e métodos.** O estudo consiste em duas etapas, a primeira realizada por modelo experimental e a segunda por humanos. Na etapa com animais foram analisados a apneia na respiração basal, sob a influência do stress, na deglutição. Os animais usados foram camundongos C57BL/6J. Para análise na respiração basal foram analisados três grupos, grupo controle (n=26), o grupo Parkinson em estágio inicial (n=15) e o grupo Parkinson estágio avançado (n=9). Para analisar a influência do stress na apneia, o grupo controle (n=26) e Parkinson estágio avançado (n=9). Para analisar a deglutição e a apneia de deglutição, o grupo controle (n=26) e Parkinson inicial (n=15). Os grupos experimentais foram induzidos a mimetizarem características da doença de Parkinson por meio de neurocirurgia e aplicação de 6 hidroxidopamina no núcleo estriado. Testes comportamentais foram aplicados e posteriormente os animais foram analisados individualmente no aparelho de cineradiografia. As mensurações importantes foram feitas por meio do software KINOVEA. Os testes estatísticos usados foram o U-Mann-Whitney, Friedman. A estatística descritiva também foi usada. Na etapa feita em humanos, indivíduos com doença de Parkinson (n=100) responderam a um questionário pra verificar a percepção quanto a presença de apneia e os resultados foram dispostos em porcentagem, testes Qui quadrado, Fisher e Odds ratio. **Resultados.** A apneia é mais frequente nos grupos experimentais, em especial no grupo Parkinson avançado, após o grupo Parkinson avançado ser submetido ao stress foi notório que o nível de stress afeta na frequência da apneia espontânea. Quanto à apneia de deglutição no grupo Parkinson inicial nem todos os animais realizavam a apnea durante a deglutição. **Conclusão:** A severidade da doença afeta a frequência da apnea na respiração basal, o stress físico evidencia a apneia espontânea, e falta de sincronia entre respiração e apneia no processo de deglutição já se mostra presente desde do início da enfermidade.

Palavra chave: Doença de Parkinson; Apneia; Stress; Apneia espontânea; Apneia espontânea no stress

Abstract

Analysis of Apnea in Parkinson's Disease

Introduction. Parkinson's disease has motor symptoms and signs well elucidated in the literature, however non-motor symptoms remain little studied, among these symptoms, apnea. **Objective.** Analyze apnea in Parkinson's disease in different conditions. **Materials and methods.** The study consists of two stages, the first carried out by an experimental model and the second by humans. In the stage with animals, apnea in basal breathing, under the influence of stress, in swallowing was analyzed. The animals used were C57BL/6J mice. To analyze baseline breathing, three groups were analyzed: the control group (n=26), the early Parkinson's group (n=15) and the late stage Parkinson's group (n=9). To analyze the influence of stress on apnea, the control group (n=26) and late stage Parkinson's (n=9). To analyze swallowing and swallowing apnea, the control group (n=26) and early Parkinson's (n=15). The experimental groups were induced to mimic characteristics of Parkinson's disease through neurosurgery and application of 6-hydroxydopamine to the striatum. Behavioral tests were applied and the animals were subsequently analyzed individually using the cineradiography device. Important measurements were made using the KINOVEA software. The statistical tests used were the U-Mann-Whitney, Friedman. Descriptive statistics were also used. In the human stage, individuals with the pathology (n=100) responded to a questionnaire to check their perception of the presence of apnea and the results were displayed in percentages, Chi square, Fisher and Odds ratio tests. **Results.** Apnea is more frequent in the experimental groups, especially in the advanced Parkinson's group. After the advanced Parkinson's group was subjected to stress, it was clear that the level of stress affects the frequency of spontaneous apnea. Regarding swallowing apnea in the early Parkinson group, not all animals performed apnea during swallowing. **Conclusion:** The severity of the pathology affects the frequency of apnea in basal breathing, physical stress evidences spontaneous apnea, and lack of synchrony between breathing and apnea in the swallowing process has been present since the beginning of the disease.

Keyword: Parkinson's disease; Apnea; Stress; Spontaneous apnea; Spontaneous apnea in the stress

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é considerada uma das doenças neurodegenerativas senis mais comum do mundo acometendo entre 1% a 2% da população com mais de 65 anos de idade; a idade é o principal fator de risco, porém não o único. Atualmente acredita-se que a causa do desenvolvimento da doença é multifatorial, fatores ambientais, genéticos, foram estudados e descritos nos últimos anos (1,2).

A perda dos neurônios dopaminérgicos, a presença positiva da α -sinucleína e consequentemente a presença de corpos de Lewis no citoplasma de neurônios, são características da patologia (3,4). A perda neuronal de neurônios dopaminérgicos causa um declínio de dopamina no núcleo estriado (3), e essa queda está associada aos sinais cardinais da doença de Parkinson (5).

Os sinais e sintomas clássicos da doença são: bradicinesia, instabilidade postural, tremor de repouso (nesse caso de contar moedas), perda de equilíbrio e distúrbio da marcha (5). Os sintomas motores são bem elucidados na literatura, no entanto, sintomas não motores também fazem parte da doença (6). Dentre os sintomas não motores, os sintomas respiratórios merecem destaque, pois as disfunções respiratórias são a principal causa de óbito dos acometidos (7) e tendem a não serem relatados pelos acometidos, pois após o diagnóstico da doença de Parkinson muitos reduzem os níveis de atividades, dessa forma os portadores da doença não passam por adaptações respiratórias e manifestações das disfunções respiratórias (8).

Dentre os distúrbios respiratórios se pode evidenciar a apneia, que pode ser central, obstrutiva e mista (10). A apneia central causa uma pausa do comando do sistema nervoso central para a musculatura respiratória acarretando a parada do fluxo aéreo oronasal e ausência dos movimentos tóraco-abdominais (9,10). A apneia obstrutiva é quando há parada do fluxo aéreo oronasal por colapso das vias aéreas superiores, porém ainda há esforço da musculatura tóraco-abdominal. Apneia mista é uma mistura das duas apneias citadas (10).

A apneia está relacionada com prejuízos na função pulmonar e prejuízos na força muscular inspiratória (11), além de causar repercussões cardiovasculares dentre elas o aumento do débito cardíaco e elevações agudas de pressão arterial

(12,13). É importante salientar que há poucos estudos sobre a presença da apneia em diferentes condições na doença de Parkinson.

A hipótese do presente estudo é de que a apneia pode ser frequente na doença de Parkinson e em períodos de stress se eleve e influencie diretamente nas complicações respiratórias, além de alterações na apneia da deglutição que podem indicar uma deglutição fora dos padrões normais. Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa foi analisar a apneia na Doença de Parkinson em diferentes condições.

Para tanto, um modelo animal induzido a mimetizar características da doença nos diferentes estágios da doença. Camundongos C57BL/6J induzidos por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) a mimetizarem características da doença. Os movimentos viscerais foram registrados por meio da cineradiografia (14, 15) em condição basal e em diferentes níveis de stress e também durante o processo de deglutição. Foi utilizado também um questionário sobre sintomas respiratórios elaborado com a finalidade específica de ser aplicado em indivíduos portadores da doença de Parkinson.

2 DOENÇA DE PARKINSON

2.1 HISTÓRICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Os relatos da doença de Parkinson são muito antigos. Na bíblia há elementos que inferem a presença de parkinsonianos, assim como em textos egípcios e hindus. Galeno de Pergamo relatou tremores em repouso e festinação. Entre os séculos XVII – XIX, vários autores relataram sinais e sintomas clássicos da doença de Parkinson em pacientes. Os sinais e sintomas descritos foram: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia, festinação (16).

O reconhecimento da doença só foi consolidado em 1817 com James Parkinson que foi um médico inglês e em Londres ele publicou um ensaio chamado "*An Essay on the Shaking Palsy*", que continha 66 páginas, nesse ensaio ele definia a doença e apresentava uma série de casos (6 casos). A amostra de James Parkinson era composta por 6 homens com idade entre 50 – 72 anos de idade, três desses homens foram examinados e dois foram abordados ocasionalmente na rua e depois melhor avaliados, um dos casos foi somente

observacional não passando por avaliação. Parkinson em seus relatos menciona autores anteriores a ele (17).

Após o excelente trabalho de James Parkinson, Charcot fez contribuições importantes. Charcot nasceu na França, e foi consagrado o pai da neurologia. Várias contribuições na descrição do quadro clínico foram feitas por Charcot que em 1879 consolidou os quatro sinais cardinais da doença, observou distúrbio autonômico, mostrou critérios para diagnóstico e indicou um suposto tratamento para a doença (18).

A correlação entre doença de Parkinson e substância negra compacta só se deu em 1893, e somente no século XX as características da doença foram destacadas e então novas abordagens de tratamento foram desenvolvidas (19,18).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência é o número de casos atuais (novos e antecedentes) na população durante um ponto específico no tempo (prevalência pontual) ou durante um período específico de tempo (prevalência periódica). É influenciada pela incidência e duração da doença e é uma medida da carga da doença em uma comunidade. Já a incidência de uma doença refere-se ao número de novos casos que se desenvolvem na população durante um determinado período de tempo. É uma medida da probabilidade de um evento entre pessoas em risco (20).

A prevalência da doença de Parkinson nos países industrializados é de 0,3%, e pode variar de acordo com a idade, pessoas com menos de 60 anos varia de 0,13-1,6% e para pessoas acima de 80 anos é de 9% (21). Já a incidência estima-se que seja de 15-17 casos por 100.000 pessoas por ano (22).

No Brasil, estudos que apontem a prevalência são escassos. Um estudo feito no sudeste do Brasil relata que em pessoas acima de 75 anos a prevalência foi de 10,7% (23). Outro estudo feito em Bambuí (MG) com base populacional, a prevalência foi de 3,3% em pessoas com mais de 64 anos de idade (24). Segundo dados públicos a incidência no Brasil é de 36 mil casos anuais (25).

A idade é o principal fator de risco para a doença de Parkinson (26). De acordo com o IBGE, em 2015 a população de idosos foi de 16.143.832 e em 2060

estima-se que a população de idosos será de 58.411.600, isso implica em um aumento de mais de 300%. De acordo com essas informações é possível inferir que em 2015 tendo aproximadamente 200.000 casos de Parkinson no Brasil, podendo estimar que em 2060 esse número possa subir para 881.457, ou seja, um aumento de mais de 400% (27).

2.3 ETIOLOGIA

A etiologia da doença de Parkinson permanece desconhecida, mas a idade, a exposição a certas toxinas e fatores genéticos são fatores de risco (28). O motivo causal que leva a morte de neurônios dopaminérgicos é desconhecido. No entanto, duas teorias orientam as pesquisas que se empenham em desvendar a causa da doença: a teoria genética e ambiental (29).

Na teoria ambiental se verificou que algumas drogas sintéticas possuem toxicidade atuando em específico nos neurônios dopaminérgicos, aniquilando sua mitocôndria. Não houve êxito nas pesquisas de outras substâncias que gerassem as mudanças que acontecem na doença de Parkinson. A outra teoria seria a genética, 25% dos portadores da doença tem pelo menos um parente de primeiro grau que possui a doença de Parkinson. Como a doença acomete pessoas com idade avançada (na maioria dos casos) faz com que os portadores da doença não se lembrem dos parentes próximos que também possuíam a doença, isso dificulta realizar a associação genética (29).

Acredita-se que a doença de Parkinson é multifatorial e dessa forma o uso de pesticidas, herbicidas e metais pesados tem sido foco de muitos estudos que buscam associar a doença de Parkinson com a exposição a essas substâncias. Alguns desses produtos (em especial os herbicidas) são inibidores seletivos do complexo I e em estudos com modelo animal demonstrou a destruição dopaminérgica (30). Alguns estudos mostram a exposição ocupacional como fator de risco para desenvolvimento tardio da doença (31).

Com relação a hipótese genética 15% dos portadores relatam casos na família, 5% seria advinda de herança mendeliana (32). Os genes apontados como causadores da doença de Parkinson foram nomeados de "PARK" e foram numerados de acordo com a ordem em que foram sendo descobertos. Conseguiu-se

identificar 23 genes relacionados à doença. A herança autossômica dominante está relacionada com mutações dos genes PARK (SCNA, LRRK2 e VPS32), já a herança autossômica recessiva são mutações relacionadas ao PRKN, PINK1 e DJ-1. Alguns desses genes não tiveram seu envolvimento elucidado (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 e PARK23), já os genes PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 e PARK22 são claramente considerados fatores de risco (33).

Outros fatores genéticos que é importante citar, pois podem estar ligados a doença de Parkinson são as mutações no GBA1, o complexo principal de histocompatibilidade, classe II (HLA-DQB1), MAPT (esse gene faz a codificação da proteína tau) (34,35). O GBA1 é um gene que codifica a β -glicosidase que é uma enzima lisossomal que faz a hidrólise de glicocerebrosídeos (36).

Doença de Parkinson autossômica dominante ocorre devido a uma mutação no gene da α -sinucleína (37). Quatro mutações adicionais foram relacionadas à Doença de Parkinson autossômica dominante (38, 39, 40, 41, 42, 43), essas mutações são raras. A Doença de Parkinson monogênica autossômica dominante mais habitual é determinada por mutações no gene codificador da quinase 2 de repetição opulento em leucina (LRRK2). No gene LRRK2 foram ratificadas como patogênicas, 7 mutações sendo a p.G2019S a mais comum. Outros genes como a VPS35 e a SNCA também são causas autossômicas dominantes da doença (44, 45,46).

As formas autossômicas recessivas se iniciam precocemente. Dos três genes (PRKN, PINK1 e DJ-1) intitulados de PARK causam a doença autossômica recessiva, foram ligados à homeostase mitocondrial. Codificadas pelo gene PRKN as proteínas PINK1 e parkin estão vinculadas a mesma via de controle de qualidade mitocondrial (47). Muitos genes autossômicos recessivos estão relacionados ao parkinsonismo atípico com variações em suas características, incluindo ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBX07 (PARK17) e SYNJ1 (PARK20) (48, 49, 50).

Importante salientar que os mecanismos envolvidos como possíveis causas na etiologia da enfermidade são complexos e podem envolver a disfunção da mitocôndria, stress oxidativo, alterações inflamatórias, excitotoxicidade e agregação de proteínas (51). Infere-se que grande parte dos casos de Doença de Parkinson

resulta de uma série de combinações de fatores genéticos e fatores ambientais e isso se manifesta de forma variável de indivíduo para indivíduo. Mutações genéticas expõem o desenvolvimento da doença quando combinada com outras mutações também genéticas ou com fatores ambientais (19).

Os hábitos alimentares em portadores da doença de Parkinson também são amplamente estudados e merecem alguma notoriedade (52). Muitos estudos verificaram o potencial efeito protetor da cafeína e surpreendentemente do tabagismo (53,54,55,56,57). A suplementação de vitamina D se demonstrou eficiente tanto na prevenção quanto em uma considerável melhora quanto a doença já se encontra estabelecida (58).

2.4 ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

O cérebro dos pacientes com doença de Parkinson idiopática possui algumas anormalidades importantes, uma atrofia leve no córtex frontal é notada e em alguns casos ocorre o aumento ventricular. A alteração morfológica primordial na doença somente é observada em cortes transversais, no tronco encefálico é observada falta de pigmento na substância negra compacta e no locus coeruleus, e tal fato estão diretamente relacionados com a perda neuronal de neurônios dopaminérgicos, esses neurônios contêm neuromelanina que confere a eles uma pigmentação mais escura (59, 60).

A morte celular é restrita aos neurônios A9 (neurônios dopaminérgicos que contêm neuromelanina), outras células e as glias são poupadas. Pesquisas em cérebros pós-morte estimaram perda neuronal em torno de 30% no início dos sintomas motores e ajustando para a idade (60, 61,62, 63, 64).

Após o aparecimento dos sintomas motores, a perda do neurônio dopaminérgico nigral aumenta em até 60% ou mais e é correlacionado com a severidade das alterações motoras e a duração da doença (65). Essa perda celular se resulta em desnervação da via nigroestriatal e com isso, no corpo estriado ocorre uma queda nos níveis de dopamina. A diminuição na sinalização dopaminérgica é o causador do surgimento dos sintomas cardinais da Doença de Parkinson. Estudos apontaram que a morte de células nervosas na substância negra compacta é

antecipado pela perda de terminais axônicos que se prolongam para o corpo estriado (65,66).

Mecanicamente, a perda precoce de neurônios e terminais axônicos observada na doença de Parkinson sugere um estágio pré-clínico substancial que antecede o início dos sintomas em vários anos. A perda celular ampla não é encontrada somente na substância negra compacta, pode ser encontrada também em vários núcleos subcorticais, como o núcleo basal de Meynert, locus coeruleus, núcleos de rafe, nervo vago e hipotálamo, núcleo pedunculopontino e bulbo olfativo (65, 66).

Não somente os sistemas de neurotransmissores dopaminérgicos são afetados. Outros sistemas também são, como os adenosinérgicos, colinérgicos, GABAérgicos, glutamatérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e serotoninérgicos (67). Infere-se que a degradação desses sistemas esteja relacionada com os sintomas não motores da doença de Parkinson, no geral, esses sintomas não respondem à terapia medicamentosa que visa repor dopamina. Acredita-se que a degeneração nesses sistemas seja responsável por alguns dos sintomas não motores da doença e que não respondem bem às terapias de reposição de dopamina (67, 68). Mas é necessário destacar que os mecanismos patológicos desses sintomas não motores na doença de Parkinson não são bem elucidados na literatura (44).

2.5 FISIOPATOLOGIA

Os núcleos da base são corpos de neurônios, são 5 pares (núcleo caudado, putâmen, globo pálido, núcleo subtalâmico, substância negra compacta), o núcleo caudado, putâmen e globo pálido são denominados de corpo estriado. Os núcleos da base se comunicam entre si. Anatomicamente se localizam na base do cérebro (FIGURA 1). O córtex cerebral envia muitas informações para o corpo estriado, do estriado saem axônios que se prolongam aos outros núcleos da base, dentre ele o globo pálido que recebe fibras aferentes não somente do estriado, mas do subtalâmico também. O núcleo externo do globo pálido se projeta ao núcleo subtalâmico enquanto que a parte interna se projeta ao tálamo. O tálamo então envia fibras para áreas motoras do lobo frontal (69,70).

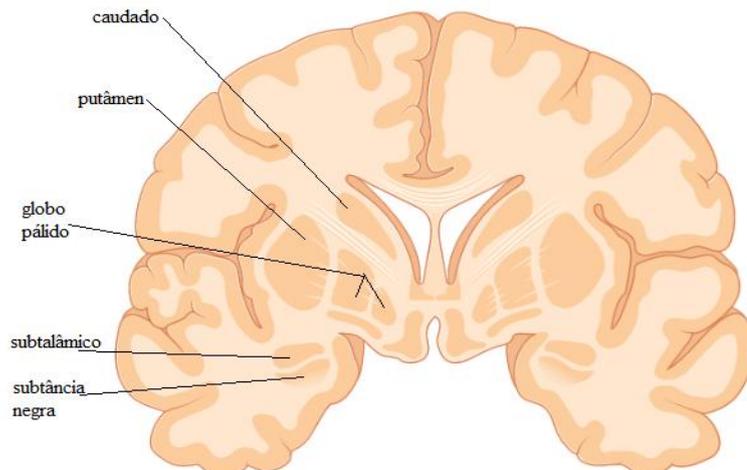


Figura 1. Localização anatômica dos cinco pares de núcleos da base em um corte coronal. Fonte: Arquivo próprio

Os núcleos da base têm importantes funções: eles planejam os movimentos voluntários, controlam o movimento automático, são responsáveis pelo aspecto cognitivo do movimento, realizam estratégias motoras complexas, programam ajustes posturais antecipatórios, regulam tônus adequado ao movimento e são responsáveis pela motivação em iniciar e cessar o movimento (69, 70).

As ações dos núcleos da base acontecem por meio de duas vias. A via direta, excitatória que favorece o movimento e a via indireta que é inibitória e prove a sua inibição. Ambas as vias têm a presença do neurotransmissor dopamina (69,70). Importante salientar que não há conexão diretamente entre os neurônios motores espinhais e os núcleos da base, ou seja, os núcleos não são capazes de controlar de forma direta movimentos individuais dos músculos, nesse caso sua função é auxiliar o aprendizado dos padrões sistematizados de movimento e contribuir para a execução dos padrões motores aprendidos (71).

A via direta é composta por neurônios estriatais que possuem receptores de dopamina D1. A via indireta é formada por neurônios estriatais que possuem receptores de dopamina D2. As duas vias interagem com a substância negra e também com o globo pálido, regulando dessa forma a atividade inibitória e GABAérgica no tálamo, o tálamo por meio da neurotransmissão glutamatérgica se comunica com córtex. Na via direta os neurônios se prolongam para a saída dos núcleos da base, e os neurônios do globo pálido e da substância negra inibem o

tálamo, o tálamo por meio da neurotransmissão glutamatérgica manda projeções excitatórias ao córtex e dessa forma se dá início ao movimento (71, 70, 69).

A via indireta projeta-se para o globo pálido e então neurônios no núcleo subtalâmico são inibidos. Os neurônios desse núcleo da base são excitatórios glutamatérgicos e prolongam-se para o globo pálido, dessa forma, se esses neurônios excitatórios são inibidos estimulam o globo pálido que por sua vez inibe o tálamo, cessando dessa forma o movimento (71,70,69). A Dopamina age no funcionamento de ambos os circuitos, e seu déficit (comum na doença de Parkinson) inibe a via direta constantemente e ativa a via indireta também de forma constante, dessa forma as diretrizes para que ocorra o movimento são realizados de forma alterada (29).

2.6 HISTOPATOLOGIA

A doença de Parkinson caracteriza-se pela perda de neurônios dopaminérgicos, pela presença da α -sinucleína, e pela presença de corpos de Lewis. Nesse tópico será necessário discorrer sobre cada um desses elementos.

2.6.1 α -sinucleína

A α -sinucleína é uma proteína encontrada no tecido nervoso, é desdobrada sem uma estrutura terciária definida, em meio aquoso a proteína pode estar presente em tetrâmeros estáveis e resistentes a agregação (72,73). Assim como acontece nos fosfolipídios que compõem as membranas celulares, a α -sinucleína após interagir com lipídios carregados negativamente se dobra em estrutura α -helicoidal por meio do N-terminal (74).

Na doença de Parkinson essa proteína assume uma estrutura similar a amilóide que com folhas β têm propensão a se agregar. A proteína é encontrada dentro dos corpos de Lewis, mal dobrada, com filamentos longos entre 5-10nm. Para as mudanças conformacionais que ocasionam a agregação anormal da α -sinucleína foram propostos vários mecanismos, dentre elas a ubiquitinação e truncamento C-terminal e a fosforilação de serina 129 (75,76).

Vários tipos de α -sinucleína foram encontradas no cérebro de portadores da doença de Parkinson, monômeros desdobrados, protofibrilas e fibrilas insolúveis

com alto peso molecular, oligômeros solúveis (77). Alguns estudos demonstraram que a forma mais preocupante é a forma oligomérica precoce, pois essa é a forma mais neurotóxica, e possuem a capacidade de acelerar e propagar a agregação anormal de proteínas, esse fato poderia explicar o mecanismos de disseminação da patologia da α -sinucleína no cérebro (78,79, 80).

2.6.2 Corpos de Lewis

Em 1912 Foster e Lewy descobriram os corpos de Lewy, eles descobriram os corpos de Lewy ao estudarem o tronco cerebral de indivíduos acometidos pela doença de Parkinson (81). Corpos de Lewy são definidos como agregações incomuns, constituído por proteína de complexa composição, e seu desenvolvimento ocorre no interior de células nervosas (82, 83). A estrutura desses corpúsculos é variável, alguns se apresentam curtos e grossos enquanto que outros podem ser longos, essas estruturas não são coradas por meio de corantes acidófilos (84). No entanto, somente em 1961 os corpos de Lewy foram relacionados a patologias demenciais (81).

O principal formante dos corpos de Lewy é a α -sinucleína na forma fibrilar. A abundância dessa proteína é uma das principais características da doença de Parkinson (83). Esse aglomerado de proteínas α -sinucleína são complementados por neuritos distróficos (85).

2.6.3 Morte de neurônios dopaminérgicos

Uma das explicações para a patogênese da doença de Parkinson é a disfunção mitocondrial (86). Nos estudos iniciais sobre a substância negra compacta, as análises post-mortem demonstraram déficit no complexo mitocondrial I, na cadeia transportadora de elétrons esse complexo é extremamente importante, tal fato ajuda a elucidar a conexão entre a doença de Parkinson e a disfunção mitocondrial (87). Esse achado do complexo mitocondrial I, também foi visto nas plaquetas e no músculo estriado esquelético de portadores da doença de Parkinson (88,89). Na literatura, drogas e pesticidas, toxinas se mostram prejudiciais e inibe o complexo mitocondrial I (90,91,92). Alterações nesse complexo podem ser incisivas na regência da morte de neurônios dopaminérgicos, em razão da redução ou ausência de energia (86).

Com relação a α -sinucleína, sabe-se que a proteína por si própria intervém no funcionamento mitocondrial. A α -sinucleína tem potencial de atuar mutuamente com a membrana da mitocôndria e se amontoar dentro de organelas, danificando dessa forma a ação do complexo I, o complexo I danificado resulta em disfunção da mitocôndria e elevação do stress oxidativo (93,94). A relação entre a proteína e o receptor TOM20 (presente na mitocôndria), demonstrou uma disfunção na importação de proteínas da mitocôndria e respiração reduzida (95).

2.7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Parkinson apresenta inúmeras manifestações clínicas, muitas bem elucidadas na literatura. A quantidade de sinais e sintomas presentes na doença de Parkinson é grande, e cada um deles poderia ser descrito com profundidade. Descreve-se três desses sinais, pela possibilidade do uso de tecnologia relativamente simples para a detecção e quantificação dos mesmos. São eles: a bradicinesia, o tremor e as alterações na marcha (96).

2.7.1 Bradicinesia

Está presente desde o início da doença e abrange 80% dos pacientes portadores da doença (96,97). Compreende a morosidade generalizada em que os movimentos são executados e se manifesta de diferentes formas. Quando se manifesta afetando a face os indivíduos apresentam hipomímia, que é a diminuição da mímica facial, quando afeta a fala há a hipofonia fazendo com que o indivíduo apresente uma fala monótona e baixa, quando acarreta a mão dominante o portador da doença apresenta a micrografia (98). O portador apresenta lentidão ao andar e diminuição na oscilação de braços, e passa a apresentar diminuição na capacidade de deglutição espontânea (99,100).

A causa da bradicinesia pode ser primária ou secundária. É primária quando ocorre devido a desarranjos do controle central de movimento. Já as causas são secundárias quando alguns dos outros sintomas próprios da doença contribuem para a bradicinesia. É notório que o tempo que um paciente portador da doença de Parkinson leva para realizar um movimento é maior quando comparado com pessoas isentas de doença de Parkinson na mesma faixa etária (101).

2.7.2 Tremor

O tremor em repouso costuma ser o primeiro sintoma a se manifestar em metade dos casos. Possui uma frequência entre 4-12Hz (102,103) o tremor de repouso na doença de Parkinson é originado da oscilação central patológica, essa categoria de tremor afeta determinados grupos musculares, como as extremidades, língua, cabeça e prega vocal. Raramente o tremor em repouso afeta o tronco (102, 103). O tremor tende a cessar ao se realizar movimento (100).

2.7.3 Rigidez

Está presente em 75% – 90% dos portadores da doença e ocasiona a limitação nas atividades de vida diária reduzindo dessa forma a qualidade de vida (104). Apresenta-se como uma maior resistência ao se realizar movimentos passivos ao redor de uma articulação. O acometimento tende a ser unilateral, mas pode se apresentar bilateralmente também e manifesta-se do mesmo lado do tremor, o acometimento tende a se manter assimétrico durante toda a doença e pode afetar qualquer parte do corpo. No entanto, a forma como a rigidez se manifesta varia de indivíduo para indivíduo e também sofre influência do estadiamento da doença. Na doença de Parkinson a rigidez pode se manifestar de duas formas, ou ela é tônica e suave em toda a execução do movimento passivo (cano de chumbo), ou ela é intermitente e quebrada apresentando movimentos fragmentados ao movimento passivo (roda denteada) (97,105).

2.7.4 Instabilidade Postural

Tende a ocorrer nas fases mais avançadas da doença. O comprometimento dos reflexos posturais causa a sensação de desequilíbrio (97,105). Os indivíduos com doença de Parkinson apresentam alterações posturais bem características, a começar pela dificuldade em manter a postura ereta, onde essa dificuldade se inicia pelas extremidades até que afete todo o corpo (100). Na doença, a cabeça se debruça para frente, o corpo fica numa posição mais fletida o que conseqüentemente causa cifose nas costas, leves flexões acometem as articulações (postura simiesca) (106,98). A cabeça inclina-se, o corpo dobra-se para frente, as costas entram em cifose, os braços são mantidos à frente do corpo e cotovelos, quadris e joelhos fletidos (106, 98).

2.7.5 Alterações na Marcha

A marcha também se altera na doença, sendo caracterizado por festinação, falta de ritmo (às vezes apresenta aceleração sem intenção consciente), há uma tentativa em manter o centro de gravidade de tal modo a se evitar quedas (98). O freezing também pode acontecer se trata de incapacidade momentânea em realizar movimentos ativos. O congelamento ou marcha congelante acontece ao se iniciar a marcha, acredita-se que a causa é devido a incapacidade do indivíduo enfrentar os obstáculos ou atividades (100).

2.8 ESTADIAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

No decorrer dos anos houve a necessidade de criar algumas escalas para avaliar e monitorizar a evolução da doença de Parkinson, a escala Hoehn e Yahr é uma das mais usadas, desde os anos 60 (106). Cada escala tem seu sistema próprio de avaliação. A escala de Hoeh e Yahr classifica a doença em estágios e permite que se mensure a incapacidade funcional do paciente, por isso é uma das mais utilizadas em estudos e também na prática clínica. No entanto, existem outras escalas com finalidades bem específicas; a Escala Unificada de Avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), que mensura o desempenho motor do paciente, escala de Schwab-England avalia funcionalidade do paciente nas atividades diárias, PDQ-39 avalia a qualidade de vida do paciente, Northwestern University (NUDS) avalia a incapacidade, questionário de Qualidade de Vida na Doença de Parkinson (PDQL); a escala de Sydney que avalia vários sinais e sintomas da doença e a Escala de Atividade de Parkinson (PAS) (107,108,109,110).

Nos estudos que visam apontar o estadiamento da doença, a escala adotada é a escala de Hoehn e Yahr (HY-Degree of Disability Scale). A Escala de Hoehn e Yahr foi elaborada no ano de 1967, objetivando determinar a gravidade da doença de Parkinson. A escala de Hoehn e Yahr tem cinco fases. Mensura sinais e sintomas (tremor, instabilidade postural, rigidez, bradicinesia) ditando o nível de incapacidade. Os níveis I, II, III compreende o estágio leve e/ou moderado, os níveis IV e V compreende o estágio avançado (grave). Existe ainda a versão modificada da escala de Hoehn e Yahr que insere estágios intermediários (111,112) (FIGURA 2).

Escala de Hoehn e Yahr original

Estágios	Sintomas
1	Doença Unilateral
2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
3	Doença bilateral leve a moderada, alterações dos reflexos posturais
4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda
5	Confinado a cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Fonte: Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, v. 17, p427-442, 1967.

Escala de Hoehn e Yahr modificada

Estágios	Sintomas
0	Nenhum sinal da doença
1	Doença Unilateral
1,5	Envolvimento unilateral e axial
2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no "teste do empurrão"
3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade de viver independente
4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda
5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Fonte: Haase, Machado e Oliveira (2008)

Figura 2. Comparação entre as escalas Hoehn e Yahr, imagem de ambas as escalas, sendo possível comparar as diferenças entre ambas. Fonte: Arquivo próprio

2.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Parkinson é um problema, pois acredita-se que o surgimento dos sintomas motores ocorra quando já houve uma perda neuronal de aproximadamente 50-60% dos neurônios da substância negra e danificação entre 70-80% das terminações nigroestriatais de dopamina (113). O diagnóstico ocorre por meio da avaliação de sintomas motores, pois não há biomarcadores para o diagnóstico da doença de Parkinson (51).

De acordo com o Banco de Cérebros de Londres segue alguns critérios, primeiramente deve-se verificar a presença de dois ou mais sinais clássicos da doença. A etapa seguinte consiste em critérios de exclusão por meio de histórico do paciente, e por fim a última etapa que consiste na sustentação do diagnóstico onde o paciente deve apresentar uma resposta a levodopa. Se deve salientar que a avaliação do olfato pode auxiliar no complexo diagnóstico da doença de Parkinson, pois 70 a 80% dos pacientes apresentam anosmia ou hiposmia (114,115, 116).

2.10 TRATAMENTO

O tratamento da doença de Parkinson pode ser medicamentoso e não medicamentoso. No tratamento não medicamentoso a fisioterapia, terapia ocupacional, e equipe multidisciplinar visa melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (117,118). O tratamento medicamentoso consiste em usos de dopaminérgicos. O medicamento padrão ouro para a doença é a levodopa, que tende a ser associada a outros fármacos como benserazida, pramipexol, carbinol e dicloridrato (119). Na literatura não há um consenso sobre os efeitos da levodopa na respiração dos portadores da doença que utiliza o medicamento, alguns estudos relatam que o medicamento pode causar a obstrução das vias aéreas superiores, queda da complacência da caixa torácica, a presença da dispnéia causada por discinesias musculares, atelectasias, contenção de secreção pulmonar, hipoventilação, dentre outros distúrbios (120, 121).

Há estudos que trazem uma abordagem diferente das mencionadas anteriormente, pois mostram que o tratamento com a levodopa diminui a presença de dispneia e da rigidez toraco-abdominal, além de ajudar a manter as vias aéreas pérvias. Dessa forma a levodopa teria um efeito protetor na respiração dos portadores de Parkinson que faz o uso do medicamento (122,123).

No entanto, é notório que as complicações respiratórias estão presentes no estadiamento mais avançado da doença. No estágio inicial da doença é difícil de detectar os distúrbios respiratórios devido ao declínio nas atividades dos pacientes ao receberem o diagnóstico, no geral os portadores tendem a terem um estilo de vida sedentário dessa forma não fazem esforços que exigem uma maior demanda do sistema respiratório, esses esforços seriam capazes de mostrar distúrbios respiratórios presentes (124,125,126).

3 DISPNEIA E APNÉIA

A definição de dispneia segundo a American Thoracic Society (127) é uma assincronia entre dinâmica respiratória e transmissão de informações nos receptores presentes nas vias aéreas e outras estruturas do sistema respiratório. Muitos descrevem a dispneia como falta de ar e angústia no tórax a ponto de afetar as

atividades de vida diária de pacientes portadores dos distúrbios respiratórios (128,129,130).

Muitas doenças apresentam em seu quadro de sintomatologia a dispneia, doenças respiratórias, cardíacas e neurológicas (131). Quando o indivíduo tem uma capacidade reduzida de expansão pulmonar à amplitude de movimentos é reduzida também e como consequência se há a tolerância ao esforço, acontecendo dessa forma a queixa de dispneia (132). A dispneia possui classificações: ortopneia que acontece quando o indivíduo fica em decúbito; dispneia de esforço acontece quando o indivíduo realiza uma atividade física; dispneia paroxística noturna acontece durante o sono (133).

Já a definição de apneia é determinada como uma pausa de 10 segundos do fluxo de ar, essa pausa, pode estar associada ainda com a dessaturação de oxigênio (134). A apneia possui classificações: ela é tida como central quando acontece uma interrupção temporária do comando do sistema nervoso central para músculos respiratórios desencadeando na suspensão do fluxo aéreo oronasal e na falta de mobilidade tóraco-abdominal; é considerada obstrutiva quando acontece a obstrução parcial ou total da via aérea e isso acontece devido a um bloqueio súbito das vias aéreas superiores, mas nesse caso, há o esforço dos músculos tóraco-abdominal; mista é a combinação das duas anteriores (10,135).

Muitos prejuízos na função pulmonar e na força da musculatura respiratória estão associados à apneia (11), além de complicações respiratórias a apneia pode repercutir no sistema cardiovascular elevando o débito cardíaco e também a pressão arterial (12,13). A prevalência dela na população norte-americana é de 3,9% em homens, enquanto que nas mulheres é de 1,2% (136).

3.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A função do sistema respiratório é promover a entrada de oxigênio e a retirada do gás carbônico. O pulmão é o principal órgão desse sistema, pois através da pequena circulação ele faz com que o oxigênio se ligue na hemácia, e dessa forma o sangue com oxigênio circula por todo o corpo para fornecer oxigênio aos

tecidos, e o gás carbônico é eliminado. Qualquer modificação nesse sistema pode causar repercussões (137).

A trajetória do ar para o interior do corpo se inicia nas fossas nasais que são estruturas comunicantes com o ambiente externo, nessas estruturas há ainda a mucosa umedecida onde ela esquenta o ar durante a inspiração, essas estruturas podem absorver também, o que torna essa via considerável em alguns casos de administração de medicamentos (138). O ar inalado continua adentrando ao corpo passando pela faringe, laringe e posteriormente traqueia (139). Anéis cartilagosos em formato de C unidos por tecido fibroso formam as cartilagens traqueais e na parte posterior é a parede traqueal que é constituída de músculo liso, a traquéia se bifurca na carina e então após a bifurcação há os brônquios (140). Os brônquios adentram o pulmão e sofrem divisões, dando origem aos bronquíolos que em suas pontas possuem o alvéolos que são sacos de ar extremamente vascularizados (137,139) (FIGURA 3).

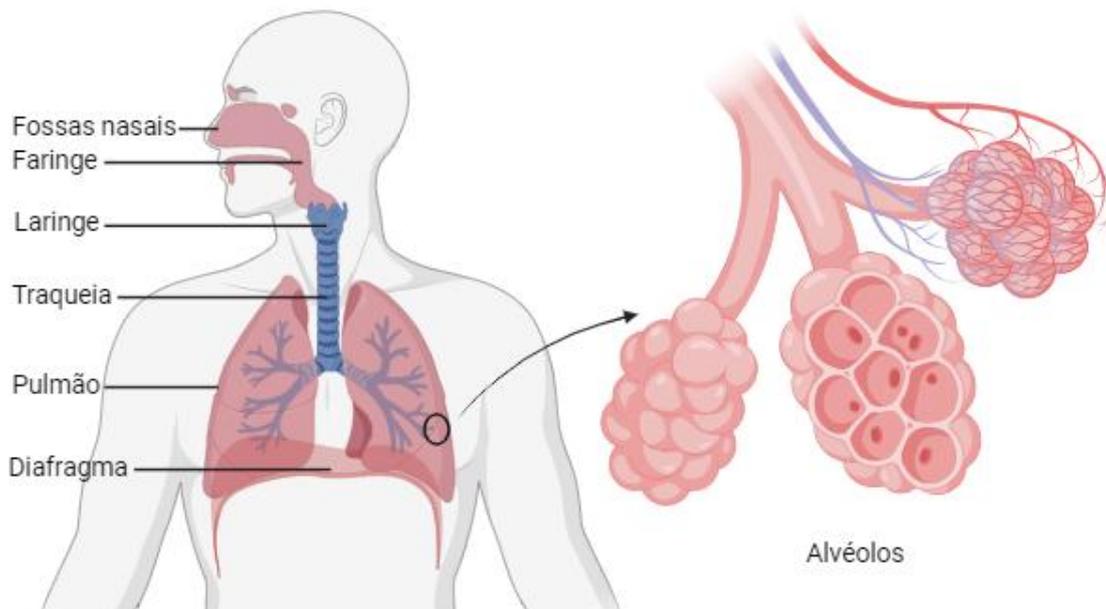


Figura 3. Estruturas anômicas do sistema respiratório. Fonte: Arquivo próprio.

A via aérea superior tem como função a fala e a ventilação, e é composta por partes moles e músculos, possui quase nenhuma estrutura óssea e a uma parte do palato duro até a laringe possuem a função de se estreitar e interromper de forma súbita a passagem de ar. Durante o período de vigília essa função é necessária em muitos momentos para a comunicação e para a deglutição. E quando essa situação ocorre durante o período de sono pode desencadear muitos problemas (141,142).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA APNEIA

As funções do sistema respiratório é manter o PH sanguíneo adequado e a oxigenação dos tecidos, para isso, a homeostase da PaO₂ e da PaCO₂ devem ser mantidas. Na vigília, receptores neurais e químicos por meio de estímulos controlam a PaCO₂ que deve ter seus níveis em torno de 40 mmHg. A origem da respiração se dá por meio dos quimiorreceptores periféricos, que objetivam a diminuição de variações da PaCO₂. A PaCO₂ e PaO₂ regulam o controle ventilatório, quando a PaCO₂ está elevada e a PaO₂ diminuto os corpos carotídeos (que compõem os receptores periféricos e se localizam na carótida) detectam e então ocorrem rápidas mudanças de PaCO₂ e de PaO₂, por meio do nervo glossofaríngeo o sinal é enviado para a medula. Quando a PaCO₂ na forma de H⁺ se eleva, a medula e a ponte também percebe esse aumento por meio dos quimiorreceptores centrais (em especial o núcleo retrotrapezóide que se encontra na medula ventrolateral) (143,144).

A apneia central pode ser desencadeada por alteração genética no gene homeobox 2B (PHOX2B). Os quimiorreceptores centrais é um importante local de resposta ao CO₂, e é aqui que interneurônios glutamatérgicos expressam o gene PHOX2B. Além disso, o esforço ventilatório basal é regulado por esses quimiorreceptores centrais. Todos esses estímulos são incorporados e agem gerando um padrão respiratório que estabelece a frequência e a força dos sinais nervosos eferentes enviados para o diafragma e para os intercostais externos (143,144).

Em situações normais, um determinado nível de pressão muscular inspiratória é causado por sinais eferentes. Essa pressão muscular gera em proporção direta uma excursão de volume corrente. É necessário citar também fatores que influenciam na regulação da respiração, fatores: corticais, límbicos, simpáticos e parassimpáticos, periféricos, estado de sono e vigília (a respiração durante a vigília é diferente durante o sono) (144,145,146,147). Durante o período de mudança de estado (vigília-sono), a respiração fica instável, quando o sono é consolidado os estímulos que ocorrem na vigília se cessam, o sono entra em estágios profundos e depois atinge o período REM, nessa fase REM ocorre em todo o corpo uma atonia muscular alterando de forma a deixar instável o controle respiratório, uma baixa

resposta à hipercapnia e a hipóxia ocorre. Importante apontar que queda na quimiossensibilidade é esperada durante o sono, e que quanto ao CO₂ a resposta é reduzida (em qualquer fase do sono). Acontece ainda uma elevação no limiar da resposta de CO₂. (em indivíduos saudáveis). Isso repercute elevando gradualmente a PaCO₂ (além do nível eucapnico ocorrido na vigília) o que determina no ajuste de PaCO₂ específico do sono (143,144).

Apnéia central ocorre se o PaO₂ for muito abaixo do limiar de apneia. A PaCO₂ quando se eleva estimula os quimiorreceptores causando uma aumento na ventilação, isso acarreta em diminuição (corretiva) na PaCO₂ arterial. O equilíbrio é instaurado e as taxas de PaCO₂ ficam estabilizadas. Mas, variações na respiração como uma hiperpneia pode causar uma queda no CO₂ pulmonar, gerando queda (temporária) na PaCO₂ arterial. O sangue arterial hipocapnico circula por um período variável de tempo alcançando os quimiorreceptores, e causando uma diminuição de impulsos ventilatórios (de forma temporária) (145,146,148,147,149).

3.3 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Caracteriza-se por recorrentes eventos de oclusão parcial ou total da faringe, podendo ocasionar um apoucamento da saturação de oxihemoglobina e o despertar recorrente. É um problema de saúde pública com sintomas que repercutem não somente no período noturno como diurno também e impactam na qualidade de vida (150).

A causa da apnéia obstrutiva do sono depende de vários fatores, podendo elencar os fatores anatômicos e neuromusculares. Na anatomia as estruturas craniofaciais (palato duro elevado e/ou estreito, mandíbula pequena ou falhas maxilares) são percebidas na doença (151,152). Já nos fatores neuromusculares, se destacam o estreitamento da faringe, hipertrofia de tecidos moles (tonsilas e pilares faríngeos com tamanhos elevados), palato mole e tonsilas linguais com volume elevado (153) (FIGURA 4).

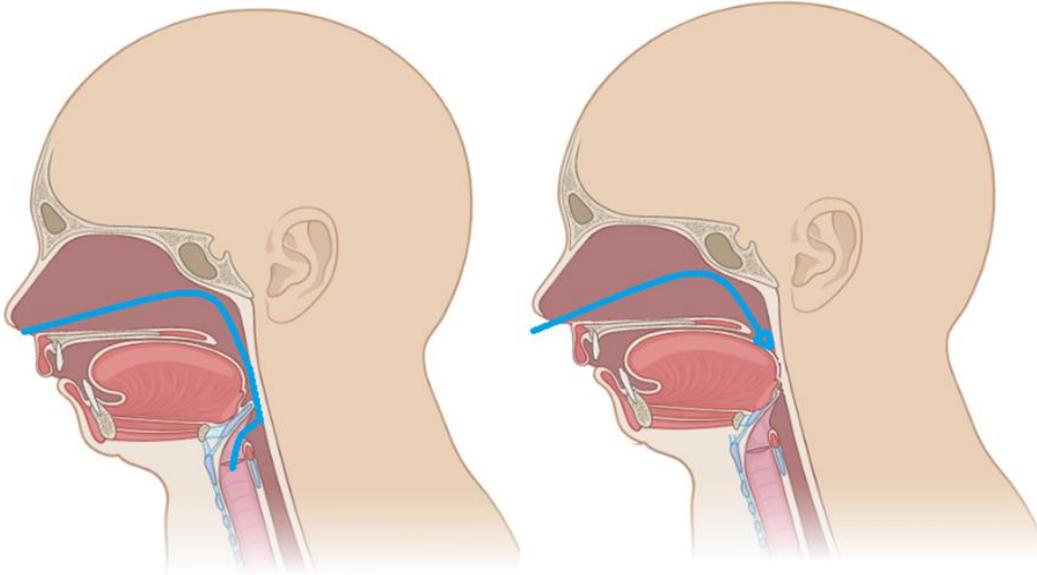


Figura 4. fluxo do ar em ambas situações. Na primeira situação, durante o sono o fluxo de ar permanece inalterado, língua e palato mole em seus devidos lugares, na segunda situação língua e o palato mole deslocados para tras, obstruindo a passagem do ar. Fonte: arquivo próprio.

Outros fatores como obesidade e senescência podem contribuir para o surgimento da patologia, uma vez que nessas situações o tônus e permeabilidade da via aérea superior reduzem, essa redução eleva a flacidez e também o volume da estrutura do tecido mole, e isso pode acarretar no colapso das vias aéreas superiores (153).

3.4 APNEIA CENTRAL

A definição de apnéia central é a ausência do fluxo respiratório por aproximadamente 20 segundos ou mais, por dois ciclos respiratórios associado a microdespertar e/ou despertar e na dessaturação de oxigênio, nesse caso não há evidências que haja um esforço respiratório no período de sono. No mecanismo ocasionador da manutenção do fluxo aéreo há o músculo genioglossoe e alguns outros, que funcionam como músculos respiratórios, e possuem na inspiração a incumbência de dilatação da faringe no processo de inspiração (148,154,155,156).

O tônus muscular ou o poder de contração do diafragma alterados ocasionam no estreitamento da faringe e com isso uma ausência do fluxo aéreo, e nesse caso, não há a obstrução da região faríngea, desencadeando a apnéia central. A

capacidade de colabamento das vias aéreas superiores é determinante para definir se apnéia é central ou obstrutiva. (154,155, 156,157).

Há um ponto medular que gera o ritmo respiratório, se há uma falha nesse ponto a apneia central irá ocorrer. O tronco cerebral não averigua estímulos neurológicos inspiratórios neuronais, com isso os músculos inspiratórios não recebem nenhum sinal, resultando em perda do esforço inspiratório por ausência de fluxo naso-oral e de movimento toracoabdominal (148).

3.5 COMPLICAÇÕES

A apneia é um grave distúrbio respiratório que ocorre durante o sono, a respiração é interrompida de forma abrupta por um longo período, e isso causa perturbação do sono, causa redução de oxigênio aumentando o gás carbônico no sangue, dessa forma os tecidos não são oxigenados de forma satisfatória. Despertares noturno são frequentes diminuindo a qualidade do sono do indivíduo, além de roncos altos sendo invadidos por longos períodos de silêncio total, excesso de movimentação noturna, pode haver o sonambulismo (comportamentos que fogem da normalidade durante o sono), cefaleia matinal, irritabilidade, cansaço acentuado, queda da libido sexual, favorecimento de quadros de ansiedade e depressão (158).

Em longo prazo, a apneia tende a causar repercussões cardiovasculares, sendo um importante fator de risco para doenças, dentre elas o acidente vascular encefálico, hipertensão pulmonar, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, dentre outras. É importante salientar que embora não seja uma repercussão cardiovascular, alguns estudos abordam o fato do aumento de stress oxidativo na presença da apneia (159,160,161,162,147,163,164,165).

4 APNEIA DA DEGLUTIÇÃO

A deglutição é uma ação que se inicia de forma motora e posteriormente passa a ser controlada de forma automática, os músculos respiratórios e do trato gastrointestinal participam do processo. E o ato possui funções específicas como o transporte do bolo alimentar e a limpeza do trato respiratório. Aproximadamente 30

músculos e 6 pares de nervos cranianos fazem parte da ação. O processo se inicia de forma consciente e possui fases (166):

- Fase preparatória: Um bolo homogêneo é formado por meio da mastigação.
- Fase oral: dura 1 segundo, o alimento mastigado é posicionado sobre a língua, se encaixa no palato duro, desencadeando movimento ondulatório de frente para trás para levar o bolo para o fundo da boca. Quando o alimento toca os pilares anteriores o nervo glossofaríngeo ativa o reflexo de deglutição.
- Fase faríngea: para evitar que o bolo alimentar invada a nasofaringe o palato se fecha. A parede posterior da faringe vai para frente pressionando o bolo contra o dorso da língua. Quando o palato mole é fechado o alimento não retorna, e nem volta para boca também, pois o dorso da língua impede a passagem para cavidade oral. A glote e as pregas vocais se fecham. A Laringe se eleva e o músculo cricofaríngeo se abre e o alimento entra no esôfago.
- Fase esofágica: envolve contrações musculares que fazem a propulsão do bolo através do esfíncter esofágico superior até o estômago.

O processo de deglutição exige uma sincronia perfeita com o processo respiratório, pois ambos dividem como conduto a faringe. Em pessoas saudáveis, a deglutição acontece no decorrer da fase expiratória da respiração. A apneia da deglutição é definida como uma pausa involuntária na respiração enquanto ocorre a deglutição, essa pausa dura entre 0,5 e 1,0 s durante a expiração (167, 168, 169, 170). Alterações respiratórias podem afetar a deglutição e também a sincronia deglutição-ventilação (171).

A deglutição muda de acordo com a idade do indivíduo. Na deglutição do idoso foi observada uma redução na elevação de laringe, penetração laríngea e nota-se resíduos de alimento após a deglutição. Disfunção da musculatura faríngea é frequente também. Menor motilidade dos músculos da faringe, disfunção da epiglote e do fechamento da laringe, além da disfunção do esfíncter cricofaríngeo são algumas das observações notadas (172, 173).

Quando a deglutição se encontra afetada é chamado de disfagia, essa disfunção pode ocasionar a pneumonia aspirativa e a desnutrição (174). Pacientes com doenças respiratórias crônicas podem vir a ter disfagia (175), assim como nas

doenças neurológicas onde pode ser notado a desestabilização dos padrões respiratório- deglutição (176).

Quando se trata de bolos alimentares pequenos o padrão de deglutição se mantém estável, conforme se eleva o volume dos bolos alimentares a sincronização entre respiração e deglutição pode ficar menos estável (em adultos saudáveis isso não seria um problema) (177, 178, 179). No entanto, a disfagia é algo presente na doença de Parkinson devido as pausas do controle voluntário e autonômico na intensidade e tempo dos movimentos orais e faríngeos e isso é notado em todas as fases da deglutição. Disfunções respiratórias na doença de Parkinson (sejam elas obstrutivas ou restritivas) estão presentes e podem fazer parte da disfagia (180).

5 IMPORTÂNCIA DO MODELO ANIMAL ESCOLHIDO

Os usos de modelos animais em pesquisas científicas contribuem em ampla esfera para ciência, promovendo descobertas de doenças, tratamentos e profilaxia de patologias que afetam humanos, dessa forma aumentando a expectativa e qualidade de vida. Muitas espécies foram testadas ao longo dos anos, e os camundongos são modelos amplamente usados (181).

Na pesquisa científica, a adesão ao uso de animais se deu de forma gradual, e alguns filósofos e pensadores tiveram participação na tomada de consciência sobre o uso de animais em pesquisa. René Descartes, foi um dos precursores ao formular a teoria mecanicista, nessa teoria Descartes defende que animal não possuía espírito e dessa forma não sentia dor e nem possuía sentimentos, ratificando assim teorias precedentes a essa (182). No renascentismo, o antropocentrismo era uma das bases e com isso os animais eram outros seres destinados somente a servir o ser humano (183). Somente no século XIX o filósofo Jeremy Bentham discutia em seus trabalhos sobre o sofrimento animal e essas ideias deram base para a legislação que visa defender os animais nos dias de hoje. A Inglaterra regulamenta o uso de animais em experimentos somente no ano de 1876 (184, 185, 186).

Charles Darwin, no século XIX, entusiasmou por todo o mundo a pesquisa científica ao publicar sua obra: “A origem das espécies” (187). William Russel e o

Rex Burch em 1959 publicaram um livro “Os princípios da técnica experimental humanitária”, onde os autores propuseram o conceito dos 3R’s (redução, substituição e refinamento do uso de animais). Isso direciona a pesquisa a otimizar quantitativamente o uso dos animais em pesquisa (188, 189). No Brasil, há a lei Arouca (lei n. 11.794/08) que regulamenta o uso de animais em experimentos científicos (190).

Os modelos animais possuem vantagem como a obtenção de informação sobre o organismo de forma geral, isso já não seria possível em humanos, por exemplo, doenças neurológicas geralmente são estudadas no post mortem devido a sua complexidade, e disfunções respiratórias são difíceis de dissociar com o processo de senescência e analisar meramente o impacto da patologia (181).

Os melhores modelos animais para simular diversas patologias humanas são os camundongos. Os camundongos possuem enorme vantagem aos demais animais, possuem tamanho fácil para manuseio e realização do transporte, o período de gestação é curto, e a manutenção desses animais é fácil. Nesses animais, pode-se usar também várias vias de administração de fármacos (191). Na doença de Parkinson os modelos animais, são bem consolidados, podendo apresentar alterações celulares e moleculares similares à doença (192, 193).

Quanto aos modelos animais de apneias, poucos foram estabelecidos. Um desses modelos é o cordeiro prematuro, outro modelo é em ratos adultos, em algumas raças de cães. Todos esses modelos funcionam, mas a fisiopatologia é diferente em cada espécie. Nos cães, por exemplo, a apneia é obstrutiva devido a anatomia, já nos ratos a apneia é central (194).

Distintas linhagens de camundongos endogâmicos apresentam padrões respiratórios discrepantes, como por exemplo, o camundongo C57BL/6J que apresenta uma respiração disrítmica, com propensão a apneias. Essas propriedades respiratórias do C57BL/6J a realizar apneia central espontânea o torna um modelo viável para o presente estudo (195, 196, 197).

5.1. MODELO HEMI PARKINSON

A doença de Parkinson é uma patologia que ocorre em seres humanos, e não ocorre de forma espontânea em animais, então para simular os sinais e sintomas da enfermidade nos animais usado em pesquisa é necessário usar substâncias neurotóxicas, atualmente as substâncias usadas são a metanfetamina, a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridina e a 6- hidroxidopamina (198, 199).

A 6-hidroxidopamina (6-OHDA), é um metabolito hidroxilado de dopamina, e possui seletividade para neurônios catecolaminérgicos, é hidrofílica e dessa forma não atravessa a barreira hematoencefálica, por isso a sua administração ocorre por meio de neurocirurgia (200, 201). O modelo com 6-hidroxidopamina é muito utilizado, pois mimetiza várias das características da doença de Parkinson (202). Nos anos 90 foi elaborado como procedimento, injetar a 6-hidroxidopamina no corpo estriado, resultando danos imediatos nos terminais estriatais com perda celular progressiva dos neurônios (da substância negra compacta), dessa forma o dano é lento e progressivo, que é o mais parecido com fisiopatologia da doença de Parkinson em humanos (203, 204, 205). Esse modelo onde a 6-hidroxidopamina é injetada no estriado é um método que demonstrou produzir sintomas não motores da doença (205).

6 JUSTIFICATIVA

A principal causa de morte na doença de Parkinson são distúrbios respiratórios que só são percebidos tardiamente na doença. Ao ser diagnosticado, a pessoa com Parkinson tendem a diminuir suas atividades cotidianas e participações sociais devido a repercussões neuromusculoesqueléticas relacionadas ao movimento, além da depressão (muito presente nos portadores) auxiliar que o indivíduo com a doença de Parkinson faça menos atividades físicas. Dessa forma não há o stress físico necessário para causar ajustes respiratórios que evidenciaríamos esses distúrbios. Apneia é um distúrbio presente nos portadores da doença de Parkinson, e amplamente estudado durante o sono. No entanto, há poucos estudos que verificam a apneia espontânea em diferentes situações e tais achados se fazem necessários, pelo fato de ao encontrar a correlação entre doença de Parkinson e

apneia há a possibilidade de analisar o potencial das informações para direcionar um tratamento clínico adequado e oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes.

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Metodologia 1: Analisar a apneia na Doença de Parkinson em diferentes condições no modelo animal

Metodologia 2: Analisar a percepção das pessoas com Parkinson quanto à complicações que envolvam apneia por meio de um questionário

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Metodologia 1:

Analisar a apneia espontânea no modelo animal na respiração basal nos diferentes estágios da doença utilizando a cineradiografia.

Analisar a influência de diferentes níveis de stress na apneia espontânea no estágio avançado da doença em Parkinson utilizando a cineradiografia no modelo animal para essa análise.

Por meio da cineradiografia, analisar a apneia de deglutição no estágio inicial da enfermidade no modelo animal.

- Metodologia 2:

Por meio de um questionário desenvolvido especificamente para a pesquisa, analisar a percepção de indivíduos com doença de Parkinson, quanto à apneia e deglutição.

8 METODOLOGIAS

8.1 METODOLOGIA 1: MODELO ANIMAL

A metodologia 1 consiste no modelo animal onde os métodos tiveram aprovação institucional do comitê de ética em pesquisa da Tokyo Medical and Dental University (certificado nº 0140089C). Para o presente estudo foram usados animais camundongos da raça C57BL/6J SPF (“Specific Patogen Free”), com peso entre 22-25g, do sexo masculino, com cerca de 8 semanas de vida. Os camundongos foram mantidos em temperatura em torno 25°C e em ciclo claro/ escuro de 12h. A comida e a água administradas Ad libitum. Os animais foram armazenados individualmente em gaiolas com medidas de 20 cm de altura x 20 cm de largura x 30 cm de comprimento.

Para a análise respiratória os animais foram distribuídos em 3 grupos, o grupo Parkinson avançado (n=9), o grupo Parkinson inicial (n=15) e o grupo controle (n=26). Enquanto que para análise da apneia de deglutição somente o grupo controle (n=26) e o grupo Parkinson inicial (n=15) foram analisados, pois no modelo de Parkinson avançado os animais não comeram, não realizaram a ingesta, e nem a deglutição. Para simular a doença de Parkinson nos grupos experimentais foi usado um protocolo adaptado (206, 207) (FIGURA 5).

Apneia Basal

- Frequência
- Duração
- 3 grupos [(Parkinson avançado (n=9), o grupo Parkinson inicial (n=15) e o grupo controle (n=26)]

Apneia no Stress

- Frequência
- Duração
- 2 grupos Parkinson avançado (n=9) e grupo controle (n=26)

Apneia de deglutição

- 4 situações diferentes
- Parkinson inicial (n=15) e o grupo controle (n=26)

Ingesta e deglutição

- Ingesta: Frequência
- Deglutição: frequência
- Parkinson inicial (n=15) e o grupo controle (n=26)

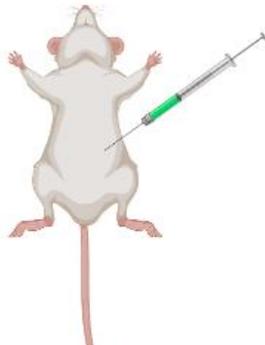
Figura 5. Esquema das análises no modelo animal. Fonte: Arquivo próprio.

8.1.1 Neurocirurgia

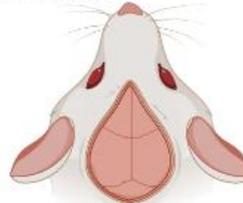
Os animais foram anestesiados com quetamina (90-120mg/kg) e com Xilazina (10mg/kg), depois de anestesiados estímulos dolorosos eram aplicados na cauda do camundongo para verificar se havia reação, uma vez que não houvesse cada animal era posicionado no estereotaxico, escalpelado e seu crânio exposto deixando aparente o bregma e lambda, então as coordenadas usadas para a neurocirurgia foram: 1). Grupo Parkinson inicial: uma injeção cuja concentração consiste em 3 µg Cloridrato de 6-OHDA dissolvido em 0,9% de NaCl com 0,02% de ácido ascórbico em água estéril nas coordenadas AP: +0,5; UE: -2,0 e DV: -3,0 mm (em relação ao bregma, sutura sagital e superfície dural). 2). Grupo Parkinson avançado: duas injeções cujo a concentração de 6-hidroxidopamina foi de 12 µg de cloridrato de 6-hidroxidopamina dissolvido em NaCl a 0,9% com ácido ascórbico a 0,02% em água, nas coordenadas: AP: +1,0; UE: -2,1; DV: -2,9 e AP = +0,3, L = -2,3, DV = -2,9; AP: +0,5; L: -2,0 e DV: -3,0mm. Para o grupo controle as injeções eram compostas por 0,02% de ácido ascórbico e 0,9% de NaCl em água estéril (208).

Foi injetado 4 µL com o caudal de 0,5 µL/min. As injeções foram feitas através de uma agulha 32G ligada a uma seringa Hamilton para microvolumes acoplada a um sistema injetor automatizado (Eicom Systems, Quioto, Japão). A agulha de injeção foi deixada no local por 2 min antes e 2 min após a injeção. Após o procedimento os animais retornaram para as gaiolas. Os métodos tiveram aprovação institucional do comitê de ética em pesquisa da Tokyo Medical and Dental University (certificado nº 0140089C) (FIGURA 6).

01. anestesia intraperitoneal



02. exposição da lambda e do bregma, usados para nortearmento das coordenadas



03. Camundongo no estereotáxico, recebendo microinjeções

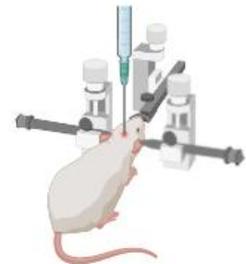


Figura 6. Procedimento de neurocirurgia. Primeiramente o animal recebe anestésicos de acordo com seu peso, em seguida, se realiza a tricotomia e escalpe onde o crânio do camundongo fica a mostra e

o bregma e lambda foram usados para nortear as coordenadas usadas em neurocirurgia. Posteriormente o animal recebeu microinjeções de 6-hidroxidopamina ou salinas (a depender do grupo em que o animal se encontrava). Fonte: Arquivo próprio.

8.1.2 Avaliação sensório-motora

Duas semanas após a neurocirurgia, foram realizados os testes comportamentais, é importante salientar que o experimento causa perda amostral e nessas duas semanas foi ocorrendo perda amostral, o que justifica a diferença na quantidade de animais entre os grupos. Os testes foram realizados por um examinador cegado. Os testes usados foram: 01. cylinder test, que consiste em verificar a preferência no uso da pata durante o comportamento exploratório do animal. 02. Rotation test, que consiste em contabilizar as rotações e pivoteios do animal, onde o mesmo deve realizar esses movimentos levando em consideração o lado íntegro. 03. Aphomorphine test, onde após o uso da apomorfina o animal faz o uso assimétrico das patas causando rotações para o lado onde houve a lesão. Ambos os testes visam ratificar a presença da lesão e testar a função motora dos camundongos.

Cylinder Test: Cada animal foi colocado de forma individual dentro de um cilindro com medidas de 8cm de diâmetro X 11cm de altura, vários espelhos foram posicionados de forma vertical que conferiam ao examinador uma visão em vários ângulos do animal. A filmagem de cada animal foi de 5 min. O teste foi realizado uma única vez em ambiente escuro para que não houvesse adaptação e também no ambiente escuro, pois o camundongo é um animal de hábitos noturno. O camundongo apresenta um comportamento exploratório quando exposto a um ambiente novo, com base nisso, dentro do cilindro o animal ergueria seu corpo para explorar o cilindro usando as patas, cada toque da pata do cilindro foi contabilizado (FIGURA 7).



Figura 7. Cylinder test, desenho similar ao teste realizado. Fonte: Arquivo próprio.

Rotation test: um teste usado para detectar assimetria no uso das patas. O teste consiste em filmar por 5 min cada animal, os movimentos de pivorteio e rotações que o camundongo realizou foram contabilizados.

Apomorphine test: este teste é parecido com o rotation teste, porém nesse caso foi aplicada injeção de apomorfina (0,5mg/kg, ip., SigmaAldrich, Tóquio, Japão). A apomorfina é um agonista dopaminérgico, derivado da morfina com afinidade para os receptores D1 e D2, dessa forma o fármaco age onde foi produzida a lesão e por isso há uma falta de dopamina da lesão. Dessa forma, o animal se move e gira na direção contralateral da lesão. Esse teste foi o único realizado após os registros da cinerradiografia. (FIGURA 8)



Figura 8. Apomorphine test, desenho esquemático onde na imagem é possível ver os animais em recipientes separados, onde exploraram o local e rotacionaram. Fonte: Arquivo próprio.

8.2 CINERRADIOGRAFIA

A avaliação da apneia foi realizada por meio da cinerradiografia por meio de uma abordagem nova, tendo em vista que a apneia na doença de parkinson somente é avaliada no sono, porém nunca foi analisada após o stress físico ou de forma espontânea. Dessa forma, o modelo animal utilizado para estudar apneia do sono (obstrutiva ou central) é diferente do modelo que será usado nesse estudo e que foi submetido ao stress (209, 210) (FIGURA 9).



Figura 9. Vista do aparelho de cinerradiografia por fora e por dentro, e local onde o animal era inserido. Fonte: Arquivo próprio.

A técnica consiste em uma câmera digital usada para filmar movimentos fisiológicos e/ou fisiopatológicos de estruturas internas do corpo. A técnica permite visualizar movimentos respiratórios normais e também durante uma respiração forçada (211). A apnéia foi contabilizada por meio do tempo registrado durante a cinerradiografia (FIGURA 9). Baseando-nos no estudo de Ishiyama e colaboradores em 2019 (212) que considerou apneia, uma pausa na respiração por um período próximo a 1 segundo, para o atual estudo foi considerado apnéia a partir de 0,90 décimo de segundo. No estudo citado, foram usados camundongos nulos para *Mecp2* (*Mecp2-Null*). E esse estudo foi considerado camundongos da raça C57BL/6J devido a susceptibilidade desses animais em fazer apneia de forma espontânea, o que torna esse modelo animal uma escolha assertiva (FIGURA 10).

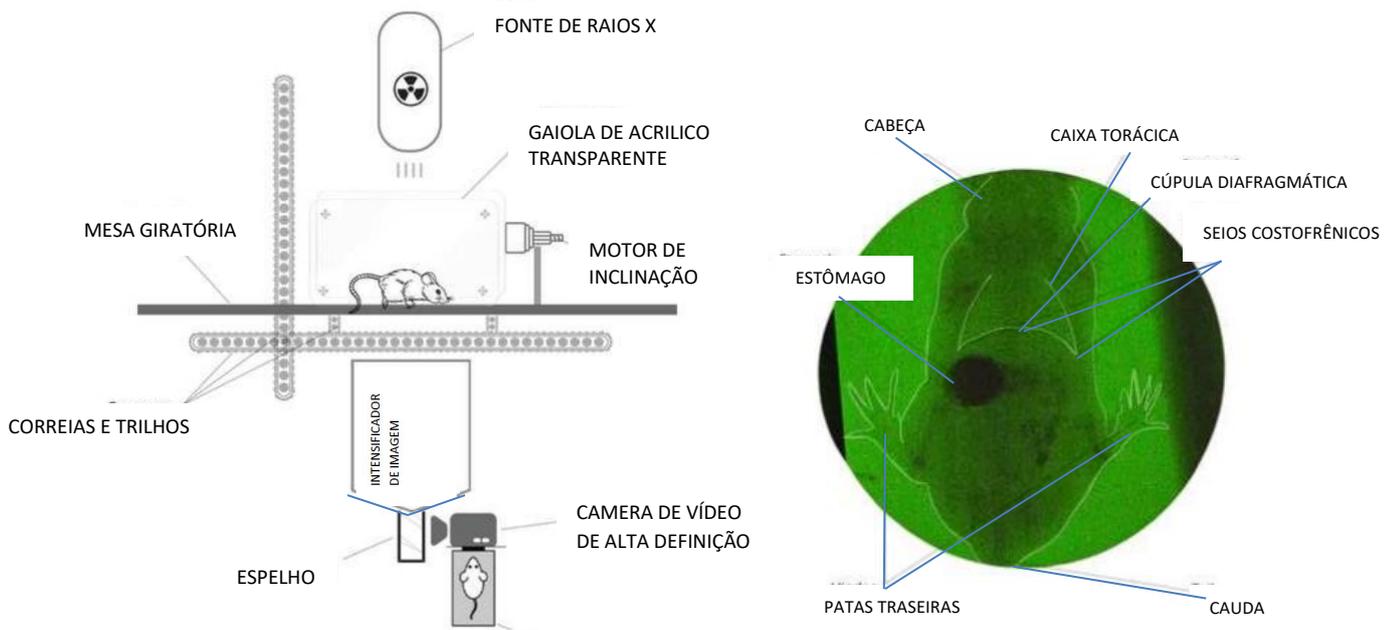


Figura 10: Esquema da técnica de cineradiografia e estruturas internas. Fonte: Arquivo próprio.

Na literatura não há muitos estudos que abordem a apneia espontânea ou após um stress físico, principalmente em modelos animais. Talvez pela dificuldade em registrar e analisar a apnéia. Dessa forma a cineradiografia pode ser um método eficiente, que nos permite identificar e contabilizar as apneias.

Após ratificar a presença do parkinsonismo, os movimentos respiratórios foram devidamente registrados por meio de vídeos de raios-X (o aparelho emite raios x de forma contínua, por um determinado período de tempo, enquanto uma câmera capta os movimentos internos). Os registros foram realizados no plano lateral e no horizontal. Esse processo da cineradiografia aconteceu após 2 semanas da cirurgia ter sido realizada, e os animais passaram por um processo de habituação antes das gravações. Por dois dias consecutivos, antes das gravações, os animais foram colocados no aparelho de cineradiografia (Micro X-filme, NIC, Fujisawa, Japão), durante 5 minutos. Após esses dias de adaptação, ocorreu a gravação, cada animal foi gravado por 6 minutos.

Primeiramente a apneia foi verificada na respiração basal (respiração isenta de esforço) em todos os 3 grupos (control, Parkinson inicial, Parkinson avançado). Posteriormente a análise ocorreu entre o grupo controle e Parkinson avançado e um esquema para submissão do stress: No primeiro minuto era somente para habituação, o segundo minuto era para observação, o terceiro minuto ocorreu a

primeira rotação, o quarto minuto foi utilizado para observar o animal, o quinto minuto foi a segunda rotação e o sexto minuto para observação novamente. As mensurações aconteceram nos períodos de observação. (TABELA 1)

Minuto	Função
1º minuto	Para adaptação do animal, tendo em vista que são animais que se estressam facilmente ao serem manuseados, e transportados e/ou trocados de recipientes.
2º minuto	No segundo minuto, com o animal totalmente habituado e isento de stress, as primeiras medidas foram obtidas.
3º minuto	O terceiro minuto foi uma rotação para o lado direito para causar um stress moderado.
4º minuto	No quarto minuto foram obtidas as mensurações com o animal em stress moderado.
5º minuto	O quinto minuto consistiu de uma rotação para o lado esquerdo visando causar um stress severo.
6º minuto	No sexto minuto as medidas com o animal em stress severo foram obtidas.

Tabela 1. esquema usado na obtenção das filmagens. Fonte: Arquivo próprio

As rotações duraram 60 segundos cada e teve 1Hz em torno do centro de massa dos animais. Para a formação das imagens, em cada animal um feixe de raios x passou de forma vertical emitido por um tubo de raios X de micro foco (Toshiba Electron Tubes e Devices Co. Ltd., Tóquio). Os parâmetros do aparelho foram mantidos de forma constante com a configuração de 70kV e 0,3mA. A conversão dos fótons em luz visível se deu por meio de um intensificador de imagem de resposta rápida de berílio (Toshiba Electron Tubes e Devices Co., Ltd., E5889BP-

P1K). A imagem gerada foi registrada por meio de uma câmera de vídeo digital que foi colocada embaixo do intensificador de imagem (14,15). Os vídeos foram gravados a 29 fps e 1920 × 1080 pixels.

A apneia de deglutição somente foi possível verificar entre o grupo controle e Parkinson inicial, pois o grupo Parkinson avançado não realizou nenhuma ingesta e dessa forma não houve deglutição para avaliar a apneia de deglutição. Os animais receberam ração com Bário e por causa disso era possível ver o alimento passando pela glote e esôfago. Tanto a ingesta quanto as deglutições foram contabilizadas. Cada animal foi filmado em 3 momentos distintos, dessa forma cada animal teve 3 vídeos, e cada vídeo foi analisado por 1min, para contabilizar a ingesta e a apneia de deglutição foi feita uma média entre a análise desses 3 vídeos.

Para verificar a apneia de deglutição foi necessário adotar um sistema e verificar por meio de porcentagem. Foi necessário trabalhar com variável de multifatorial, onde um mesmo animal poderia realizar as 3 situações: 01. Apresentar a apneia de deglutição, 02. A falta da apneia de deglutição, 03. Em um dos 3 vídeos não comer.

Os camundongos C57BL/6J são animais propensos a realizar apneia central espontânea como demonstrado em alguns estudos (193, 213, 214, 215). Nos estudos não há um consenso sobre qual o tempo de apnéia considerar, mas muitos estudos citam um valor aproximado de 1 segundo no modelo usando C57BL/6J, com base no estudo de Ishiyama et al., 2019 (212) que usa 1 segundo como referência, foi considerar para o presente estudo, a partir de 0,90 décimos de segundos, importante salientar que a frequência respiratória do camundongo é de 70 repetições por minuto.

8.3 METODOLOGIA 2: PERCEPÇÃO DA APNEIA EM HUMANOS

Para a amostra huma a abordagem usada foi diferente da abordagem animal, o motivo são as dificuldades éticas, técnicas e metodológicas que não nos permitem analisar igualmente na metodologia 1. Por conta dos obstáculos a abordagem foi

feita por meio de entrevista o que permite detectar a percepção que cada indivíduo tem e não o diagnóstico.

A abordagem foi realizada por meio de um questionário com perguntas curtas e objetivas sobre eventos respiratórios que foi confeccionado em uma plataforma digital denominada google forms. O questionário foi submetido ao comitê de ética em humanos pela plataforma Brasil e teve aprovação: CAAE 67732623.0.0000.8093. O objetivo do questionário foi ter acesso a percepção dos portadores da doença de Parkinson (em diferentes níveis de estadiamento da doença) quanto a apneia e deglutição. Esse questionário foi divulgado nos grupos de apoio nacional as pessoas que possuem a doença de Parkinson, o qual conta com aproximadamente 300 participantes. A quantidade mínima de respostas que foram aceitas para o estudo foi de 100 (n=100), ou seja, o que corresponde a um terço dessa população.

Para a elaboração do questionário foi usado como referência dois estudos, um estudo de 2007 que tinha como objetivo a validação de escalas de sintomas não motores o *The Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS) que teve a participação de 242 pacientes diagnosticados com os mais diferentes estágios da doença e os participantes eram de diferentes países (Japão, continente europeu, e EUA), essa quantidade demonstrou ser o suficiente para a validação da escala (216). Este estudo foi realizado somente no Brasil e o mínimo exigido da amostra é 100 participantes, ou seja, aproximadamente 40% do valor do estudo de Chaudhuri e colaboradores.

O segundo estudo usado como referência foi um estudo de 2021 cujo objetivo foi validar um questionário que captura a presença e a severidade de variações não motoras em portadores da doença de Parkinson sob o uso de levodopa, *non-motor fluctuations in levodopa-treated* (NoMoFA), para isso foi usado uma amostra de 129 pacientes provenientes do Canadá e do EUA (216). Comparando com o atual estudo o mínimo exigido para a amostra equivale a 77% do valor da amostra do estudo de Kleiner e colaboradores.

Não há um questionário que aborde a parte respiratória na doença de Parkinson, os questionários existentes só visam o aspecto cognitivo e motores e alguns poucos de sintomas não motores que não abrangem especificamente a

respiração. Com isso para a presente pesquisa se faz necessário um questionário que visa obter dados das condições respiratórias dos indivíduos portadores da doença. O questionário foi confeccionado e aplicado de forma on line, somente um pesquisador teve acesso a esses dados. O tempo de manuseio para se responder o questionário foi de 10 minutos aproximadamente, indivíduos de ambos os sexos poderiam participar.

Antes mesmo de responder o questionário o indivíduo teve acesso ao Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Uma vez que o participante aceitou participar ele recebia um link que já é o termo de consentimento livre esclarecido explicando do que se trata a pesquisa, explicando os benefícios e os possíveis riscos, orientações para participar e dessa forma o paciente assinalava abaixo se concordasse ou não em participar. Se o paciente marcasse a opção de concordar em participar ele era direcionado para as perguntas do questionário, o paciente também ao concordar em participar recebeu uma cópia por e-mail do termo de consentimento livre esclarecido, essa cópia, por e-mail teve somente um remetente(pesquisadora) e um destinatário (paciente). O participante também esteve ciente que a qualquer momento pode desistir de responder o questionário, o título do questionário e a descrição do mesmo explicava o teor do conteúdo da pesquisa, dessa forma antes mesmo do participante responder já saberia previamente o conteúdo do questionário. Caso o paciente marcasse a opção de não participar da pesquisa, o módulo de perguntas não abria e dessa forma ele não responderia.

O link de acesso para responder ao questionário foi divulgado dentro de grupos e em mídias sociais juntamente com uma mensagem explicando do que se trata e o objetivo do questionário, e permaneceu disponível por quase 6 meses, através do link de acesso o indivíduo portador da doença de Parkinson pode acessar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o questionário e responde-lo e foi orientado a guardar o questionário por um ano. O questionário é curto e de fácil acesso. Na descrição do questionário estava explícito os critérios de inclusão, que consistia em pessoas com o diagnóstico já estabelecido da doença de Parkinson, e que tenha mais de 40 anos de idade. Dessa forma, indivíduos com doença de Parkinson com menos de 40 anos foram excluídos, assim como qualquer pessoa que acessou o questionário e não possuía a doença de Parkinson também foi excluído.

A pesquisa e todo o manuseio das informações obtidas na pesquisa estarão em conformidade com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde – CNS – nº466 de 2012 e a de nº510 de 2016. Todos os cuidados serão tomados para garantir o sigilo e confidencialidade das informações de cada participante. Para assegurar o sigilo dos dados do participante, uma vez por dia o pesquisador realizou o download dos questionários para um dispositivo eletrônico local com senhas de segurança e após esse download diário os questionários respondidos foram apagados da plataforma, dessa forma os dados do paciente não consta mais no ambiente virtual.

Uma amostra com humanos saudáveis foi utilizada para verificar se a doença de Parkinson é fator de risco para o desenvolvimento de apneia, tendo em vista que com o envelhecimento a estrutura mole do corpo perde firmeza podendo gerar flacidez e alteração da forma, causando apneia. O recrutamento desses idosos saudáveis se deu por meio de divulgação em grupos de apoio e a amostra foi um controle similar, onde se buscou a similaridade com a amostra de indivíduos portadores da patologia.

8.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS 22, primeiramente foi usado o teste de Shapiro Wilk (devido ao N), nesse teste foi analisado a quantidade de apneias, e a média de tempo das apneias. Posteriormente foi escolhido os testes estatísticos que mais se adequassem à situação. Para comparar entre os grupos na situação de apnea espontânea na respiração basal, o teste escolhido foi Kruskal wallis. Para comparação na condição de stress foi usado o Friedman test com correção de Bonferroni como posthoc para comparação dentro do próprio grupo e U Mann Whitney para comparar entre os grupos de forma independente. Na ingestão e na deglutição, foi usado o U Mann Whitney. Para analisar a apneia de deglutição foi necessário usar porcentagem. O P adotado foi 0,05. Para a análise da metodologia 2, foi usado porcentagem pra analisar os dados.

9 RESULTADOS

9.1 TESTES COMPORTAMENTAIS

No Rotation Test, os camundongos do grupo Parkinson estágio inicial fizeram uma média de $2,48 \pm 0,91$ (RL)/min enquanto que o grupo controle $0,08 \pm 0,19$ (RL)/min e essa diferença mostra que o grupo parkinson em estágio inicial realizou mais voltas unilaterais e essa diferença foi estatisticamente significativa com $P < 0,05$. Nesse test o grupo Parkinson avançado devido a falta de movimento foi impossível avaliar.

O teste de apomorphine test foi realizado entre os três grupos. No grupo controle, a diferença média entre os lados foi de $-0,11 \pm 0,09$ R/L voltas. No grupo Parkinson estágio avançado a diferença entre os lados foi de $-37,16 \pm 9,63$ R/Lmin. No grupo Parkinson estágio inicial a diferença entre o uso das patas foi de $-3,79 \pm 0,60$. Foi concluído dessa forma que o grupo Parkinson avançado na apomorphine test foi o grupo que realizou mais voltas unilaterais. Ao realizar o Kruskal wallis test com Bonferroni post hoc, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo Parkinson avançado, devido ao $P < 0,05$.

No cylinder test, o grupo controle apresentou uma diferença média entre as patas de $-1,56 \pm 0,57$ L/R, enquanto que no grupo Parkinson avançado a diferença média entre o uso das patas nesse grupo foi de $0,5 \pm 0,10$ L/R, no grupo Parkinson inicial a diferença média entre o uso das patas foi de $8,81 \pm 3,70$ L/R. Nesse caso, o grupo controle e Parkinson inicial usaram mais uma pata de forma unilateral do que o grupo Parkinson avançado, o resultado é congruente com o observado, pois o grupo Parkinson avançado se movia menos, se elevava menos dentro do cilindro. Aplicando o Kruskal Wallis teste houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo Parkinson inicial com o $P < 0,05$.

9.2 APNEIA NA RESPIRAÇÃO BASAL

Para comparar a apneia basal entre os três grupos, foi verificado que o grupo controle apresentou uma média de $0,00 \pm 0,00$ apneia por minuto e o grupo

Parkinson inicial apresentou uma média $1,07 \pm 0,45$ de apneia por minuto (uma apneia por $163,28 \pm 41,70$ respirações), no grupo Parkinson avançado essa média de apneia por minuto foi de $1,00 \pm 1,00$ (uma apneia por $133,91 \pm 67,21$ respirações).

O Kruskal-Wallis test com correção de bonferroni como poshoc foi usado para comparar os três grupos, na comparação entre o grupo controle e o grupo Parkinson inicial houve uma diferença média de $1,07 \pm 0,45$ de apneia por minuto, essa diferença foi estatisticamente significativa com $P < 0,01$. Quando comparados o grupo controle com o parkinson avançado a diferença média foi de $1,00 \pm 1,00$ apneia por minuto e essa diferença foi considerada estatisticamente significativa com o $P < 0,05$. No entanto quando os grupo Parkinson inicial e parkinson avançado foram comparados não houve diferença estatisticamente significativa com o $P > 0,05$ (FIGURA 11).

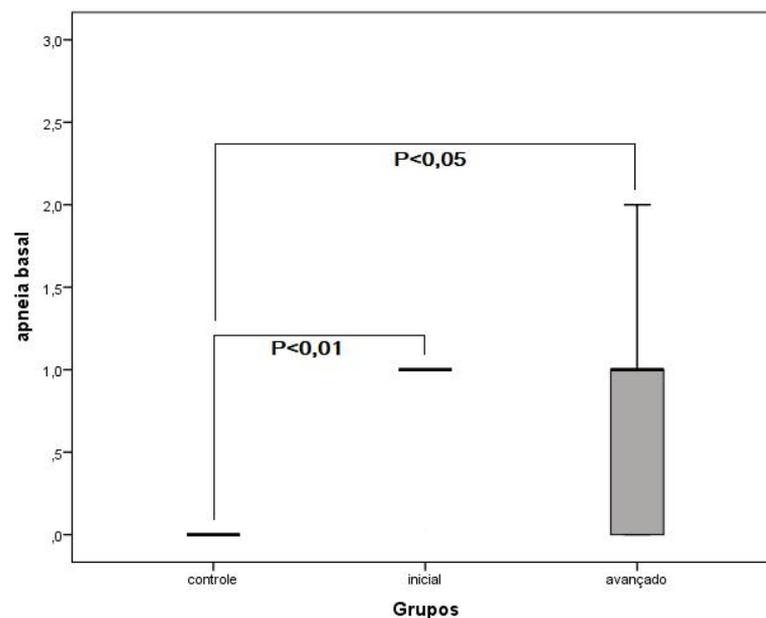


Figura 11. Boxplot valores do kruskal wallis apneia basal. Valores do Kruskal Wallis test com correção de bonferroni como posthoc. O grupo Parkinson avançado foi o grupo onde mais se teve episódios de apneia durante a respiração basal/minuto. Pode-se verificar que houve diferença entre o grupo controle e Parkinson inicial e também entre o grupo controle e Parkinson avançado.

9.3 APNEIA ESPONTÂNEA NO STRESS

Os animais do Grupo Parkinson Tardio foram submetidos ao estresse. Na respiração basal os animais apresentaram $0,93 \pm 0,74$ apneias por minuto (uma

apneia por $133,91 \pm 67,21$ respirações) após a primeira rotação (stress moderado) os animais apresentaram $2,11 \pm 0,78$ apneias por minuto (uma apneia por $152,53 \pm 52,11$ respirações) e após a segunda rotação (stress severo) os animais apresentaram $3,33 \pm 1,65$ apneias por minuto (uma apneia por $135,46 \pm 40,00$ respirações). Da mesma forma, a frequência de apneias aumentou no grupo Controle de zero (antes do estresse), para $0,17 \pm 0,38$ apneias por minuto (uma apneia por $196,26 \pm 40,97$ respirações) após a primeira rotação, e para $0,50 \pm 0,61$ apneias por minuto (uma apneia por $195,30 \pm 33,16$ respirações) após a segunda rotação.

Foi comparado a apneia dentro dos grupos (controle e estagio avançado da doença), nas três situações, utilizando o Friedman test com correção de Bonferroni como posthoc. O teste de Friedman no grupo controle mostrou que existe efeito do stress sobre a apneia, ou seja, a frequência de apneia por minuto se diferem sob a presença do stress ($P < 0,01$). O teste de comparação múltipla evidenciou que as apneias se distinguem após a primeira rotação e após a segunda rotação, mas no caso o $P > 0,05$ e dessa forma não foi considerado significância estatística. Houve também diferença entre a apneia na respiração basal e a apneia após a segunda rotação, uma vez encontrada essa diferença, foi realizado o teste de Wilcoxon com correção de Bonferroni posthoc resultando em $P < 0,05$.

No grupo Parkinson avançado, foi realizado da mesma forma, conforme realizado no grupo controle. O teste de Friedman no grupo Parkinson avançado, mostrou que existe efeito do stress sobre a apneia, ou seja, a frequência de apneia por minuto se diferem sob a presença do stress ($P < 0,01$). O teste de comparação múltipla mostrou que houve diferença ao comparar a apneia basal com apneia após a primeira rotação, houve diferença na apneia após a primeira rotação e após a segunda rotação, houve também na apneia basal e após a segunda rotação. Foi feito então Wilcoxon com correção de Bonferroni. Entre a apneia basal e após primeira rotação o $P < 0,01$. Entre a apneia após a primeira rotação e após a segunda rotação o $P < 0,05$. Entre a apneia basal e após a segunda rotação o $P < 0,01$ (FIGURA 12).

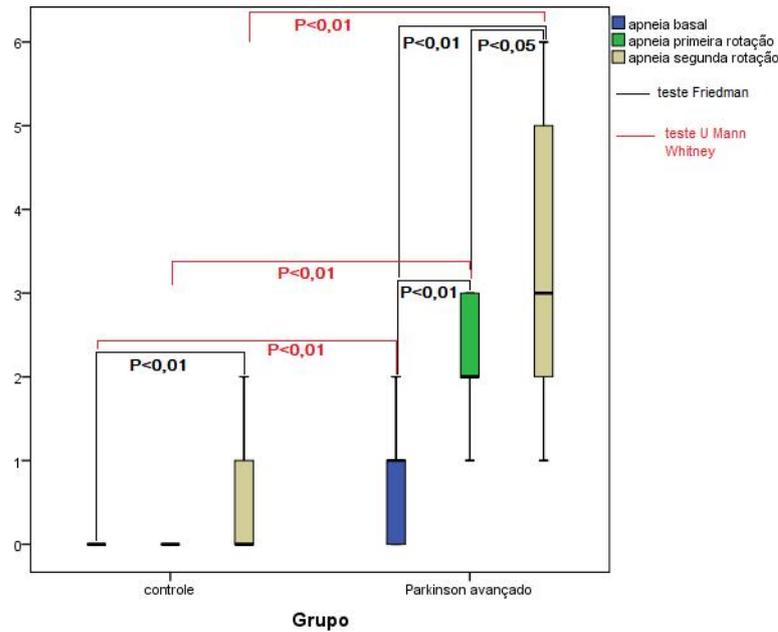


Figura 12. Valores da apneia espontânea no stress. A linha na cor preta representa a comparação dentro de um mesmo grupo por meio do Friedman test com correção de bonferroni como post hoc, no grupo Parkinson avançado houve diferença em todos os níveis de stress. A linha vermelha é a comparação de uma mesma variável entre os dois grupos por meio do U Mann-Whitney test, é possível visualizar que nos diferentes níveis de stress houve diferença quanto a frequência da apnea.

9.4 TEMPO MÉDIO DE DURAÇÃO DAS APNEIAS

Quanto ao tempo de duração das apneias, para melhor visualização, também foi feito primeiramente uma estatística descritiva em todos os grupos. Primeiramente foi analisados os 3 grupos na apneia basal por meio do Kruskal Wallis test. No primeiro momento, foi realizado uma média de tempo de cada animal. Depois a mensuração foi feita com essa média.

Grupo Parkinson inicial apresentou uma média de $1,05 \pm 0,34$ de segundos, quanto que o Grupo Parkinson avançado demonstrou uma média $0,93 \pm 0,74$ de segundos. O grupo controle quando comparado com o grupo Parkinson inicial teve uma diferença de $1,05 \pm 0,34$ segundos e essa diferença foi estatisticamente significativa com o $P < 0,01$. Houve diferença média de $0,93 \pm 0,74$ segundos quando comparado o grupo Parkinson avançado com o grupo controle e essa diferença foi considerada estatisticamente significativa devido ao $P < 0,01$. No entanto a diferença média de $0,12 \pm 0,40$ segundos entre o grupo Parkinson inicial e Parkinson avançado não teve significância estatística (FIGURA 13).

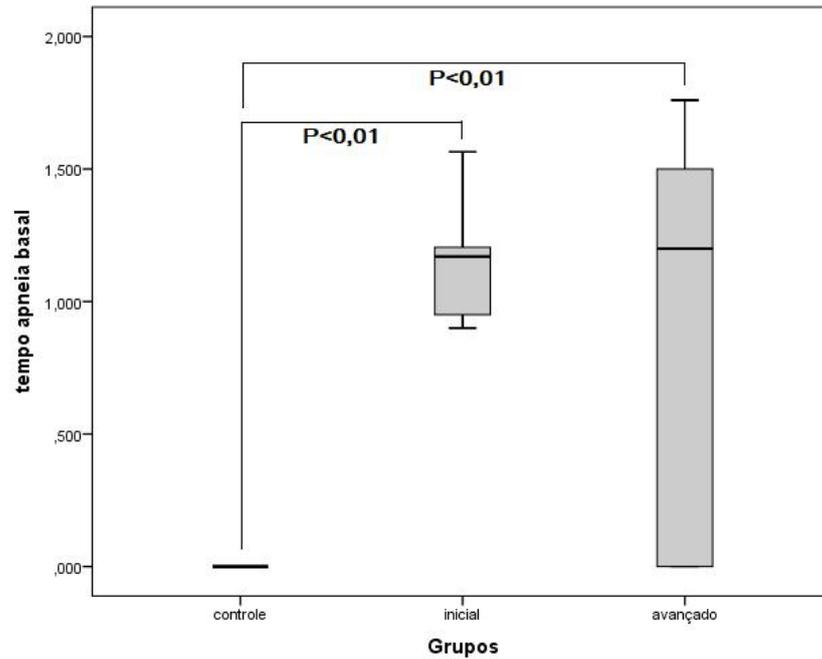


Figura 13. Boxplot valores do Kruskal Wallis duração da apneia. Por meio do Kruskal Wallis com Bonferroni como post hoc test é possível verificar que houve diferença entre o grupo controle e os demais grupos.

A duração das apnéias foi comparada entre os grupos controle e Parkinson avançado utilizando o U-Mann-Whitney nas situações de stress. Primeiramente, foi obtida uma média de tempo de cada animal. Depois foi realizada a mensuração com essa média. Ao comparar entre os grupos a apnéia após a primeira rotação (induzindo o stress moderado), foi notada uma diferença média entre os grupos de $1,27 \pm 0,072$ de segundos, o resultado foi estatisticamente significativo, pois o $P < 0,01$. A apneia após a segunda rotação (induzindo o stress severo entre os grupos), também apresentou uma diferença média entre os grupos de $1,03 \pm 0,42$ segundos, um resultado estatisticamente significativo com o $P < 0,01$ (Figura 14).

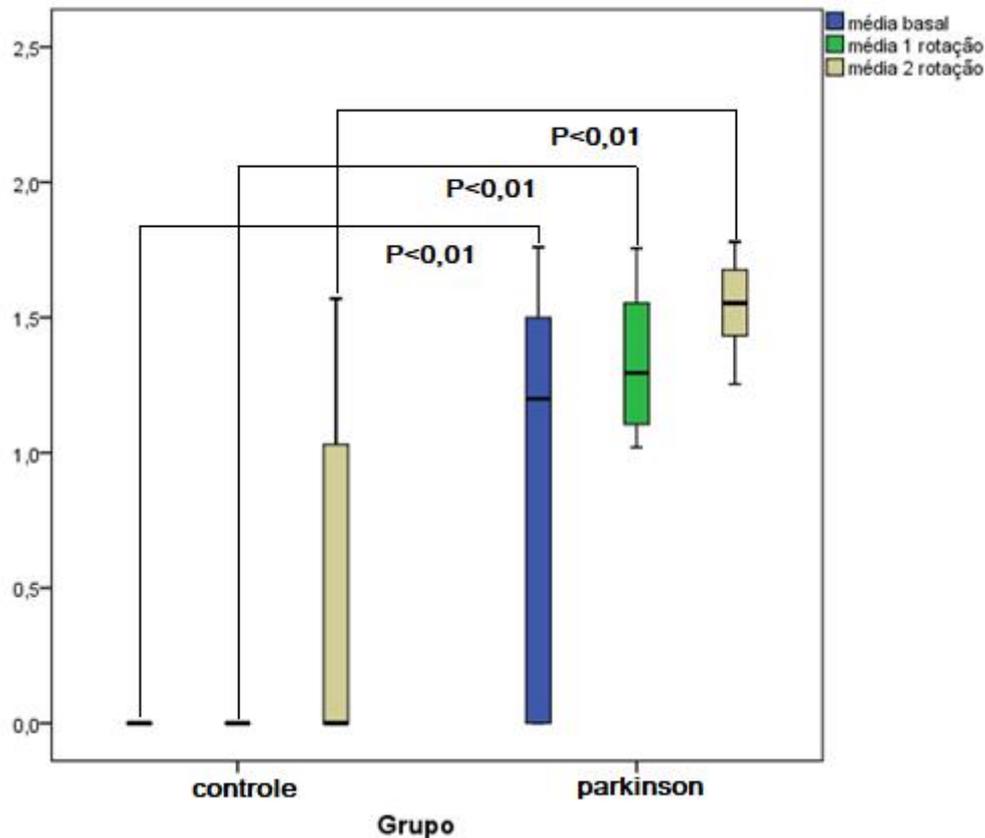


Figura 14: Boxplot valores U Mann Whitney duração da apneia no stress. Duração da apneia entre os grupos (controle e Parkinson avançado) nas três situações analisadas (na respiração basal e após as rotações).

9.5 INTERESSE PELA COMIDA

O interesse pela comida foi mensurado por meio da ingestão e da deglutição. Ingestão foi todas as vezes que o animal colocava alimento na boca e deglutição foi todas as vezes que o alimento passava pela glote dos animais. A ingestão foi contabilizada e notou-se que os animais do grupo Parkinson estágio inicial ingeriram menos comida que o grupo controle, mas realizaram mais deglutições.

No grupo controle houve uma média de $9,70 \pm 3,42$ de ingestão. No grupo Parkinson em estágio inicial essa média foi de $5,95 \pm 3,30$. Quando se compara os grupos houve uma diferença de $3,75 \pm 0,12$ ingestão a mais que no grupo controle. Essa diferença foi estatisticamente significativa quando comparado entre os grupos segundo o teste de U Mann – Whitney onde $P < 0,05$.

O grupo controle apresentou uma média de $9,82 \pm 3,50$ deglutições por minuto ($1,01 \pm 1,02$ deglutições por ingestão alimentar), enquanto que no grupo Parkinson estágio inicial essa média foi de $10,90 \pm 3,30$ deglutições por minuto ($1,83 \pm 1,60$ deglutições por ingestão alimentar). Ao comparar os grupos houve uma diferença de $1,08 \pm 0,20$ deglutições a mais no grupo Parkinson, segundo o teste de U Mann – Whitney, essa diferença não foi estatisticamente significativa, pois o $P > 0,05$ (FIGURA 15).

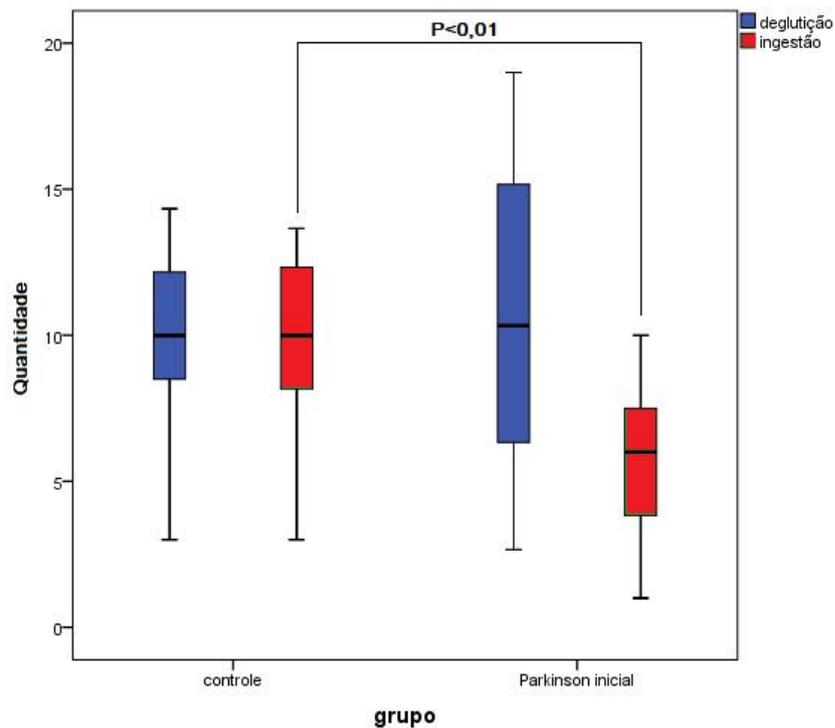


Figura 15. Boxplot valores U Mann Whitney ingestão e deglutição. Houve diferença estatisticamente significativa na ingestão (quantidade de vezes que um alimento foi levado até a boca). Mas na deglutição não houve diferença estatística.

9.6 APNEIA DE DEGLUTIÇÃO

Apneia de deglutição é a pausa que ocorre na respiração para que haja a passagem do bolo alimentar pela glote rumo ao esôfago. Foi analisado a presença de apneia no processo de deglutição no grupo controle e no grupo parkinson em estágio inicial (uma vez que o grupo Parkinson avançado não demonstrou interesse pela comida e dessa forma não deglutiuiu e nem realizou a ingestão). Cada animal foi avaliado três vezes, ou seja, em 3 momentos diferentes pelo período de um minuto.

No grupo controle, 100% dos animais realizaram a apneia de deglutição, a apneia se iniciava um pouco antes do alimento passar pela garganta, enquanto que no grupo Parkinson o mesmo não aconteceu, houve momentos em que os animais realizavam a apneia durante o processo de deglutição, em outros momentos não realizava, em outros momentos também não comeram, todos esses comportamentos divergentes foram analisados e nesse grupo 53% da amostra se alimentaram mas não realizaram a apneia de deglutição ao se alimentarem, ao comparar os grupos e usando o teste de Fishers exact test essa diferença foi estatisticamente significativa, com $P < 0,01$.

Ainda sobre o grupo Parkinson inicial, 26% animais realizaram apneia irregular, ou seja, em alguns momentos apresentavam apneia de deglutição, em outros momentos não. Nota-se que 6% dos animais apresentaram a apneia irregular e também em algum dos vídeos analisados não se alimentaram. Cerca de 13% dos animais não comeram na maior parte do tempo e quando esboçavam interesse pela comida era esporádico, segundo o fisher exact test ao comparar os grupos houve diferença estatisticamente significativa com $P < 0,01$ (FIGURA 16).

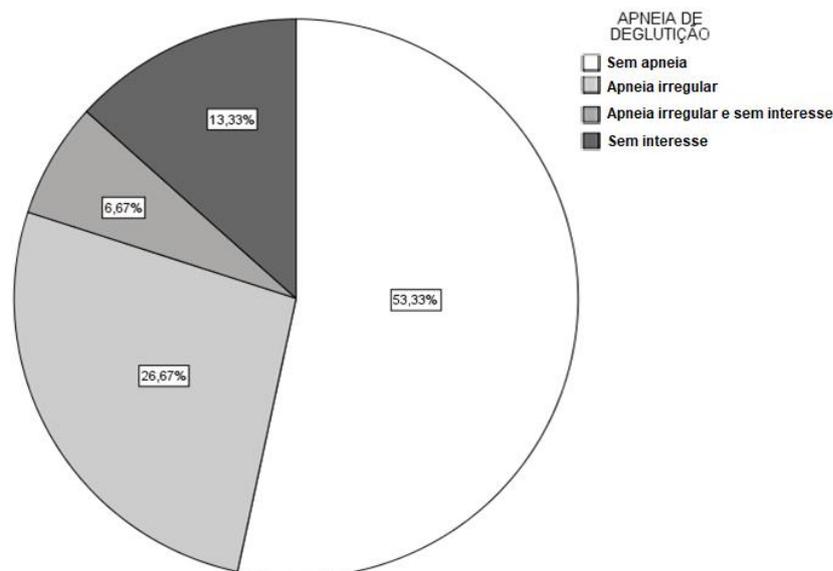


Figura 16. Gráfico de pizza apneia de deglutição. Distribuição dos animais com relação a realização da apneia de deglutição no grupo Parkinson inicial. Os animais desse grupo apresentaram as seguintes situações: 53% não realizaram a apneia de deglutição, 26% realizaram a apneia irregular, 6% realizaram a apneia irregular e em algum dos vídeos analisados não se alimentaram, 13% não realizaram a apneia de deglutição e também em algum dos vídeos analisados não se alimentaram.

9.7 HUMANOS

112 pessoas portadoras da doença de Parkinson de diversos estados do país responderam ao questionário, 12 foram descartadas por estarem no critério de exclusão (qualquer outra doença neurodegenerativa que não fosse Parkinson, idade abaixo de 40, patologias que interfiram no sistema cardiovascular) ou por preenchimento inadequado do questionário. Quanto à idade a maior parte da amostra foi composta por sujeitos entre 61-70anos. Mas chama a atenção que 18% da amostra foi diagnosticada entre 40 e 50 anos de idade, era esperado que esse número fosse menor.

9.7.1 Diagnóstico e Estadiamento da doença

Com relação ao tempo de diagnóstico no presente estudo foi subclassificado por agrupamento de 5 anos, 43% da amostra é composta por sujeitos com diagnóstico recente entre 1 ano a 5 de descoberta. Com relação ao estadiamento da doença, foi usado como referência a escala de Hoehn e Yahr modificada. É importante salientar que 21% da amostra não sabe qual o atual estadiamento da doença, o que é preocupante, 30% da amostra está no estágio inicial da doença (estágio 1 e estágio 1,5) (TABELA 2).

	Dados da amostra	quantidade	%
Idade	Não informado	3	3%
	40-50	18	18%
	51-60	25	25%
	61-70	33	33%
	71-80	20	20%
	81-90	1	1%
	91-100	0	0%
	Tempo de diagnóstico	Não informado	1
1-5 anos		43	43%
6-10 anos		29	29%
11-15 anos		18	18%
16-20 anos		5	5%
21-25 anos		1	1%
26-30 anos		1	1%
31-35 anos		2	2%5

	36-40 anos	0	0%
estadiamento	estágio 0	0	0%
	estágio 1	16	16%
	estágio 1,5	14	14%
	estágio 2	5	5%
	estágio 2,5	11	11%
	estágio 3	19	19%
	estágio 4	9	9%
	estágio 5	5	5%
	Não sabem	21	21%

Tabela 2. Dados gerais da amostra. Dados dos pacientes portadores da doença de Parkinson. Fonte: Arquivo próprio

9.7.2. Atividade física

Com relação a atividade física 74% da amostra se declara praticante de atividade física, importante salientar que para o presente estudo foi considerado atividades físicas quando realizada por no mínimo 3 vezes por semana. 26 pessoas relataram não praticar atividade física, dessas pessoas, 10 são do estagio inicial da doença.

Quando questionados sobre o tipo de atividade física que realizam, 26% da amostra relata não praticar atividade física. Muitos pacientes apontaram que realizam fisioterapia como atividade física, o que é um erro, dessa forma deve ser considerado praticante de atividade física somente 71% da amostra (FIGURA 17).

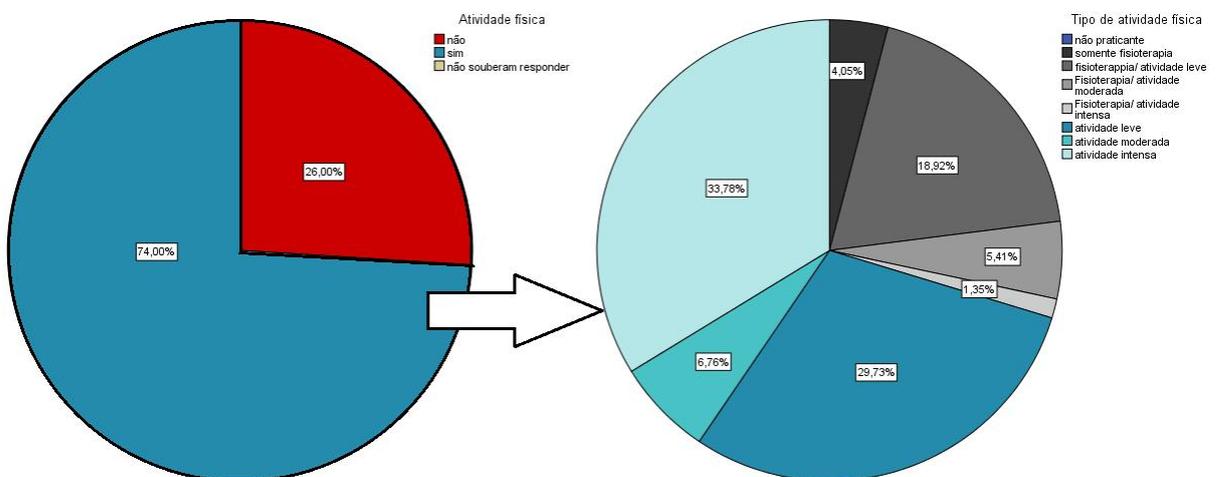


Figura 17. Gráficos em pizza atividade física. 74% declaram praticar atividade física, desses 74% se pode ver em qual categoria de atividade estão distribuídos.

Atividade física e estadiamento

		Estadiamento							Total	
		estágio 1	estágio 1,5	estágio 2	estágio 2,5	estágio 3	estágio 4	estágio 5	Não sabem	
Atividade física	não	2	6	1	1	5	3	3	5	26
	sim	14	8	4	10	14	6	2	16	74
Total		16	14	5	11	19	9	5	21	100

Tabela 3. Atividade física e estadiament. É possível visualizar os sujeitos que declararam não realizar atividade física e em qual estadiamento se encontram.

9.7.3. Apneia

Com relação à apneia 85% da amostra não realizaram a polissonografia que é o exame capaz de detectar a presença da apneia. Será que se toda amostra tivesse realizado a polissonografia os numero de casos de apneia seria maior? 19% da amostra relata ter apneia diagnosticada, essa amostra é referente a todos os estadiamentos. Analisando esses 19%, importante salientar que 21% não realizaram o exame de polissonografia. O ronco noturno é um dos principais sintomas de apneia, 61% dos entrevistados relataram ter roncos noturnos (FIGURA 18)

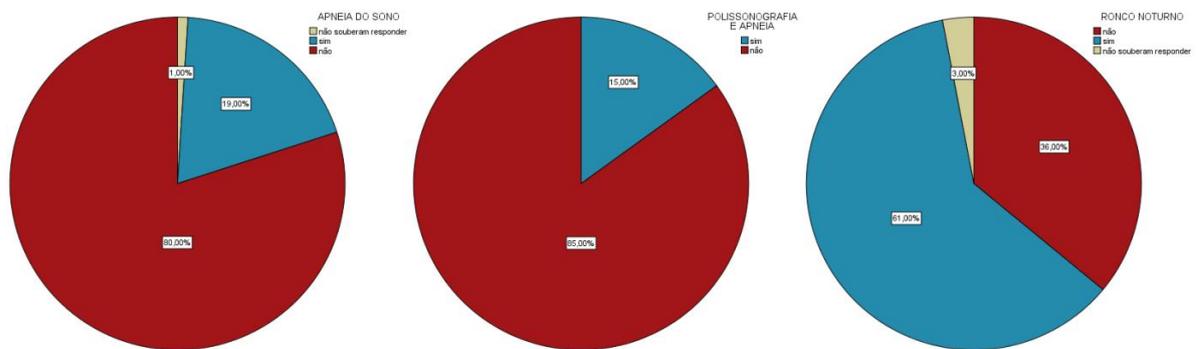


Figura 18: Gráficos em pizza apneia do sono. O primeiro gráfico mostra o percentual de pessoas que fizeram a polissonografia e tiveram o diagnóstico da apneia por meio da polissonografia. O segundo gráfico mostra a quantidade de pessoas dentro da amostra que autodeclararam ter apneia do sono, 4% da amostra que declararam ter apneia do sono não tiveram seu diagnóstico fechado por meio da polissonografia, permanecendo oculto como chegaram a esse diagnóstico. O terceiro gráfico mostra o percentual de pessoas que autodeclararam que roncam.

Foi realizado um teste qui quadrado entre os sujeitos que declararam não ter apneia com o estadiamento da doença, contrariando as expectativas o resultado do teste foi de que não há associação entre os pacientes que não apresentam apneia com o estágio da doença em que se encontram. De acordo com o grau de associação Cramer's V a associação foi de 24,3%.

Foi usado um grupo controle similar com nossa amostra para a realização do odds ratio e o resultado foi 0,002 o que significa que a apneia está negativamente relacionada com a doença.

Com relação ao estadiamento da doença e a presença de apneia, contrariando as expectativas, há relatos da presença da apneia mesmo nos estágios mais iniciais da doença.

Apneia do sono e estadiamento									
	Estágio								Total
	estágio								
Apneia do sono	1	1,5	2	2,5	3	4	5	Não sabem	80
Não	15	12	4	9	15	7	2	16	80
Sim	1	2	1	2	4	2	3	4	19
Não sabem	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	16	14	5	11	19	9	5	21	100

Tabela 4. Apneia do sono e estadiamento. A tabela mostra a distribuição dos portadores da doença de Parkinson que possuem ou não a apneia de acordo com o estadiamento. Fonte: Arquivo próprio.

9.7.4. Pneumonia e dificuldade de engolir

Quanto a pneumonia, apenas 9% da amostra relata ter tido quadros de pneumonia após o diagnóstico da doença de Parkinson. Nessa amostra de 9% foi verificado o estadiamento da doença e foi perceptível que mesmo no estágio mais inicial da doença houve casos de pneumonia (FIGURA 19).

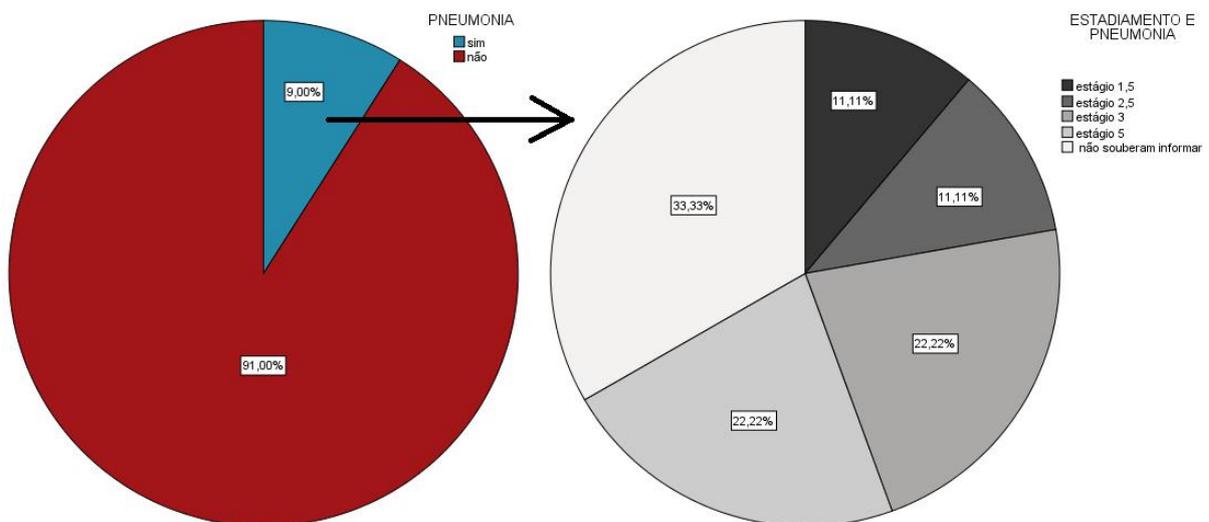


Figura 19. Gráfico em pizza pneumonia. No primeiro gráfico foi isolado a quantidade que se refere ter tido pneumonia após o diagnóstico, desses 9% foi verificado o estadiamento da doença, um percentual expressivo relata não saber qual o estadiamento da doença em que se encontra.

Quanto a dificuldade de deglutição 40% da amostra (um resultado bem significativo) relata ter apresentado dificuldade em engolir alimentos, líquidos e saliva, importante ressaltar que a pneumonia por broncoaspiração é algo comum nos estágios mais avançado da doença. No entanto, quando essa amostra de 40% foi analisada se pode ver que a dificuldade de deglutição está presente em vários estádios da doença (FIGURA 20).

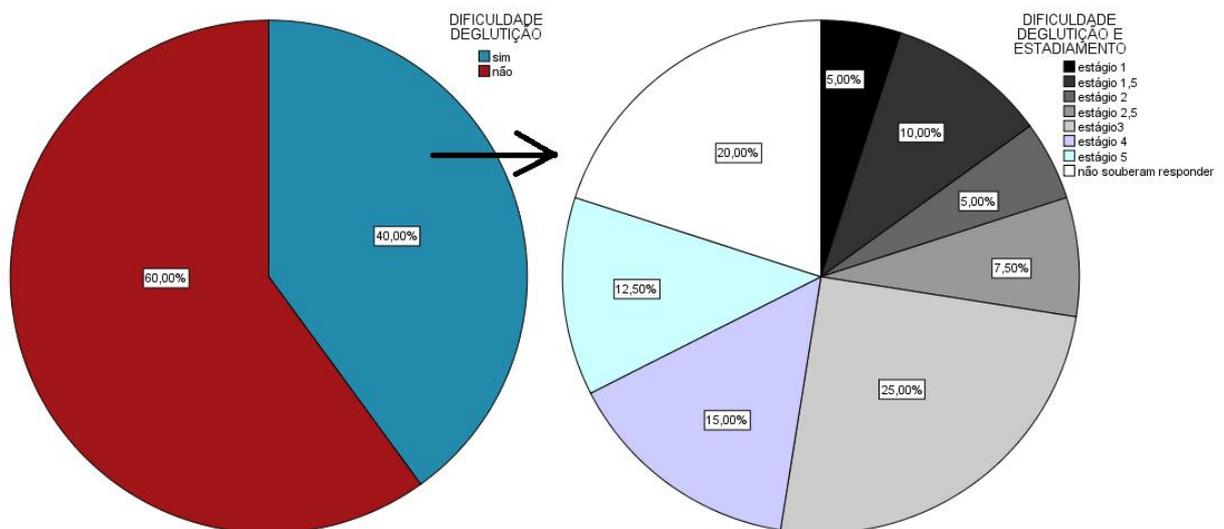


Figura 20. Gráficos em pizza deglutição. No primeiro gráfico é possível ver que 40% da amostra autodeclara a dificuldade de deglutir, ao isolar esses 40% e analisar segundo o estadiamento da doença é possível notar que a dificuldade de deglutir está presente em todos os níveis, mas é nótório que com o aumento do estadiamento da doença se aumenta a quantidade de casos.

10. DISCUSSÃO

O presente estudo teve duas etapas: o primeiro momento foi analisar a presença da apneia em diferentes situações, por meio da cineradiografia em um modelo experimental de hemi-parkinson em camundongos, para isso foi usado um grupo controle e dois grupos experimentais (Parkinson inicial e Parkinson avançado). O segundo momento foi a percepção de pessoas portadoras da doença de Parkinson quanto a apneia por meio do uso de um questionário.

A apneia do sono está inserida no grupo de doenças que compõe os distúrbios do sono e repercutem em vários sistemas. Há uma estimativa que no Brasil exista cerca de 25 milhões de pessoas com apneia grave (quando há mais de 15 episódios de apneia por dormida) e não existe protocolos específicos para tratamento da apneia (218). Importante, salientar que correlacionar Parkinson com

apneia permite a exploração de dados importantes para um tratamento adequado influenciando dessa forma na qualidade de vida dos pacientes.

10.1. APNEIA NA RESPIRAÇÃO BASAL

Foi avaliado a frequência da apneia durante uma respiração basal (isenta de perturbações) em 3 distintos grupos, o grupo controle, o grupo Parkinson inicial e o grupo Parkinson avançado, os movimentos foram contabilizados por meio de um examinador cego através da análise de vídeos de cineradiografia. Os animais que tiveram a 6 hidroxidopamina injetada apresentaram quadros de apneia e foi observado que a frequência da apneia se eleva de acordo com a severidade em que o animal se encontra. O grupo controle não teve casos de apneia (apneia a partir de 0,90 segundos), o grupo Parkinson inicial teve uma média de 1 apneia por minuto, e o grupo Parkinson avançado teve resultado similar, mas também teve dispersões (coisa que não aconteceu nos outros grupos).

Nos seres humanos a apneia acontece de forma espontânea durante o sono, podendo ser obstrutiva ou central, por isso a importância da análise da apneia na respiração basal. Com relação à doença de Parkinson, há um estudo que associou a apneia com a doença de Parkinson e sugeriu que pacientes com apneia obstrutiva do sono tem maior risco de ter a doença de Parkinson (219). No entanto, uma pesquisa inédita verificou que não há associação entre apneia do sono e o surgimento da doença de Parkinson e Alzheimer (220). A pesquisa inédita citada está em concordância com nossos achados. Mas não se deve descartar estudos posteriores sobre a severidade da doença estar relacionada com a presença de apneia do sono, ou então, que os indivíduos com a doença tenham maiores chances de desenvolver apneia do sono.

Na apneia obstrutiva do sono a fisiopatologia está relacionada com alterações anatômicas das vias aéreas superiores, durante a vigília as vias aéreas se mantem pervias, mas no sono com o relaxamento dos músculos e estruturas moles as vias aéreas superiores podem se colabar estreitando a passagem do ar ou até mesmo tampando por total essa passagem (221, 222). Já a Apneia Central do sono está relacionada com paradas respiratórias que ocorrem durante o sono devido a alteração do comando ventilatório neural (223, 224). Uma vez que na enfermidade há disfunções autonômicas e bradicinesia e ambas essas disfunções são bem

elucidadas na literatura, é possível pressupor que tais alterações exponha as pessoas com a doença de Parkinson a apresentar apneia do sono, tanto obstrutiva quanto central.

Ambas as apneias ocorrem durante uma respiração calma no período de sono, e podem trazer impactos na vida dos indivíduos como despertar noturno, sonolência diurna, em longo prazo podem causar alterações cardíacas, congestão pulmonar, distúrbio intelectual, fadiga, instabilidade no humor (225). Pode haver também associação dos dois tipos de apneia.

Na literatura não tem estudos sobre apneia espontânea no período de vigília, seria interesse a realização desses estudos em indivíduos com distúrbios neurológicos, pois muitos estudos demonstram distúrbios respiratórios presentes em pacientes com doenças neurodegenerativas (7, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235), mas não há estudos sobre apneia no período de vigília. Os estudos existentes quanto a desconforto respiratório no período de vigília são estudos que falam sobre a dispneia após stress físico, no entanto, muitas pessoas não sabem distinguir dispneia de apneia (236, 237, 238).

10.2. APNEIA ESPONTÂNEA NO STRESS

O grupo controle e Parkinson avançado foram submetidos aos diferentes níveis de stress usando rotações. O grupo controle somente apresentou apneia espontânea no stress após a segunda rotação, já o grupo Parkinson tardio apresentou apneia com dispersões após todas as rotações. O que sugere que o stress físico pode ser um fator importante para detectar distúrbios respiratórios nos Pacientes com doença de Parkinson, esse achado está em concordância com outro estudo (239).

Devido aos sintomas motores da enfermidade, quedas nesses indivíduos podem ocorrer, principalmente nos estágios mais avançado da patologia (240, 241) embora há relatos que ainda no estágio inicial pode haver alguns episódios de queda (242) o que pode levar ao *Fear of Falling* (medo de quedas) e com isso ocorre uma redução da atividade física (243). Embora o medo de queda não seja o único fator limitante é uma das principais causas de diminuição de atividades físicas

e quando se ocorre essa diminuição da atividade física, não há o stress físico necessário para causar ajustes respiratórios que evidenciaríamos os distúrbios.

Durante a prática de atividade física, alguns estudos citam que o esperado é que haja autocontrole da respiração o suficiente para controlar a apneia (padrão respiratório sem inspiração ou controlando para não fazer apneia durante a prática, depende do tipo de atividade física) (244, 245). Por meio do presente estudo infere-se que expor os portadores da doença de Parkinson a altas demandas respiratórias como stress físico ajudaria a identificar complicações respiratórias que podem surgir, dentre essas complicações, a apneia. Não se sabe ao certo se portadores da doença conseguem controlar a respiração para evitar ou aderir a apneia controlada durante a atividade física e também não foi encontrado na literatura estudos que analisem esse fato. No entanto foi amplamente encontrado achados a cerca dos benefícios que as atividades físicas podem ter no controle da apneia do sono (246, 247, 248).

10.3. TEMPO MÉDIO DE DURAÇÃO DA APNEIA

A apneia demonstrou uma duração maior no grupo Parkinson avançado, quando comparado com os outros grupos. Dessa forma, infere-se que o grau de severidade da lesão está relacionado com apneias mais duradouras. A apneia após stress também foi avaliada no grupo controle e Parkinson avançado e quando comparado entre os grupos após as rotações, houve diferença, no grupo Parkinson avançado a dispersão foi maior e a duração da apneia aumentava conforme a amostra era exposta as rotações. Em ambos os grupo se elevaram, mas no grupo Parkinson avançado a elevação foi maior.

Na literatura estudos que relacionem o tempo de duração médio da apneia com o grau de severidade da doença de Parkinson são escassos e dessa forma a atual pesquisa fornece dados importantes e inéditos.

10.4. INTERESSE PELA COMIDA E APNEIA DE DEGLUTIÇÃO

Os valores da ingestão comparando com a deglutição demonstram que os animais do Parkinson precoce levaram o alimento menos vezes até a boca, no entanto, realizaram mais deglutições, fracionando o bolo alimentar da boca em pequenas porções para engolir com mais calma. Ao analisar o grupo controle, a quantidade de vezes em que levaram a comida até a boca e a quantidade de deglutições foram quase iguais. Tais resultados fazem sentido, pois devido aos sintomas motores (rigidez muscular - nesse caso nos órgãos fonoarticulatórios) da enfermidade, alguns estudos demonstram que distúrbios fonoaudiológicos se fazem presente causando uma falta de coordenação nos movimentos de deglutição causando a disfagia (249, 250, 251, 252, 253).

A definição de disfagia é uma disfunção que pode acarretar no deslocamento do bolo alimentar da boca até o estômago, essa disfunção é muito importante, pois pode causar perda de peso, desidratação, engasgos (254, 255, 256, 257, 258, 259). Na doença de Parkinson a disfagia ocorre por alterações na fase oral e na fase faríngea. Na fase oral as alterações são: diminuição ou escape de saliva, movimentos da língua limitados, diminuição do reflexo da deglutição (o que origina acúmulo de alimentos na cavidade oral e perda precoce de alimentos), tremor dos órgãos fonoarticulatórios. Na fase faríngea as alterações são: demora em iniciar essa fase provocando a estagnação nas valéculas da epiglote e nos seios piriformes, essa estase pode causar riscos de penetração e aspiração laríngea (260, 261, 262, 263).

Os pacientes portadores da doença de Parkinson frequentemente deixam de se alimentar em público por medo, fadiga e vergonha dos sinais e sintomas da disfagia, o que é justificado nos estudos sobre falta de apetite nos indivíduos. Engasgos, tosse e sensação de comida/ pigarro fixo na garganta, mas é importante mencionar também que a depressão é um sintoma da doença e também tem como sintoma a falta de apetite relacionada (249, 264, 265, 266, 267). O resultado da presente pesquisa demonstra que os animais do grupo Parkinson precoce dividiram o bolo alimentar em pequenas porções, e isso pode estar relacionado com achados na literatura sobre o aumento no tempo de duração alimentar desses indivíduos. O

escape salivar e o tipo de alimento também devem ser considerados nesse aumento de tempo para finalizar a refeição (264, 268).

Os valores da apneia de deglutição foram analisados, no grupo controle 100% dos animais realizaram a apneia de deglutição em todas as três análises feitas. O grupo Parkinson precoce, 53% dos animais não realizaram a apneia de deglutição em todos os 3 vídeos analisados, 26% dos animais apresentaram a apneia de deglutição irregular (realizaram a apneia de deglutição em algumas deglutições e também não realizaram em algumas deglutições), 6% dos animais demonstraram irregular apneia e em um dos 3 vídeos analisados esses animais também não se alimentaram, 13% dos animais não realizaram apneia de deglutição nas esporádicas tentativas de se alimentar e em um dos 3 vídeos analisados esses animais não se alimentaram de forma alguma. Mesmo no estágio inicial da enfermidade já é possível ver falta de sincronia entre respiração e deglutição.

Os geradores centrais de padrões controlam a respiração e a deglutição. Há também as estruturas faríngeas que são comuns tanto na respiração quanto na deglutição, e deve haver uma perfeita sincronia entre respiração e deglutição que é denominada como apneia de deglutição, que ocorre como mecanismo de proteção para as vias aéreas inferiores (269, 270). O início da apneia de deglutição é variável em adultos saudáveis, podendo ocorrer antes ou depois do começo do vestíbulo laríngeo e fechamento da glote. (270, 271, 272).

O movimento da apneia de deglutição é mais congruente em pessoas saudáveis, e acontece com o retorno do repouso do osso hioide. Em bolos menores de 20ml a apneia de deglutição tem sua duração permanecendo sempre a mesma, mas quando os bolos são maiores a duração também se eleva e o padrão respiratório é expiratório (8, 177), isso justificaria o achado da presente pesquisa onde os animais do Parkinson precoce dividiram o bolo alimentar em pequenas porções, pois com pequenos bolos as chances de ocorrências acontecerem são menores. Justifica também o fato de pessoas portadoras da doença de Parkinson demorarem mais para realizar uma refeição.

Problemas na deglutição desses indivíduos são facilmente encontrados na literatura, especula-se que essas complicações sejam resultados da pausa do controle voluntário e autonômico e das falhas nos movimentos orais e faríngeos em

todas as fases da deglutição, e tudo isso pode se manifestar causando uma quebra de padrão da apneia de deglutição (273). Os animais do Parkinson precoce apresentaram dificuldades em manter a constância e realizar a apneia de deglutição, pois todos os sujeitos em pelo menos um dos vídeos de análise não realizou a apneia durante a deglutição.

10.5. HUMANOS

Os achados no segundo momento da pesquisa se deve a análise dos questionários, que forneceram dados importantes com relação a percepção dos indivíduos que portam a doença de Parkinson.

Com relação a pratica de atividade fisica, 74% relaram realizar atividade fisica, esse resultado não é surpreendente, pois alguns estudos mostram como a pratica de atividade física ajuda a evitar sinais e sintomas desagradáveis da doença e com isso a alta adesão a prática é perceptiva no presente estudo (274, 275). Desses indivíduos que se autodeclararam praticar atividade física, somente 25% realizam a pratica e também realizam a fisioterapia, que é o mais indicado, já 70% realizam somente a prática de atividade física (276).

A prática de atividade física usada de forma solo deixa de abranger aspectos individuais que a fisioterapia abrange, como por exemplo, a fisioterapia respiratória que traz grandes benefícios aos portadores da enfermidade, o trabalho de movimentos focados nas atividades de vida diária desses indivíduos mantendo-os o mais funcional possível em seu cotidiano. Importante salientar que 4% responderam realizar somente fisioterapia, o que não é recomendando, pois o exercício físico deve ser realizado por todas as pessoas (saudáveis ou portadoras de Parkinson), pois auxilia na prevenção de doenças cardíacas, metabólicas (diabetes tipo2, osteoporose), alguns tipos de câncer, neuropsicológicas (ansiedade e depressão), e também na prevenção da apneia do sono (276, 277, 278, 279, 280, 281).

Durante a prática de atividade física pessoas saudáveis conseguem controlar a execução da apneia ou a isenção da mesma, de acordo com a modalidade de atividade física a qual está fazendo. No entanto, pacientes com Parkinson refere dispneia aos médios esforços, diminuição nos movimentos de tronco durante modificações de postura, perda da mobilidade no gradil costal em

especial no processo de expiração, ou seja, alterações neuromusculoesqueléticas presentes no Parkinson pioram com o stress físico, repercutindo na respiração. (120). Na literatura não há dados quanto à apneia espontânea na vigília, somente sobre a dispneia.

A apneia, assim como os outros distúrbios respiratórios são multifatoriais, podendo ser ocasionada por fatores externos como obesidade, tabagismo, alcoolismo... E fatores intrínsecos como fatores genéticos, algumas patologias, alterações anatômicas crânio faciais e doenças do sistema nervoso central (282, 283). Na apneia obstrutiva do sono acontecem a ocorrência de apneia ou hipopneia causada pela obstrução das vias aéreas durante o sono. Comumente os portadores apresentam durante o sono: ronco, respiração ofegante, engasgos, cefaleias matinal, despertares noturno, insônia (284, 285).

No presente estudo foi verificado se há associação entre doença de Parkinson e apneia, 19% da nossa amostra relataram ter apneia, foi um número abaixo do esperado, foi necessário um grupo controle similar, cujo objetivo foi a realização do odds ratio para verificar se a doença de Parkinson é um fator de risco para a presença da apneia resultou em 0,002 o que significa que a exposição está negativamente relacionada com a doença, esse resultado faz sentido uma vez que dois estudos sugerem que a presença de apneia obstrutiva do sono não é algo frequente na doença (219, 286). No entanto um dos estudos (286) sugere que a apneia é um fator de risco independente para o surgimento da doença.

Chen e colaboradores em uma metanálise por meio dos 5 estudos que avaliou concluiu o mesmo que no presente estudo. Foi concluído que há uma associação negativa entre Parkinson e apneia obstrutiva do sono e os pacientes apresentaram prevalência reduzida (287). Importante salientar que no estudo de Shen e colaboradores de 2020 doses mais elevadas de levodopa se demonstraram um fator protetor para a síndrome da apneia do sono (288).

No entanto é importante destacar que somente 24% da amostra fez o exame de polissonografia, e 5% dos que realizaram o exame não foram diagnosticados com apneia. Se pode presumir pela amostra desse estudo que se mais sujeitos tivessem realizado o exame a quantidade de diagnósticos de apneia seria maior. Embora, somente 24% da amostra tenha feito o exame de polissonografia, 61% da amostra

relata roncar, e o ronco noturno é um dos principais sintomas para apneia do sono, deve-se destacar o ronco noturno é o principal sintoma, mas não uma obrigatoriedade, nem todo indivíduo que ronca vai sofrer de apneia.

19% dos pacientes relatam ter apneia, mas somente 15% tiveram o diagnóstico por polissonografia, o que é possível alguns questionamentos: Os 4% da amostra que relatam ter apneia e não realizaram a polissonografia, como obtiveram o diagnóstico? As pessoas tem conhecimento do que é apneia e polissonografia? As pessoas não procuram a polissonografia por desconhecimento?

A polissonografia é o padrão ouro para verificar a presença da apneia, o exame é preciso e infelizmente possui desvantagens, como: alto custo, o tempo grande de execução, internação necessária, desconforto ao paciente (289, 290). O exame é desconfortável e nem todos os distúrbios respiratórios são registrados na polissonografia. Geralmente os distúrbios respiratórios são evidentes no stress físico severo, e o exame capaz de analisar esses distúrbios é a espirometria ou ergoespirometria. Não se tem estudos que analisem a presença de apneia espontânea durante a vigília, estudos para elucidar se tal fenômeno é possível se faz necessário para sanar essa lacuna.

Apneia obstrutiva, central e mista na doença de Parkinson são descritas na literatura (291). Um estudo de 2017 revela que a apneia obstrutiva é mais comum do que a apneia central (292), fato que o atual estudo não pode constatar, pois os pacientes somente sabiam informar se tiveram o diagnóstico de apneia ou não, não conseguiam informar o resultado do exame.

Segundo Gros e colaboradores em 2015 constataram que o principal medicamento usado na doença pode ajudar a diminuir a ocorrência de apneia (251). A levodopa e as drogas dopaminérgicas podem apresentar diversos efeitos, efeitos colaterais e/ou benéficos, sendo que alguns fatores podem influenciar nisso, como a dose, o método de administração, interação nos diferentes receptores dopaminérgicos (293). Na apneia a levodopa apresentou eficácia, mas em contra partida, a levodopa não demonstrou tal efetividade na disfagia.

Ao contrario do que ocorre na apneia, na disfagia a levodopa não demonstrou estar associada a melhoras na disfunção da deglutição (294), Lim e

colaboradores em 2008 verificaram que não houve diferença nas taxas de aspiração no período on e off da medicação (295), Mas é importante salientar que um estudo de Silva 2013 foi notório que o uso da levodopa elevou a amplitude da deglutição e reduziu o tempo de duração (296). O presente estudo está de acordo com o estudo de Menezes e Melho, pois se teve como resultado que 40% dos entrevistados relataram sentir dificuldades em engolir (inclusive a própria saliva), ao verificar em qual estágio da doença se encontram é possível ver que o estadiamento não importa, infere-se assim que a dose da levodopa também não. O tratamento ideal não é o farmacológico e conforme a doença evolui as queixas de disfagia, excesso ou falta de saliva são queixas que se fazem presentes.

A disfagia pode causar pneumonia por broncoaspiração. A população idosa relata com frequência a ocorrência de pneumonia, isso se deve a baixa do sistema imunológico na terceira idade, assim como nessa faixa etária também as pessoas ficam mais vulneráveis devido a disfagia e ao refluxo gástrico, que podem causar a pneumonia aspirativa (ou também chamada de pneumonia por broncoaspiração) (297, 298, 299). Os dois principais mecanismos de proteção para que não ocorra a pneumonia por broncoaspiração são: o reflexo da glote e o reflexo da tosse (70).

Nos pacientes com doença de Parkinson, a pneumonia é uma das principais causas de óbito (4-30%), queda na elasticidade tecidual da mucosa, assim como sinais e sintomas motores presentes da doença causam uma falta de coordenação na interação da deglutição e a respiração, tendo dificuldade em iniciar a deglutição e havendo a presença de engasgos com alimentos e saliva e tudo isso pode levar a pneumonia por aspiração (300, 301, 302, 303, 304).

Na nossa pesquisa, somente 9% da amostra relatou ter tido pneumonia após o diagnóstico. O que é surpreendente, pois era esperada uma quantidade maior, o interessante é quando verificado a presença da pneumonia de acordo com o estadiamento da doença de Parkinson foi possível notar que quadros de pneumonia podem acontecer desde os estágios mais iniciais. No entanto a dificuldade de deglutir (engolir a própria saliva inclusive) foi de 40%, o que demonstra que 40% da amostra está suscetível a ter piora do quadro e broncoaspirar vindo a ter um quadro de pneumonia. Quanto ao estadiamento dessa

dificuldade de deglutir o resultado mostra que desde estágio mais precoce da patologia é possível haver dificuldade de deglutição.

No tronco encefálico há áreas respiratórias que funcionam como centros de controle e controlam o reflexo da tosse (305). Para iniciar a tosse os músculos inspiratórios se contraem enchendo o pulmão de ar, a glote se fecha e em seguida uma expiração forçada ocorre, com isso ocorre à expulsão das secreções para fora. Na doença de Parkinson pode ocorrer uma falha no controle voluntário dos centros neurológicos superiores e pode ocorrer também um mau recrutamento muscular, tanto nos músculos inspiratórios quanto nos músculos expiratórios (os abdominais). Se pode atribuir esses distúrbios na tosse à bradicinesia (306, 307, 308, 309, 310, 311).

A perda ou ineficácia do reflexo da tosse e também o pouco recrutamento muscular dos abdominais (312, 313, 310) podem estar relacionados com a dificuldade de manter a higiene brônquica nesses pacientes, além de facilitar a passagem do alimento para vias respiratórias e dessa forma iniciar as complicações respiratórias presentes nas causas de óbito da doença de Parkinson.

É importante salientar que em estudos com questionários se devem considerar os vies de informação, muitas vezes o sujeito não tem entendimento o suficiente para classificar sua patologia, ou para relatar aspectos importantes. Deve se considerar que a doença nos estágios mais avançados tende a causar demência e confusão mental.

11. CONCLUSÃO

Foi possível concluir por meio de um modelo experimental de hemiparkinson que a severidade da doença de Parkinson está relacionada com a severidade da apneia, a doença de Parkinson se mostrou ser um fator importante para quantidade e duração da apneia. O stress moderado e severo também pode ocasionar um aumento na ocorrência de apneias espontâneas, e também dificuldade em controlar as apneias após o stress, se faz necessário mais estudos para verificar apneia espontânea no Parkinson após o stress físico.

Quanto à apneia de deglutição é concluinte que já no estágio inicial da doença nem sempre haverá a apneia de deglutição, além da falta de interesse pela

comida em alguns momentos. Esse interesse foi mensurado pela ingesta, onde os animais mesmo no estágio mais inicial da doença levaram a comida até a boca poucas vezes. Mas dividiram o bolo alimentar na boca, realizando mais deglutições. A evolução da doença afeta a alimentação também, tendo em vista que o grupo Parkinson avançado não comeu e nem realizou a ingesta, não foi possível avaliar a presença ou não da apneia de deglutição no estágio mais avançado da doença, pois esse modelo animal no estágio avançado fica debilitado até mesmo para se alimentar sozinho.

Inferre-se que os animais ao realizarem mais deglutições e nem sempre demonstrando apneia de deglutição, o risco de engasgos e aspiração do alimento se torna maior. Ao usar uma amostra humana para comparar os achados com os achados do modelo de hemiparkinson a teoria que pneumonia por broncoaspiração é comum no estágio mais avançado da doença não se consolida, uma vez que mesmo em estágios iniciais pode acontecer. Pode se ratificar também que desde o início da enfermidade há a sensação de dificuldade em engolir até mesmo a própria saliva presente.

Por meio da amostra humana, também podemos concluir que não parece haver um aumento na incidência de apneia do sono em pacientes com doença de Parkinson quando comparados ao controle similar por idade e sexo. Mais estudos sobre a apneia na patologia se fazem necessários, com destaque para apneia espontânea nos indivíduos com doença de Parkinson.

Outro aspecto importante foi a adesão a atividade física e fisioterapia, os indivíduos doença de Parkinson tem realizado atividade física e/ou fisioterapia dessa forma isso repercute o resultado de estudos anteriores em que mostram a efetividade da prática física e com base nesses estudos a adesão dos pacientes a prática física, buscando qualidade de vida.

12. REFERÊNCIAS:

1. De Rijk MD, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, López-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WD. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the

- Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997 Jan 1;62(1):10-5.
2. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2284-303.
 3. Rizzi G, Tan KR. Dopamine and acetylcholine, a circuit point of view in Parkinson's disease. *Frontiers in neural circuits*. 2017 Dec 22;11:110.
 4. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014 Apr;29(4):454-62.
 5. Balestrino R, Schapira AH. Parkinson disease. *European journal of neurology*. 2020 Jan;27(1):27-42.
 6. Silva AB, Pestana BC, Hirahata FA, de Sousa Horta FB, Oliveira ES. Doença de Parkinson: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jun 7;7(5):47677-98.
 7. Pokusa, M., Hajduchova, D., Buday, T. and Trancikova, A.K., 2020. Respiratory function and dysfunction in Parkinson-type neurodegeneration. *Physiological Research*, 69(Suppl 1), p.S69
 8. Docu Axelerad A, Stroe AZ, Arghir OC, Docu Axelerad D, Gogu AE. Disfunções respiratórias em pacientes com doença de Parkinson. *Ciências do cérebro*. 4 de maio de 2021;11(5):595.
 9. Dempsey JA. Central sleep apnea: misunderstood and mistreated!. *F1000Research*. 2019;8.
 10. Gros P, Videnovic A. Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Current sleep medicine reports*. 2017 Sep;3(3):222-34.
 11. Carvalho TM, Soares AF, Climaco DC, Secundo IV, Lima AM. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018 Jun 25;44:279-84.
 12. Peker Y. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr 1;8(4):e14.
 13. Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Journal of thoracic disease*. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4189.

14. De Campos PS, Hasegawa K, Kumei Y, Zeredo JL. Cineradiographic analysis of respiratory movements in a mouse model for early Parkinson's disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2015 Nov 1;218:40-5.
15. Hasegawa K, De Campos PS, Zeredo JL, Kumei Y. Cineradiographic analysis of mouse postural response to alteration of gravity and jerk (gravity deceleration rate). *Life*. 2014 Apr 24;4(2):174-88.
16. García Ruiz PJ. Pré-história da doença de Parkinson. *Neurología (Barc., Ed. impr.)*. 2004:735-7.
17. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*: London: Whittingham and Rowland for Sherwood. Neely and Jones. 1817.
18. Teive HA. O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998 Mar;56(1):141-5.
19. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2002 Dec 1;89(6):904-16.
20. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. *Principles of epidemiology in public health practice; an introduction to applied epidemiology and biostatistics*. 2006.
21. Nerius M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017 Nov;136(5):386-92.
22. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2003 Jan;18(1):19-31.
23. Vale TC, Barbosa MT, Resende ED, Maia DP, Cunningham MC, Guimarães HC, Machado JC, Teixeira AL, Cardoso F, Caramelli P. Parkinsonism in a population-based study of individuals aged 75+ years: The Pietà study. *Parkinsonism & related disorders*. 2018 Nov 1;56:76-81.
24. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Movement Disorders*. 2006 Jun 6;21(6):800-8.
25. FIOCRUZ, Distribuição do pramipexol. Disponível em: <http://www2.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=621:fiocruz-inicia-a-distribuicao-do-pramipexol-&catid=53:outras-noticias&Itemid=94>. Acesso em: 11 out. 2022

26. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*. 2017 Aug;124(8):901-5.
27. Santos VL. Perfil epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil. 2015.
28. Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*. 2001 Oct 1;65(2):135-72.
29. Limongi JC. Conhecendo melhor a Doença de Parkinson. Plexus Editora; 2001.
30. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience*. 2000 Dec;3(12):1301-6.
31. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delebotte B, Alperovitch A, Tzourio C. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2009 Oct;66(4):494-504.
32. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*. 2018 Mar 1;42:72-85.
33. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *The application of clinical genetics*. 2011;4:67.
34. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology*. 2012 Nov 1;11(11):986-98.
35. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics*. 2014 Sep;46(9):989-93.
36. Nichols WC, Pankratz N, Marek DK, Pauciulo MW, Elsaesser VE, Halter CA, Rudolph A, Wojcieszek J, Pfeiffer RF, Foroud T. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology*. 2009 Jan 27;72(4):310-6.
37. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.

38. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):841-.
39. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atarés B, Llorens V. The new mutation, E46K, of α -synuclein causes parkinson and Lewy body dementia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004 Feb;55(2):164-73.
40. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N. α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004 Sep 25;364(9440):1167-9.
41. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Riess O. AlaSOPro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nature genetics*. 1998 Feb;18(2):106-8.
42. Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, Sherman H, Yu I, Shah B, Weir D, Thompson C, Szu-Tu C, Trinh J, Aasly JO. Alpha-synuclein p. H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2013 Jun;28(6):811-3.
43. Lesage S, Anheim M, Letournel F, Bousset L, Honoré A, Rozas N, Pieri L, Madiona K, Dürr A, Melki R, Verny C. G51D α -synuclein mutation causes a novel Parkinsonian–pyramidal syndrome. *Annals of neurology*. 2013 Apr;73(4):459-71.
44. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. *Exon Publications*. 2018 Dec 21:3-26.
45. Farrer M, Ross OA, Stone J. LRRK2-Related Parkinson Disease in: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]*. Copyright. Seattle, WA: University of Washington. 1997e2006.
46. Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore NA, Van Swieten JC, Brice A, Van Duijn CM, Oostra B, Meo G, Heutink P. DJ-1 (PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurological sciences*. 2003 Oct;24(3):159-60.
47. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*. 2015 Jan 21;85(2):257-73.

48. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature genetics*. 2006 Oct;38(10):1184-91.
49. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Annals of neurology*. 2009 Jan;65(1):19-23.
50. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Guedes LC, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):240-5.
51. Pang, S.Y.Y., Ho, P.W.L., Liu, H.F., Leung, C.T., Li, L., Chang, E.E.S., Ramsden, D.B. and Ho, S.L., 2019. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 8, pp.1-11.
52. Fernandez, R.D., Campos, J.S.D.P. and Santos, T.D.O.C.G., 2021. Nutritional status and food consumption of patients with Parkinson disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79, pp.676-681.
53. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *Jama*. 2000 May 24;283(20):2674-9.
54. Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli N, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine and A2A adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2001 May 15;21(10):RC143-.
55. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):118-24.
56. Hernán MA, Zhang SM, Rueda-DeCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Annals of neurology*. 2001 Dec;50(6):780-6.
57. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2002 Sep;52(3):276-84.
58. Lima LA. Avaliação dos efeitos da suplementação com vitamina D em modelo animal de doença de Parkinson em ratos.2017.

59. James Knierim. Neuroscience Online, the Open-Access Neuroscience Electronic Textbook!, 2013.
60. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012 Aug 1;2(8):a009258.
61. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain. 1991 Oct 1;114(5):2283-301.
62. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, Piette F, Hauw JJ, Duyckaerts C. Motor score of the unified Parkinson disease rating scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. Archives of neurology. 2006 Apr 1;63(4):584-8.
63. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. Annals of neurology. 2010 Jun;67(6):715-25.
64. Rudow G, O'Brien R, Savonenko AV, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Marsh L, Dawson TM, Crain BJ, West MJ, Troncoso JC. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. Acta neuropathologica. 2008 Apr;115(4):461-70.
65. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau LE. On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease. Frontiers in neurology. 2018:455.
66. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, Halliday GM, Bartus RT. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. Brain. 2013 Aug 1;136(8):2419-31.
67. Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. Movement Disorders. 2013 Feb;28(2):131-44.
68. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. The Lancet Neurology. 2006 Mar 1;5(3):235-45.
69. Lent R. Cem bilhões de neurônios-Conceitos Fundamentais em Neurociência. 2ª. Edição, Editora Atheneu. 2010.
70. Hall JE. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences; 2021 May 15.
71. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. Princípios de farmacologia: a base fisiopatologia da farmacoterapia. 2009:166-85.

72. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature*. 2013 Jun;498(7453):E4-6.
73. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*. 2011 Sep;477(7362):107-10.
74. Eliezer D, Kutluay E, Bussell Jr R, Browne G. Conformational properties of α -synuclein in its free and lipid-associated states. *Journal of molecular biology*. 2001 Apr 6;307(4):1061-73.
75. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T. α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nature cell biology*. 2002 Feb;4(2):160-4.
76. Barrett PJ, Greenamyre JT. Post-translational modification of α -synuclein in Parkinson's disease. *Brain research*. 2015 Dec 2;1628:247-53.
77. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *The American journal of pathology*. 1998 Apr;152(4):879.
78. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, Hetzer C, Loher T, Vilar M, Campioni S, Tzitzilonis C. In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Mar 8;108(10):4194-9.
79. Karpinar DP, Balija MB, Kügler S, Opazo F, Rezaei-Ghaleh N, Wender N, Kim HY, Taschenberger G, Falkenburger BH, Heise H, Kumar A. Pre-fibrillar α -synuclein variants with impaired β -structure increase neurotoxicity in Parkinson's disease models. *The EMBO journal*. 2009 Oct 21;28(20):3256-68.
80. Danzer KM, Krebs SK, Wolff M, Birk G, Hengerer B. Seeding induced by α -synuclein oligomers provides evidence for spreading of α -synuclein pathology. *Journal of neurochemistry*. 2009 Oct;111(1):192-203.
81. Couto MJ. Demência com Corpos de Lewy: aplicabilidade dos critérios de diagnóstico (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior).2013.
82. Tatsch MF, Nitrini R, Louzã Neto MR. Dementia with Lewy bodies: a distinct entity with specific treatment?. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2002;24:152-6.

83. Studart Neto A, Parmera JB. Demência com corpos de Lewy e demência da doença de Parkinson. In *Neurologia* 2021. Atheneu.
84. Weil RS, Lashley TL, Bras J, Schrag AE, Schott JM. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. *F1000Research*. 2017;6.
85. Gomes SC, Dalla Vecchia D. Demência com corpos de lewy: uma abordagem integrada da literatura. *Revista UNIANDRADE*. 2019 Dec 23;20(3):136-48.
86. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Experimental neurobiology*. 2015 Jun;24(2):103.
87. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*. 1990 Mar;54(3):823-7.
88. Bindoff LA, Birch-Machin M, Cartlidge NE, Parker Jr WD, Turnbull DM. Respiratory chain abnormalities in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 1991 Aug 1;104(2):203-8.
89. Krige D, Carroll MT, Cooper JM, Marsden CD, Schapira AH, Royal Kings Queens Parkinson Disease Research Group). Platelet mitochondria function in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1992 Dec;32(6):782-8.
90. Langston JW, Forno LS, Tetrad J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1999 Oct;46(4):598-605.
91. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine. *Life sciences*. 1985 Jul 1;36(26):2503-8.
92. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, Marras C, Bhudhikanok GS, Kasten M, Chade AR, Comyns K. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental health perspectives*. 2011 Jun;119(6):866-72.
93. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 Apr 4;283(14):9089-100.

94. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, prefibrillar α -synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*. 2014 Aug 1;289(31):21490-507.
95. Di Maio R, Barrett PJ, Hoffman EK, Barrett CW, Zharikov A, Borah A, Hu X, McCoy J, Chu CT, Burton EA, Hastings TG. α -Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease. *Science translational medicine*. 2016 Jun 8;8(342):342ra78-.
96. Ferreira DV, de Oliveira LB, Dias MJ, de Oliveira Figueiredo JA. Características clínicas e distúrbios motores encontrados em pacientes com a doença de parkinson: revisão integrativa da literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2022 Dec 9;8(11):3055-77.
97. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Médica Portuguesa*. 2019 Oct 1;32(10).
98. Ferreira FV, Prado AL, Cielo CA, Busanello AR. A relação da postura corporal com a prosódia na doença de Parkinson: estudo de caso. *Revista Cefac*. 2007;9:319-29.
99. André ES. Moléstia de Parkinson. *Fisioter. mov*. 2004:11-24.
100. Rowland LP. Merritt tratado de neurologia. In Merritt tratado de neurologia 2007 (pp. 1151-1151).
101. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001 Nov 1;124(11):2131-46.
102. Hallett M. Overview of human tremor physiology. *Movement disorders*. 1998;13(S3):43-8.
103. Andrade AO, de Pádua Machado AR, de Moraes CR, Campos M, Naves KF, Pessoa BL. Sinais e sintomas motores da doença de Parkinson: caracterização, tratamento e quantificação. *Novas tecnologias aplicadas à saúde: integração de áreas transformando a sociedade*. 2017:282.
104. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: from bench to bedside. *Revue neurologique*. 2020 Sep 1;176(7-8):543-59.
105. Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease. *UpToDate*. Retrieved on. 2013;7(22):2013.

106. Haase DC, Machado DC, de Oliveira JG. . The physiotherapy's performance in the patient with illness of Parkinson. *Fisioterapia em Movimento (Physical Therapy in Movement)*. 2008;21(1).
107. Goetz CG, Poewe W, Rascol O. Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease: the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-50.
108. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2004 Sep;19(9):1020-8.
109. Goulart F, Pereira LX. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Fisioterapia e pesquisa*. 2005 Apr 30;11(1):49-56.
110. Silva JA, Dibai Filho AV, Faganello FR. Mensuração da qualidade de vida de indivíduos com a doença de Parkinson por meio do questionário PDQ-39. *Fisioterapia em movimento*. 2011;24:141-6.
111. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1998 Feb 1;50(2):318-.
112. Horta W, Ms M. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de parkinson. Meneses Ms, Teive HAG. *Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos*. Rio de Janeiro Guanabara Koogan. 1996:83-96.
113. Pires AO, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Serra SC, Sousa N, Salgado AJ. Old and new challenges in Parkinson's disease therapeutics. *Progress in Neurobiology*. 2017 Sep 1;156:69-89.
114. Adler CH, Beach TG, Zhang N, Shill HA, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Atri A, Caviness JN, Serrano G, Shprecher DR, Sue LI. Clinical Diagnostic Accuracy of Early/Advanced Parkinson Disease: An Updated Clinicopathologic Study. *Neurology: Clinical Practice*. 2021 Aug 1;11(4):e414-21.
115. Rossi M, Perez-Lloret S, Merello M. How much time is needed in clinical practice to reach a diagnosis of clinically established Parkinson's disease?. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2021 Nov 1;92:53-8.
116. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2015 Oct;30(12):1591-601.

117. Ferraz HB. Tratamento da doença de Parkinson. *Revista Neurociências*. 1999 Apr 30;7(1):06-12.
118. Zhang TM, Yu SY, Guo P, Du Y, Hu Y, Piao YS, Zuo LJ, Lian TH, Wang RD, Yu QJ, Jin Z. Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease: A cross-sectional observational study. *Medicine*. 2016 Dec;95(50).
119. Pereira DD, Siqueira SA, Alvisi TC, de Paula Vasconcelos LA. Group physical therapy program for patients with Parkinson disease: alternative rehabilitation. *Fisioterapia em Movimento (Physical Therapy in Movement)*. 2009;22(2).
120. Alves LA, Coelho AC, Brunetto AF. Fisioterapia respiratória na doença de Parkinson idiopática: relato de caso. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2005 Dec 31;12(3):46-9.
121. Mehanna R, Jankovic J. Respiratory problems in neurologic movement disorders. *Parkinsonism & related disorders*. 2010 Dec 1;16(10):628-38.
122. Inzelberg R, Peleg N, Nisipeanu P, Magadle R, Carasso RL, Weiner P. Inspiratory muscle training and the perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Canadian journal of neurological sciences*. 2005 May;32(2):213-7.
123. Herer B, Arnulf I, Housset B. Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease. *Chest*. 2001 Feb 1;119(2):387-93.
124. Haas BM, Trew M, Castle PC. Effects of respiratory muscle weakness on daily living function, quality of life, activity levels, and exercise capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2004 Aug 1;83(8):601-7.
125. Polatli M, Akyol A, Çildağ O, Bayülkem K. Pulmonary function tests in Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2001 Jul 25;8(4):341-5.
126. Ramos ML, Neves DR, Lima VP, Orsini M, Machado D, Bastos VD, Santos AP. Análise de parâmetros pneumofuncionais em pacientes com doença de Parkinson: estudo piloto. *Rev Bras Neurol*. 2014 May;50(2):38-43.
127. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*. 1999;159:321-40.
128. Cavallazzi TG, Cavallazzi RS, Cavalcante TD, Bettencourt AR, Diccini S. Avaliação do uso da Escala Modificada de Borg na crise asmática. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2005;18:39-45.

129. O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2019 Jun 1;40(2):343-66.
130. Hutchinson A, Barclay-Klinge N, Galvin K, Johnson MJ. Living with breathlessness: a systematic literature review and qualitative synthesis. *European Respiratory Journal*. 2018 Feb 1;51(2).
131. Reis G, Bule MJ. Capacitação e atividade de vida. *Reis*. 2016 Dec. In Marques-Vieira, C., Sousa, L. Cuidados de enfermagem de reabilitação à pessoa ao longo da vida. Lusodidacta
132. Nobre S. Reabilitação da pessoa idosa com patologia respiratória-benefícios da mobilização precoce (Doctoral dissertation). 2020.
133. Costa MA. A intervenção dos enfermeiros no controlo da dispneia (Master's thesis).2016.
134. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. *Bmj*. 2014 Jun 17;348.
135. Cardeal M, do Prado GF. Apnéia central. *Revista Neurociências*. 2002 Sep 30;10(3):125-8.
136. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Mar 1;163(3):608-13.
137. West JB. Fisiologia respiratória-: Princípios básicos. Artmed Editora; 2013 Mar 1.
138. Souza CG, Neto JL. Ambiente e pulmão. *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*. 2011 Jun 1;7(12).
139. Ward J, ward J, leach RM. Fisiologia básica do sistema respiratório. 2012.
140. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2010:87-102.
141. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American thoracic society*. 2008 Feb 15;5(2):144-53.
142. Gaudette, E.; Kimoff, R. J. 3 Pathophysiology of OSA. *European Respiratory Monograph*, 2010 v. 50, p. 31.

143. Carroll JL, Donnelly DF. Respiratory physiology and pathophysiology during sleep. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. 2nd edn. Philadelphia, Elsevier. 2014 Jan 1:179-94.
144. Saraiva RÂ. Mecânica respiratória e controle da ventilação. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2020 Feb 16;46(3):164-74.
145. McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019 Apr 1;30:49-57.
146. Frija-Masson J, Wanono R, Robinot A, d'Ortho MP. Syndrome d'apnées centrales du sommeil. *La Presse Médicale*. 2017 Apr 1;46(4):413-22.
147. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Comprehensive Physiology*. 2013 Jan;3(1):141-63.
148. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology*. 2017 Jan;22(1):43-52.
149. Gurbani N, Verhulst SL, Tan C, Simakajornboon N. Sleep complaints and sleep architecture in children with idiopathic central sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Jun 15;13(6):777-83.
150. Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP, Petrova DS, Georgiev OB, Mondeshki TL, Milanova VK. Cognitive impairment and affective disorders in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Frontiers in psychiatry*. 2018 Aug 7;9:357.
151. Cao MT, Sternbach JM, Guilleminault C. Continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea: benefits and alternatives. *Expert review of respiratory medicine*. 2017 Apr 3;11(4):259-72.
152. Ilea A, Timuş D, Höpken J, Andrei V, Băbţan AM, Petrescu NB, Câmpian RS, Boşca AB, Şovrea AS, Negucioiu M, Mesaros A. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea and snoring-systematic review and new directions of development. *CRANIO®*. 2021 Nov 2;39(6):472-83.
153. Edwards BA, Eckert DJ, Jordan AS. Obstructive sleep apnoea pathogenesis from mild to severe: is it all the same?. *Respirology*. 2017 Jan;22(1):33-42.
154. Önal E, Lopata M, O'Connor TD. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *American Review of Respiratory Disease*. 1981 Sep;124(3):215-7.

155. Onal E, Lopata M, O'connor T. Genioglossal and diaphragmatic EMG responses to CO₂ rebreathing in humans. *J Appl Physiol*, 1981, 50:1052-5
156. Guilleminault C. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. *Sleep apnea syndrome*. 1978.
157. Roehrs T, Conway W, Wittig R, Zorick F, Sicklesteel J, Roth T. Sleep-wake complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances. *American Review of Respiratory Disease*. 1985 Sep;132(3):520-3.
158. de Paul MC, Cunha LT, da Silva FN. Síndrome da apneia do sono e seus impactos na saúde: uma revisão integrativa. *Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640*. 2021 Oct 21;17(2):1997-2010.
159. Czarnobai I, Ebers GM, Schroder JD, Wordell MD, Boff TC, Cardoso AM. Síndrome da apneia como fator de risco vascular: uma revisão literária. *Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS-Campus Chapecó*. 2019 Nov 1;2(2).
160. Silva DM, Nunes MC, Oliveira PJ, Coriolano MD, Berenguer FD, Lins OG, Ximenes DK. Efeitos da fisioterapia aquática na qualidade de vida de sujeitos com doença de Parkinson. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2013;20:17-23.
161. Pereira A. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. *Arquivos de medicina*. 2007;21(1):159-173.
162. Santos JT, Álvarez ML, Guevara JC, Azcárate JM, Canal JM. Sleep apnea-hypopnea syndrome and the heart. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2006 Jan 1;59(7):718-24.
163. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *International journal of cardiology*. 2017 Feb 1;228:967-70.
164. Lin J, Suurna M. Sleep apnea and sleep-disordered breathing. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2018 Aug 1;51(4):827-33.
165. Lira AB. Avaliação do estresse oxidativo na síndrome da apneia obstrutiva do sono e utilização de terapia oxidante. (tese de doutorado) 2020.
166. QI de Marchesan. Deglutição: diagnóstico e possibilidades terapêuticas. QI de Marchesan. Fundamentos em fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade orofacial. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005 março: 59-68.

167. Klahn MS, Perlman AL. Temporal and durational patterns associating respiration and swallowing. *Dysphagia*. 1999 May;14:131-8.
168. Martin-Harris B, Brodsky MB, Michel Y, Ford CL, Walters B, Heffner J. Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2005 Sep 1;131(9):762-70.
169. Martin-Harris B, Brodsky MB, Price CC, Michel Y, Walters B. Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows. *Journal of applied physiology*. 2003 May 1.
170. Hårdemark Cedborg AI, Bodén K, Witt Hedström H, Kuylenstierna R, Ekberg O, Eriksson LI, Sundman E. Breathing and swallowing in normal man—effects of changes in body position, bolus types, and respiratory drive. *Neurogastroenterology & Motility*. 2010 Nov;22(11):1201-e316.
171. Kijima M, Isono S, Nishino T. Coordination of swallowing and phases of respiration during added respiratory loads in awake subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999 Jun 1;159(6):1898-902.
172. Kendall KA, Leonard RJ, McKenzie S. Common medical conditions in the elderly: impact on pharyngeal bolus transit. *Dysphagia* 2004; 19(2):71-7.
173. Sheth N, Diner WC. Swallowing problems in elderly. *Dysphagia* 1988; 2:209-15.
174. Le KH, Low EE, Yadlapati R. Evaluation of Esophageal Dysphagia in Elderly Patients. *Current Gastroenterology Reports*. 2023 Jun 14:1-4.
175. Ghannouchi I, Speyer R, Doma K, Cordier R, Verin E. Swallowing function and chronic respiratory diseases: systematic review. *Respiratory medicine*. 2016 Aug 1;117:54-64.
176. Martin-Harris B. Clinical implications of respiratory–swallowing interactions. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008 Jun;16(3):194.
177. Preiksaitis HG, Mills CA. Coordination of breathing and swallowing: effects of bolus consistency and presentation in normal adults. *J Appl Physiol*. 1996;81:1707–14.
178. Martin BJ, Logemann JA, Shaker R, Dodds WJ. Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J Appl Physiol*. 1994;76:714–23.
179. Smith J, Wolkove N, Colacone A, Kreisman H. Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest*. 1989;96:578–82.

180. Troche MS, Huebner I, Rosenbek JC, Okun MS, Sapienza CM. Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2011 Sep;26:218-24.
181. Snitkoff, G. G. Testes biológicos. Gennaro AR. Remington: a ciência e a prática da farmácia. 2004; 20:556-68.
182. Silva TTA. Crítica à herança mecanicista de utilização animal: em busca de métodos alternativos. In: Anais do XVII Encontro Preparatório para o Congresso Nacional do Conpedi. Florianópolis: Fundação Boiteux. 2008. p. 476-95.
183. Tinoco IA, Correia ML. Reflexões éticas sobre a vivissecção no Brasil. Anais do XIX Encontro Nacional do Conpedi. Florianópolis: Fundação Boiteux. 2010:6459-77.
184. Menezes HS. Ética e pesquisa em animais. *Rev Amrigs*. 2002;46(3):4.
185. Rivera EA. Ética na experimentação animal. Andrade, A.; Pinto, SC; Oliveira, RS Animais de Laboratório Criação e Experimentação. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2002:25-8.
186. Naconecy C. Ética & Animais: um guia de argumentação filosófica. Editora da PUCRS; 2022 Sep 16.
187. Guimarães MV, Freire JE, Menezes LM. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. *Revista bioética*. 2016 May;24:217-24.
188. Cazarin KC, Corrêa CL, Zambrone FA. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2004;40:289-99.
189. Festing MF, Baumans V, Combes RD, Haider M, Hendriksen CF, Howard BR, Lovell DP, Moore GJ, Overend P, Wilson MS. Reducing the use of laboratory animals in biomedical research: problems and possible solutions: the report and recommendations of ECVAM workshop 29. *Alternatives to Laboratory Animals*. 1998 May;26(3):283-301.
190. Marques RG, Miranda ML, Caetano CE, Biondo-Simões MD. Rumo à regulamentação da utilização de animais no ensino e na pesquisa científica no Brasil. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2005;20:262-7.
191. Andrade A, Pinto SC, Oliveira RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. Editora Fiocruz; 2006.

192. Fleming SM, Schallert T, Ciucci MR. Cranial and related sensorimotor impairments in rodent models of Parkinson's disease. *Behavioural brain research*. 2012 Jun 1;231(2):317-22.
193. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011 Sep 1;1(1):a009316.
194. Stettner GM, Zanella S, Huppke P, Gärtner J, Hilaire G, Dutschmann M. Spontaneous central apneas occur in the C57BL/6J mouse strain. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2008 Jan 1;160(1):21-7.
195. Han F, Subramanian S, Dick TE, Dreshaj IA, Strohl KP. Ventilatory behavior after hypoxia in C57BL/6J and A/J mice. *Journal of Applied Physiology*. 2001 Nov 1;91(5):1962-70.
196. Han F, Subramanian S, Price ER, Nadeau J, Strohl KP. Periodic breathing in the mouse. *Journal of Applied Physiology*. 2002 Mar 1;92(3):1133-40.
197. Stettner GM, Huppke P, Brendel C, Richter DW, Gärtner J, Dutschmann M. Breathing dysfunctions associated with impaired control of postinspiratory activity in *Mecp2*^{-/-} knockout mice. *The Journal of physiology*. 2007 Mar 15;579(3):863-76.
198. Kahle PJ, Haass C, Kretschmar HA, Neumann M. Structure/function of α -synuclein in health and disease: rational development of animal models for Parkinson's and related diseases. *Journal of neurochemistry*. 2002 Aug;82(3):449-57.
199. Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *Journal of neural transmission*. 1996 Aug;103:987-1041.
200. Tsai CW, Tsai RT, Liu SP, Chen CS, Tsai MC, Chien SH, Hung HS, Lin SZ, Shyu WC, Fu RH. Neuroprotective effects of betulin in pharmacological and transgenic *Caenorhabditis elegans* models of Parkinson's disease. *Cell transplantation*. 2017 Dec;26(12):1903-18.
201. Chia SJ, Tan EK, Chao YX. Historical perspective: models of Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 2020 Apr 2;21(7):2464.
202. Ponzoni S, Garcia-Cairasco N. Neurobiologia do parkinsonismo: II. modelos experimentais. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1995;53:711-7.
203. BLANDINI, F.; ARMENTERO, M. T.; MARTIGNONI, E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Relat Disord*, v. 14, n. 2, p. 124-129, 2008.

204. Blandini F, Armentero MT, Martignoni E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism & related disorders*. 2008 Jul 1;14:S124-9.
205. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011 Sep 1;1(1):a009316.
206. Alvarez-Fischer D, Henze C, Strenzke C, Westrich J, Fergler B, Höglinger GU, Oertel WH, Hartmann A. Characterization of the striatal 6-OHDA model of Parkinson's disease in wild type and α -synuclein-deleted mice. *Experimental neurology*. 2008 Mar 1;210(1):182-93.
207. da Conceição FS, Ngo-Abdalla S, Houzel JC, Rehen SK. Murine model for Parkinson's disease: from 6-OH dopamine lesion to behavioral test. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2010 Jan 15(35):e1376.
208. Paxinos G, Franklin KB. Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates. Academic press; 2019 Apr 6.
209. Kim LJ, Freire C, Fleury Curado T, Jun JC, Polotsky VY. The role of animal models in developing pharmacotherapy for obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Nov 22;8(12):2049.
210. Farré Ventura R, Canal M, Ma J, Gozal D, Almendros López I, Navajas Navarro D. Intermittent Hypoxia Severity in Animal Models of Sleep Apnea. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, p. 1556. 2018 Nov 6
211. Roberts HC. Imaging the diaphragm. *Thoracic Surgery Clinics*. 2009 Nov 1;19(4):431-50.
212. Ishiyama M, Tamura S, Ito H, Takei H, Hoshi M, Asano M, Itoh M, Shirakawa T. Early postnatal treatment with valproate induces gad1 promoter remodeling in the brain and reduces apnea episodes in mecp2-null mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Oct 18;20(20):5177.
213. Freire C, Pho H, Kim LJ, Wang X, Dyavanapalli J, Streeter SR, Fleury-Curado T, Sennes LU, Mendelowitz D, Polotsky VY. Intranasal leptin prevents opioid-induced sleep-disordered breathing in obese mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2020 Oct;63(4):502-9.
214. Jansen NA, Dehghani A, Linszen MM, Breukel C, Tolner EA, van den Maagdenberg AM. First FHM3 mouse model shows spontaneous cortical spreading depolarizations. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020 Jan;7(1):132-8.

215. Kim LJ, Alexandre C, Pho H, Latremoliere A, Polotsky VY, Pham LV. Diet-induced obesity leads to sleep fragmentation independently of the severity of sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*. 2022 Dec 1;133(6):1284-94.
216. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, MacPhee G, MacMahon D, Barone P. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Movement disorders*. 2007 Oct 15;22(13):1901-11.
217. Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, Fasano A, Duque KR, Hengartner D, Law A, Margolius A, Poon YY, Sáenz Farret M, Saleh P. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: validation of the non-motor fluctuation assessment questionnaire. *Movement Disorders*. 2021 Jun;36(6):1392-400.
218. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MS, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE. Estimativa da prevalência global e carga da apneia obstrutiva do sono: uma análise baseada na literatura. *A Medicina Respiratória Lancet*. 1 de agosto de 2019;7(8):687-98.
219. Zhao T, Xuan K, Sun C, Liu H, Chen X, Sun Y. Does Obstructive sleep apnea increase the risk of Parkinson Disease? A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020 Oct 26:2020-10.
220. Li J, Zhao L, Ding X, Cui X, Qi L, Chen Y. Obstructive sleep apnea and the risk of Alzheimer's disease and Parkinson disease: a Mendelian randomization study OSA, Alzheimer's disease and Parkinson disease. *Sleep Medicine*. 2022 Sep 1;97:55-63.
221. White DP. Advanced concepts in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. In *Sleep-Related Breathing Disorders 2017* (Vol. 80, pp. 7-16). Karger Publishers.
222. Kayabekir M. Sleep physiology and polysomnogram, physiopathology and symptomatology in sleep medicine. In *Updates in Sleep Neurology and Obstructive Sleep Apnea 2019* Feb 18. IntechOpen.
223. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012 Jan 1;35(1):17-40.

224. Grayburn, Ryan L., Yaquta Kaká e WH Wilson Tang. "Insights contemporâneos e novas abordagens de tratamento para a síndrome da apneia central do sono na insuficiência cardíaca." *Opções atuais de tratamento em medicina cardiovascular* 16 (2014): 1-13.
225. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders* 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014
226. Malhotra RK. Neurodegenerative disorders and sleep. *Sleep Medicine Clinics*. 2022 Jun 1;17(2):307-14.
227. Chen R, Guyenet PG. Breathing disorders in neurodegenerative diseases. *Respiratory Neurobiology: Physiology and Clinical Disorders, Part II*. 2022 Aug 26:223.
228. Ghosh S. Breathing disorders in neurodegenerative diseases. In *Handbook of Clinical Neurology* 2022 Jan 1 (Vol. 189, pp. 223-239). Elsevier.
229. Sampath M, Bade G, Goyal V, Srivastava AK, Jaryal AK, Deepak KK, Talwar A. Respiratory dysfunction in parkinson's disease: Relation with dysautonomia. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022 Jul;25(4):683.
230. Pajediene E, Paulekas E, Salteniene V, Skieceviciene J, Arstikyte J, Petrikonis K, Kupcinskas J, Bassetti CL, Daiva R. Diurnal variation of clock genes expression and other sleep-wake rhythm biomarkers among acute ischemic stroke patients. *Sleep medicine*. 2022 Nov 1;99:1-0.
231. Bahia CM, Pereira JS. Obstructive sleep apnea and neurodegenerative diseases: a bidirectional relation. *Dementia & neuropsychologia*. 2015 Jan;9:9-15.
232. LEE JH, KIM SJ, LEE DY, CHOU IH, KIM KW, YOUN JC, WOO JI. Relationship of sleep factors with neurocognitive function in normal elderly subjects and mild cognitive impairment (MCI) patients. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2007:41-9.
233. Lyons OD, Ryan CM. Sleep apnea and stroke. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Jul 1;31(7):918-27.
234. Khot SP, Morgenstern LB. Sleep and stroke. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1612-7.
235. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2005 Nov;20(11):1413-8.

236. Baille G, Chenivesse C, Perez T, Machuron F, Dujardin K, Devos D, Defebvre L, Moreau C. Dyspnea: An underestimated symptom in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2019 Mar 1;60:162-6.
237. Baille G, Perez T, Devos D, Machuron F, Dujardin K, Chenivesse C, Defebvre L, Moreau C. Dyspnea is a specific symptom in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2019 Jan 1;9(4):785-91.
238. Pellegrino GM. LUNG FUNCTION AND DYSPNEA IN NEUROMUSCULAR DISEASES.
239. De Campos PS, Kawamura LR, Hasegawa K, Kumei Y, Zeredo JL. Analysis of respiratory movements in a mouse model of late Parkinson's disease submitted to stress. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2018 May 1;251:50-6.
240. Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009 Feb 15;24(3):377-85.
241. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, Bloem BR. Postural deformities in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2011 Jun 1;10(6):538-49.
242. Voss TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL, Sudarsky LR, Tilley BC. Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2012 Aug 1;18(7):837-41.
243. Silva FD, Alvarez AM, Nunes SF, Silva ME, Santos SM. Assessment of risk of falls in people with Parkinson's disease. *Escola Anna Nery*. 2022 Feb 11;26:e20210131.
244. Katayama K, Saito M. Muscle sympathetic nerve activity during exercise. *The Journal of Physiological Sciences*. 2019 Jul;69(4):589-98.
245. Alfieri FM, Riberto M, Gatz LS, Ribeiro CP, Battistella LR. Uso de testes clínicos para verificação do controle postural em idosos saudáveis submetidos a programas de exercícios físicos. *Acta fisiátrica*. 2010 Dec 9;17(4):153-8.
246. Berger M, Barthélémy JC, Hupin D, Raffin J, Dupré C, Labeix P, Costes F, Gaspoz JM, Roche F. Benefits of supervised community physical activity in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2018 Nov 1;52(5).

247. Peng J, Yuan Y, Zhao Y, Ren H. Effects of exercise on patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Aug 31;19(17):10845.
248. Huang T. What should the recommendations be for lifestyle factors in obstructive sleep apnea?. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2022 Jun 3;16(6):601-4.
249. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2016 Feb;31(1):24-32.
250. Kwon M, Lee JH. Oro-pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease and related movement disorders. *Journal of movement disorders*. 2019 Sep;12(3):152.
251. Gross RD, Atwood CW, Ross SB, Eichhorn KA, Olszewski JW, Doyle PJ. The coordination of breathing and swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2008 Jun;23:136-45.
252. van de Wetering-van Dongen V, Nijkraake MJ, Koenders N, van der Wees PJ, Bloem BR, Kalf JG. Experienced Respiratory Symptoms and the Impact on Daily Life from the Perspective of People with Parkinson's Disease: A Grounded Theory. *Journal of Parkinson's Disease*. 2022 Jan 1;12(5):1677-91.
253. Rangwala R, Saadi R, Lee JJ, Reedy EL, Kantarcigil C, Roberts M, Martin-Harris B. Respiratory-Swallow Coordination in Individuals with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's disease*. 2023 Jun 26(Preprint):1-8.
254. de Macedo Filho ED, Santos RS, de Alencar Nunes MC. Disfagia: Exames por Imagem em Realidade Aumentada. *Thieme Revinter*; 2022 Aug 26.
255. Ewy MW, Kamboj AK, Johnson AM. Rapidly Progressive Dysphagia and Weight Loss. *Gastroenterology*. 2022 Jan 1;162(1):56-8
256. Scorza FA, Almeida AC, Scorza CA, Finsterer J. Dysphagia, Dehydration, and Premature Mortality in Parkinson Disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2022 Dec 6;78(6):359-60.
257. Lambert K, Carey S. Dehydration in geriatrics: Consequences and practical guidelines. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2023 Jan 1;26(1):36-41.
258. El Halabi M, Arwani R, Parkman HP. Dysphagia in Neurological Disorders. In *Seminars in Neurology* 2023 Aug 14. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA: Thieme Medical Publishers, Inc.

259. Kalkers K, Schols JM, van Zwet EW, Roos RA. Dysphagia, fear of choking and preventive measures in patients with Huntington's disease: the perspectives of patients and caregivers in long-term care. *The journal of nutrition, health & aging*. 2022 Apr;26(4):332-8.
260. Reddy NP, Costarella BR, Grotz RC, Canilang EP. Biomechanical measurements to characterize the oral phase of dysphagia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1990 Apr;37(4):392-7.
261. Gong S, Gao Y, Liu J, Li J, Tang X, Ran Q, Tang R, Liao C. The prevalence and associated factors of dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2022 Oct 6;13:1000527.
262. Aslam M, Vaezi MF. Dysphagia in the elderly. *Gastroenterology & hepatology*. 2013 Dec;9(12):784.
263. Cereda E, Cilia R, Klersy C, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, Tesesi S, Sacilotto G, Meucci N, Zini M, Isaias IU. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014 Dec 1;20(12):1382-7.
264. Freire LN, de Mello Rieder CR, Schuh AF, Dornelles S, Olchik MR. Impacto na qualidade de vida de portadores de Doença de Parkinson com risco para disfagia. *Revista Neurociências*. 2015 Dec 31;23(4):516-21..
265. Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age and ageing*. 2006 Nov 1;35(6):614-8.
266. Carneiro D, das Graças Wanderley de Sales Coriolano M, Belo LR, de Marcos Rabelo AR, Asano AG, Lins OG. Quality of life related to swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2014 Oct;29:578-82.
267. Ayres A, Jotz GP, Rieder CR, Schuh AF, Olchik MR. The impact of dysphagia therapy on quality of life in patients with Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life questionnaire (SWALQOL). *International archives of otorhinolaryngology*. 2016 Jul;20:202-6.
268. Labeit B, Claus I, Muhle P, Regner L, Suntrup-Krueger S, Dziewas R, Warnecke T. Effect of cognitive and motor dual-task on oropharyngeal swallowing in Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2021 Mar;28(3):754-62.
269. Nishino T. The swallowing reflex and its significance as an airway defensive reflex. *Frontiers in physiology*. 2013 Jan 7;3:489.

270. Panara K, Padalia D. Physiology, swallowing.
271. Hiss SG, Strauss M, Treole K, Stuart A, Boutilier S. Effects of age, gender, bolus volume, bolus viscosity, and gustation on swallowing apnea onset relative to lingual bolus propulsion onset in normal adults.
272. Hiss SG, Strauss M, Treole K, Stuart A, Boutilier S. Swallowing apnea as a function of airway closure. *Dysphagia*. 2003 Oct;18:293-300.
273. Costa MM. Neural control of swallowing. *Arquivos de gastroenterologia*. 2018 Aug 23;55:61-75.
274. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term effect of regular physical activity and exercise habits in patients with early Parkinson disease. *Neurology*. 2022 Feb 22;98(8):e859-71.
275. Fan B, Jabeen R, Bo B, Guo C, Han M, Zhang H, Cen J, Ji X, Wei J. What and how can physical activity prevention function on Parkinson's disease?. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020 Oct;2020.
276. Bouça-Machado R, Rosário A, Caldeira D, Castro Caldas A, Guerreiro D, Venturelli M, Tinazzi M, Schena F, J. Ferreira J. Physical activity, exercise, and physiotherapy in Parkinson's disease: defining the concepts. *Movement disorders clinical practice*. 2020 Jan;7(1):7-15.
277. Shakoor H, Platat C, Ali HI, Ismail LC, Al Dhaheri AS, Bosevski M, Apostolopoulos V, Stojanovska L. The benefits of physical activity in middle-aged individuals for cardiovascular disease outcomes. *Maturitas*. 2023 Feb 1;168:49-52.
278. Gao J, Pan X, Li G, Chatterjee E, Xiao J. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cardiovascular translational research*. 2022 Jun 1:1-7.
279. Yang L, Friedenreich CM. From evidence to implementation of lifestyle behaviour in cancer prevention and control: A Preventive Medicine Golden Jubilee Commentary. *Preventive Medicine*. 2023 Jan 1;166:107342.
280. Singh B, Olds T, Curtis R, Dumuid D, Virgara R, Watson A, Szeto K, O'Connor E, Ferguson T, Eglitis E, Miatke A. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *British Journal of Sports Medicine*. 2023 Feb 16.

281. Peng J, Yuan Y, Zhao Y, Ren H. Effects of exercise on patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Aug 31;19(17):10845.
282. Sutherland K, Keenan BT, Bittencourt L, Chen NH, Gislason T, Leinwand S, Magalang UJ, Maislin G, Mazzotti DR, McArdle N, Mindel J. A global comparison of anatomic risk factors and their relationship to obstructive sleep apnea severity in clinical samples. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019 Apr 15;15(4):629-39.
283. Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*. 2020 Oct 1;130(10):5042-51.
284. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *New England Journal of Medicine*. 2019 Apr 11;380(15):1442-9.
285. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: Transition from pathophysiology to an integrative disease model. *Journal of Sleep Research*. 2022 Aug;31(4):e13616.
286. Sun AP, Liu N, Zhang YS, Zhao HY, Liu XL. The relationship between obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2020 May;41:1153-62.
287. Zeng J, Wei M, Li T, Chen W, Feng Y, Shi R, Song Y, Zheng W, Ma W. Risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12):e82091.
288. Shen Y, Shen Y, Dong ZF, Pan PL, Shi HC, Liu CF. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a study in 239 Chinese patients. *Sleep Medicine*. 2020 Mar 1;67:237-43.
289. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association, 1994
290. Chesson Jr AL, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, Johnson S, Kader GA, Littner M, Rosen G, Sangal RB. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*. 1997 Jun 1;20(6):423-87.
291. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2003 May;24:s32-4.
292. Crosta F, Desideri G, Marini C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. *Functional neurology*. 2017 Jul;32(3):137.

293. Scanga A, Lafontaine AL, Kaminska M. An overview of the effects of levodopa and dopaminergic agonists on sleep disorders in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023 Jun 1;19(6):1133-44.
294. Menezes C, Melo A. Does levodopa improve swallowing dysfunction in Parkinson's disease patients?. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2009 Dec;34(6):673-6.
295. Lim A, Leow L, Huckabee ML, Frampton C, Anderson T. A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "on" and "off" levodopa. *Dysphagia*. 2008 Mar;23:76-81.
296. Silva DM. *Eletromiografia de superfície durante a deglutição de pacientes com doença de parkinson nas fases On e Off* (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).
297. Chebib N, Cuvelier C, Malézieux-Picard A, Parent T, Roux X, Fassier T, Müller F, Prendki V. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. *Aging clinical and experimental research*. 2021 Apr;33:1091-100.
298. Thiyagalingam S, Kulinski AE, Thorsteinsdottir B, Shindelar KL, Takahashi PY. Dysphagia in older adults. In *Mayo Clinic Proceedings* 2021 Feb 1 (Vol. 96, No. 2, pp. 488-497). Elsevier.
299. Cipra EJ. Implementation of a risk assessment tool to reduce aspiration pneumonia in nonstroke patients. *Clinical Nurse Specialist*. 2019 Nov 1;33(6):279-83.
300. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism & related disorders*. 2013 Aug 1;19(8):725-31.
301. Sato K, Chitose SI, Sato K, Umeno H. Deglutition and respiratory patterns during sleep in the aged. *Acta oto-laryngologica*. 2016 Dec 1;136(12):1278-84.
302. Simons JA. Swallowing dysfunctions in Parkinson's disease. *International review of neurobiology*. 2017 Jan 1;134:1207-38.
303. Kwon M, Lee JH. Oro-pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease and related movement disorders. *Journal of movement disorders*. 2019 Sep;12(3):152.
304. Patel B, Legacy J, Hegland KW, Okun MS, Herndon NE. A comprehensive review of the diagnosis and treatment of Parkinson's disease dysphagia and aspiration. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Jun 2;14(6):411-24.

305. Moore H, Singer C. Urological dysfunction. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. 2013;187-200.
306. Hegland KW, Troche MS, Brandimore AE, Davenport PW, Okun MS. Comparison of voluntary and reflex cough effectiveness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014 Nov 1;20(11):1226-30.
307. Troche MS, Curtis JA, Sevitz JS, Dakin AE, Perry SE, Borders JC, Grande AA, Mou Y, Vanegas-Arroyave N, Hegland KW. Rehabilitating Cough Dysfunction in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Movement Disorders*. 2023 Feb;38(2):201-11.
308. Guilherme EM, Moreira RD, de Oliveira A, Ferro AM, Di Lorenzo VA, Gianlorenco AC. Respiratory disorders in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2021 Jan 1;11(3):993-1010.
309. Santos RB, Fraga AS, Coriolano MD, Tiburtino BF, Lins OG, Esteves AC, Asano NM. Respiratory muscle strength and lung function in the stages of Parkinson's disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019 Sep 30;45.
310. Kawamura LR. Análise eletromiográfica e espirométrica dos movimentos respiratórios de indivíduos com doença de Parkinson em estágio inicial.
311. Gasparim AZ, Jurkiewicz AL, Marques JM, Santos RS, Marcelino PC, Herrero Junior F. Deglutição e tosse nos diferentes graus da doença de Parkinson. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia*. 2011;15:181-8.
312. Ebihara T, Gui P, Ooyama C, Kozaki K, Ebihara S. Cough reflex sensitivity and urge-to-cough deterioration in dementia with Lewy bodies. *ERJ open research*. 2020 Jan 1;6(1).
313. Castillo A, Castillo J, Reyes A. Association between subglottic pressure and pulmonary function in individuals with Parkinson's disease. *Journal of Voice*. 2020 Sep 1;34(5):732-7.

Anexos

Aprovação do comitê de ética em pesquisa animal

平成 25 年 7 月 12 日

動物実験責任者
大学院医歯学総合研究科
硬組織病態生化学分野
講師 桑井 康宏 殿

動物実験委員会委員長

動物実験計画の承認について

貴殿から、申請のあった下記の動物実験計画を承認します。
なお、承認した動物実験計画を変更する場合は、改めて申請が必要となりますのでご留意ください。

記

動物実験計画書 承認番号	0140089C
実験課題名	高速 X 線 4D イメージングによるパーキンソン病リハビリテーションの 次世代モデル開発
承認期間	平成 25 年 7 月 12 日 ～ 平成 26 年 3 月 31 日

Aprovação do comitê de ética em pesquisa humana

FACULDADE DE CEILÂNDIA
DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise dos distúrbios respiratórios em diferentes estágios da doença de Parkinson

Pesquisador: JORGE LUIS LOPES ZEREDO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67732623.0.0000.8093

Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDACAO UNIVERSIDADE DE BRASILIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.013.652

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 20 de Abril de 2023

Assinado por:
José Eduardo Pandossio
(Coordenador(a))