



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA DO NERVO VAGO ATRAVÉS DA
ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA: ESTUDO NORMATIVO,
CORRELAÇÃO COM OS TESTES DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS
AUTONÔMICOS E APLICABILIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON**

Gisele de Moraes Cristovam

Porto Alegre
2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA DO NERVO VAGO ATRAVÉS DA
ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA: ESTUDO NORMATIVO,
CORRELAÇÃO COM OS TESTES DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS
AUTONÔMICOS E APLICABILIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON**

Gisele de Moraes Cristovam

Tese apresentada como requisito à
obtenção do título de doutor em Medicina
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de
Melo Rieder

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Cristovam, Gisele de Moraes
AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA DO NERVO VAGO ATRAVÉS DA
ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA: ESTUDO NORMATIVO,
CORRELAÇÃO COM OS TESTES DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS
AUTONÔMICOS E APLICABILIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON /
Gisele de Moraes Cristovam. -- 2021.
122 f.
Orientador: Carlos Roberto de Melo Rieder.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Nervo Vago. 2. Sistema Nervoso Autônomo. 3.
Eletromiografia. 4. Variabilidade da Frequência
Cardíaca. 5. doença de Parkinson. I. Rieder, Carlos
Roberto de Melo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gisele de Moraes Cristovam

AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA DO NERVO VAGO ATRAVÉS DA ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA: ESTUDO NORMATIVO, CORRELAÇÃO COM OS TESTES DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS AUTONÔMICOS E APLICABILIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

Tese apresentada como requisito à
obtenção do título de doutor em Medicina
da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de
Melo Rieder

Aprovada em: Porto Alegre, 29 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Raphael Machado de Castilhos
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Prof. Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Carlos Eduardo Aliatti Mantese
Unisinos

A Deus, que sempre me guiou pelos caminhos necessários para meu aprimoramento pessoal;

A minha família, pela estrutura emocional e apoio incondicional;

Aos meus pacientes e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

“Persista nos seus objetivos...” Essa sempre foi o recado da minha família na construção da minha vida pessoal e profissional. Logo, não bastaria agradecer aos meus pais, José e Rosângela, e à minha irmã, Simone, o apoio apenas neste momento. Gostaria de agradecê-los por toda união, respeito, ensinamentos e suporte emocional a que fui submetida em toda a minha caminhada até aqui.

Ao meu marido Rafael e à minha filhinha Giovanna, que tantos momentos tiveram que abdicar do nosso convívio, em prol da minha dedicação a este projeto. Rafa, obrigada pelo “sempre estarei te apoiando amor...”. És meu melhor amigo, obrigada pelo companheirismo, amor e paciência. Gigi, mamãe ficava de coração partido quando me diziam que você sabia explicar a minha em alguns momentos dizendo “minha mamãe trabalha muito, ela tem tarefas...” Foste tão madura quanto uma menina de 4 anos pode ser. Vocês são a razão do meu viver.

Obrigada ao meu professor, Dr. Carlos Rieder, profissional do qual tenho imensa admiração e respeito desde a minha graduação, pela oportunidade, aprendizado e paciência ao me orientar neste trabalho.

Aos profissionais brilhantes José Heleodoro Xavier de Castro, Francisco Rotta, Paulo Kimaid, Agricio Crespo, Melina Martins, Alberto Martinez, Gabriel Kuhl, Leonardo Kuhl e Maira Olchick o meu agradecimento por compartilharem parte do vosso conhecimento comigo, de maneira carinhosa e amigável.

À minha psiquiatra, Vera Prado, por ajudar a salvar meu casamento e me auxiliar a vencer a procrastinação nos momentos de exaustão.

À minha secretária Renata Schoen, e à minha estatística, Ceres Oliveira, agradeço a amizade e companheirismo na construção deste trabalho. Sem o auxílio de vocês, não teria conseguido finalizar esse projeto.

Aos meus amigos, pacientes e seus familiares, obrigada pelo carinho, apoio e compreensão durante essa caminhada.

E principalmente a Deus, que sempre aflorou em mim a força de continuar perseguindo meus sonhos e aspirações.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

- Charles Chaplin -

RESUMO

Os distúrbios do sistema nervoso autônomo são frequentes e incapacitantes. A sintomatologia geralmente inespecífica e a falta de critérios objetivos que permitam o diagnóstico inequívoco do comprometimento disautonômico contribui para a demora de atenção especializada e atraso diagnóstico, também pelo conhecimento insuficiente das ferramentas disponíveis para avaliação completa dessa patologia. O nervo vago é o principal responsável pela atividade parassimpática e exerce influência significativa na modulação do sistema cardioneurovascular, essencial na manutenção da homeostase corporal.

Com o objetivo de contribuir para o diagnóstico dos distúrbios disautonômicos, propusemos a utilização da eletroneuromiografia laríngea quantitativa como uma nova ferramenta neurofisiológica, explorando a sua utilidade comparativamente a um conjunto de avaliações usualmente utilizados para aferição do funcionamento do sistema nervoso autônomo em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença de Parkinson, uma das desordens neurodegenerativas mais frequentes e incapacitantes, cujo processo patológico se associa a disfunção do nervo vago. A bateria autonômica foi composta por testes da variabilidade da frequência cardíaca, testes cardiovasculares provocativos, teste da resposta cutânea simpático reflexa, avaliação pupilar clínica, e Escala de Avaliação dos Distúrbios Autonômicos na doença de Parkinson.

Os parâmetros quantitativos de duração e amplitude dos potenciais da unidade motora da musculatura intrínseca da laringe nos indivíduos saudáveis foram semelhantes ao descrito por estudos prévios. Não houve diferença entre os músculos cricotireoideo e tireoaritenoideo, influência da lateralidade ou da idade dos indivíduos. A duração do músculo tireoaritenoideo foi significativamente menor no sexo feminino. A eletromiografia laríngea foi uma técnica segura e com boa tolerabilidade. Nos pacientes com doença de Parkinson, os parâmetros quantitativos da laringe foram semelhantes aos dos sujeitos saudáveis. Estes resultados são condizentes com as observações anatomopatológicas de que a neurodegeneração provocada pelo acúmulo de alfa-sinucleína na doença de Parkinson preserva o núcleo ambíguo, ocorrendo preferencialmente no núcleo dorsal motor do nervo vago. A avaliação autonômica evidenciou critérios para neuropatia autonômica incipiente em alguns indivíduos saudáveis e a maioria destes também apresentavam alterações neurofisiológicas da musculatura laríngea, achados que podem corresponder a distúrbios assintomáticos do nervo vago. Houve diferença significativa dos resultados dos testes autonômicos entre pacientes com doença de Parkinson e indivíduos saudáveis. Além disso, houve forte correlação dos achados eletromiográficos da musculatura laríngea com os testes do sistema nervoso autônomo tanto nos indivíduos saudáveis, como nos pacientes com doença de Parkinson.

Concluimos que a eletromiografia laríngea pode ser uma nova ferramenta neurofisiológica, minimamente invasiva, capaz de otimizar a avaliação autonômica, possibilitando o diagnóstico de alterações patológicas precoces em indivíduos assintomáticos e nos pacientes acometidos por desordens do nervo vago.

Palavras-chave: Nervo Vago, Sistema Nervoso Autônomo, Distúrbios do Sistema Nervoso Autônomo; Disautonomias; Sistema Nervoso Periférico; Neurofisiologia; Eletromiografia; Eletroneuromiografia Laríngea; Variabilidade da Frequência Cardíaca; doença de Parkinson.

ABSTRACT

Autonomic nervous system disorders are frequent and disabling. Symptoms are usually nonspecific and there are no objective criteria for an unequivocal diagnosis of dysautonomic impairment. Delayed specialized care postpones the diagnosis, as well as insufficient knowledge of the tools available for complete evaluation of this pathology. Vagus nerve is the main responsible for parasympathetic activity and exerts a significant influence on the modulation of the cardioneurovascular system, essential in maintaining body homeostasis.

In order to contribute to the diagnosis of dysautonomic disorders, we proposed the quantitative laryngeal electroneuromyography as a new neurophysiological tool, exploring its usefulness compared to tests usually used to measure the functioning of the autonomic nervous system in healthy individuals and in patients with Parkinson's disease, one of the most frequent and disabling neurodegenerative disorders, whose pathological process is associated with vagus nerve dysfunction. The autonomic battery consisted of heart rate variability tests, provocative cardiovascular tests, reflex sympathetic skin response test, clinical pupillary assessment, and the Autonomic Disorders Assessment Scale in Parkinson's disease. Quantitative parameters of duration and amplitude of motor unit potentials of the laryngeal intrinsic muscles in healthy subjects were similar to those described by previous studies. There was no difference between the cricothyroid and thyroarytenoid muscles, as well as there was no influence of individuals' laterality or age. The duration of the thyroarytenoid muscle was significantly shorter in females. Laryngeal electromyography was a safe technique with good tolerability. In Parkinson's disease patients, laryngeal electromyographic findings were similar to healthy subjects. These results are consistent with anatomopathological observations that neurodegeneration caused by the accumulation of alpha-synuclein in Parkinson's disease spares the nucleus ambiguus, occurring preferentially in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. Autonomic evaluation showed criteria for incipient autonomic neuropathy in some healthy individuals and most of these also presented neurophysiological alterations of the laryngeal muscles, findings that may correspond to asymptomatic vagus nerve disorders.

There was significant difference in the results of autonomic tests between Parkinson's disease patients and healthy subjects. In addition, there was a strong correlation between the electromyographic findings of the laryngeal musculature and the tests of the autonomic nervous system, both in healthy subjects and in patients with Parkinson's disease.

We conclude that laryngeal electromyography may be a new, minimally invasive neurophysiological tool capable of optimizing the autonomic assessment, enabling the diagnosis of early pathological changes in asymptomatic individuals and patients affected by vagus nerve disorders.

Keywords: Vagus Nerve, Autonomic Nervous System, Autonomic Nervous System Disorders; Dysautonomias; Peripheral Nervous System; Neurophysiology; Electromyography; Laryngeal Electroneuromyography; Heart Rate Variability; Parkinson's disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estratégia de Busca de Artigos.....	16
Figura 2. Núcleos Centrais e Distribuição Periférica das Fibras do Nervo Vago.....	18
Figura 3. Sequência ótima dos Testes de Ewing para duas classes de Neuropatia Autonômica.	24
Figura 4. Mecanismos Prováveis da Morte Celular na doença de Parkinson.	25
Figura 5. Patologia Clássica da doença de Parkinson.....	26
Figura 6. Estágios de Braak conforme a patologia da alfa-sinucleína associadas com a evolução da doença de Parkinson.....	28
Figura 7. Eletroneuromiografia de Agulha.....	31
Figura 8. Eletrodos de Agulha Concêntrica e Monopolar	32
Figura 9. Exemplos Comparativos de Traçados Eletromiográficos do Músculo Tibial Anterior.	32
Figura 10. Músculos Intrínsecos da Laringe Inervados pelo Nervo Laríngeo Recorrente.....	34
Figura 11. Inervação Sensitiva e Motora do Nervo Laríngeo Superior.....	34
Figura 12. Abordagem Eletromiográfica do Músculo Tireoaritenoideo	36
Figura 13. Abordagem Eletromiográfica do Músculo Cricotireoideo.....	37
Figura 14. Marco Conceitual do Estudo.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Músculos Inervados pelo Nervo Vago	19
Tabela 2. Manifestações Clínicas da Neuropatia Autonômica Diabética.	20
Tabela 3. Valores de Referência dos Domínios de Tempo e de Frequência dos Testes de Variabilidade da Frequência Cardíaca de Curto Prazo.....	22
Tabela 4. Valores de Referência para o Índice de Valsalva de acordo com idade e gênero. ...	23
Tabela 5. Valores de Referência para o Teste de Respiração Profunda (razão E/I)	23
Tabela 6. Características não motoras e não dopaminérgicas da doença de Parkinson.	30
Tabela 7. Eletro-neuromiografia Laríngea – comparação dos parâmetros dos Potenciais de Ação da Unidade Motora.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNA: Sistema Nervoso Autônomo
SNS: Sistema Nervoso Simpático
SNP: Sistema Nervoso Parassimpático
FC: Frequência Cardíaca
PA: Pressão Arterial
IX nervo: Nervo Glossofaríngeo
NLS: Nervo Laringeo Superior
NLR: Nervo Laringeo Recorrente
TA: Músculo Tireoaritenóideo
CT: Músculo Cricotireóideo
NA: Neuropatia Autonômica
NAC: Neuropatia Autonômica Cardiovascular
VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca
R-R: Intervalo R-R
ms: milissegundos
SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R de batimentos sinusais normais
RMSSD: a raiz quadrada média de diferenças sucessivas entre os batimentos cardíacos
LF: do inglês, Low Frequency
HF: do inglês, High Frequency
LF/HF: razão LF e HF
Razão E/I: razão expiração/inspiração, resultado do Teste da Respiração Profunda
Razão 30:15: resultado do Teste da Resposta Imediata da Frequência Cardíaca ao Ortostatismo
DP: Doença de Parkinson
SNC: Sistema Nervoso Central
SNc: Substância Nigra pars Compacta do Mesencéfalo
REM: Movimento Rápido dos Olhos
EMG: Eletroneuromiografia
PAUM: Potencial de Ação da Unidade Motora
EMGL: Eletroneuromiografia laríngea
mm²: milímetros quadrados
mm: milímetros
μV: microvolts

GMC: Gisele de Moraes Cristovam, neurologista e neurofisiologista clínica
SARS-CoV-2: coronavírus, ou COVID-19
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul
H&Y: Escala de Hoehn and Yahr
MDS-UPDRS: Escala de Avaliação Unificada da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios de Movimento
IMC: índice de massa corporal
GK: Gabriel Kuhl, otorrinolaringologista
LK: Leonardo Kuhl, otorrinolaringologista
EVA: Escala Visual Analógica
cm: centímetro
SCOPA-Aut: Escala de Avaliação dos Distúrbios Autonômicos na Doença de Parkinson
SSR: Resposta Cutânea Simpático Reflexa
FIPE: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	15
2.2. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	16
2.2.1. NERVO VAGO	17
2.2.2. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	20
2.3. DOENÇA DE PARKINSON	25
2.3.1. ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NA DOENÇA DE PARKINSON.....	28
2.4. ELETROMIOGRAFIA.....	29
2.4.1. ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA.....	33
3. MARCO CONCEITUAL.....	41
4. JUSTIFICATIVA.....	42
5. OBJETIVOS.....	43
6. MÉTODOS.....	44
6.1. SELEÇÃO DA AMOSTRA	44
6.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	45
6.3. ELETROMIOGRAFIA LARÍNGEA	46
6.4. AVALIAÇÃO AUTONÔMICA	47
8. ASPECTOS ÉTICOS	48
9. RESULTADOS.....	49
9.1. Capítulo 1. Valores Normativos e Tolerabilidade da Eletroneuromiografia Laríngea	49
9.2. Capítulo 2. Correlação da Eletroneuromiografia Laríngea com os Testes de Avaliação Autonômica.....	64
9.3. Capítulo 3. Avaliação do Neurofisiológica do Nervo Vago na Doença de Parkinson.....	87
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
REFERÊNCIAS	113

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é o grande regulador das funções involuntárias do organismo, responsável pelas funções viscerais e circulatórias, de forma adaptativa, reacional e reflexa, indispensável na manutenção da homeostase.

O principal integrante do sistema nervoso parassimpático é o nervo vago, o décimo nervo craniano, cujos núcleos se encontram no bulbo, mas que emitem prolongamentos que amplamente se difundem pelas vísceras torácicas e abdominais, antagonizando a ação adrenérgica.

Os distúrbios do sistema nervoso autônomo são prevalentes e resultam em grande morbimortalidade, em função da desregulação neuro-humoral, que afeta os sistemas cardiovasculares, geniturinário e gastrointestinal. Todavia, pela inexistência de critérios diagnósticos específicos, as patologias disautonômicas são frequentemente subdiagnosticadas.

A avaliação do sistema nervoso autônomo exige uma bateria de testes objetivos que em conjunto sugiram o diagnóstico, tais como os estudos da variabilidade da frequência cardíaca em repouso e na execução de testes provocativos, que em conjunto possuem alta sensibilidade e especificidade e são capazes de detectar a neuropatia autonômica em pacientes assintomáticos e nas fases iniciais da doença, justamente quando a sintomatologia inespecífica não contribui para o diagnóstico clínico isolado.

A eletromiografia laríngea é uma técnica clássica, porém inexplorada, e que pode fornecer informações neurofisiológicas indiretas da função somática visceral do nervo vago, em função da inervação da musculatura laríngea ser procedente deste nervo.

As terminações nervosas intestinais do nervo vago têm sido implicadas como os locais de início do processo patológico da doença de Parkinson, uma das doenças neurodegenerativas mais comuns atualmente.

O estudo das funções somáticas e autonômicas do nervo vago em um estudo inédito que pode contribuir para o desenvolvimento de novas ferramentas que possibilitem o diagnóstico precoce das desordens do nervo vago.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A consulta a base de dados MEDLINE/Pubmed realizada em 14/11/2021 com os Mesh terms ("parkinson disease"[Mesh]) AND "vagus nerve"[Mesh] AND "electromyography"[Mesh] AND "autonomic nervous system diseases"[Mesh] e variações destes termos, e a busca simples com os termos parkinson disease AND (laryngeal electromyography OR electromyography) AND (vagus nerve OR autonomic nervous system diseases OR autonomic nervous system) e variações destes termos revelou 2370 artigos, sendo 1010 artigos duplicados. A consulta a base de dados Embase com os termos 'electromyography'/exp AND 'parkinson disease'/exp AND 'vagus nerve'/exp AND 'autonomic nervous system'/exp variações destes termos, e a busca simples com os termos 'autonomic nervous system' AND ('laryngeal electromyography' OR 'laryngeal electromyography') AND 'parkinson disease' variações destes termos revelou 24.143 artigos, sendo 7.169 artigos duplicados. A consulta a base de dados LILACS com os termos (doença de parkinson) OR (parkinson disease) AND (sistema nervoso autonomo) OR (autonomic nervous system) AND (eletromiografia) OR (electromyography) e variações destes termos revelou 5.673 artigos, sendo 20 artigos duplicados. Considerando a quantidade de artigos a serem analisados, elegemos os estudos dos últimos 10 anos para análise mais detalhada. A complexidade da estratégia de busca está resumida na *Figura 1*.

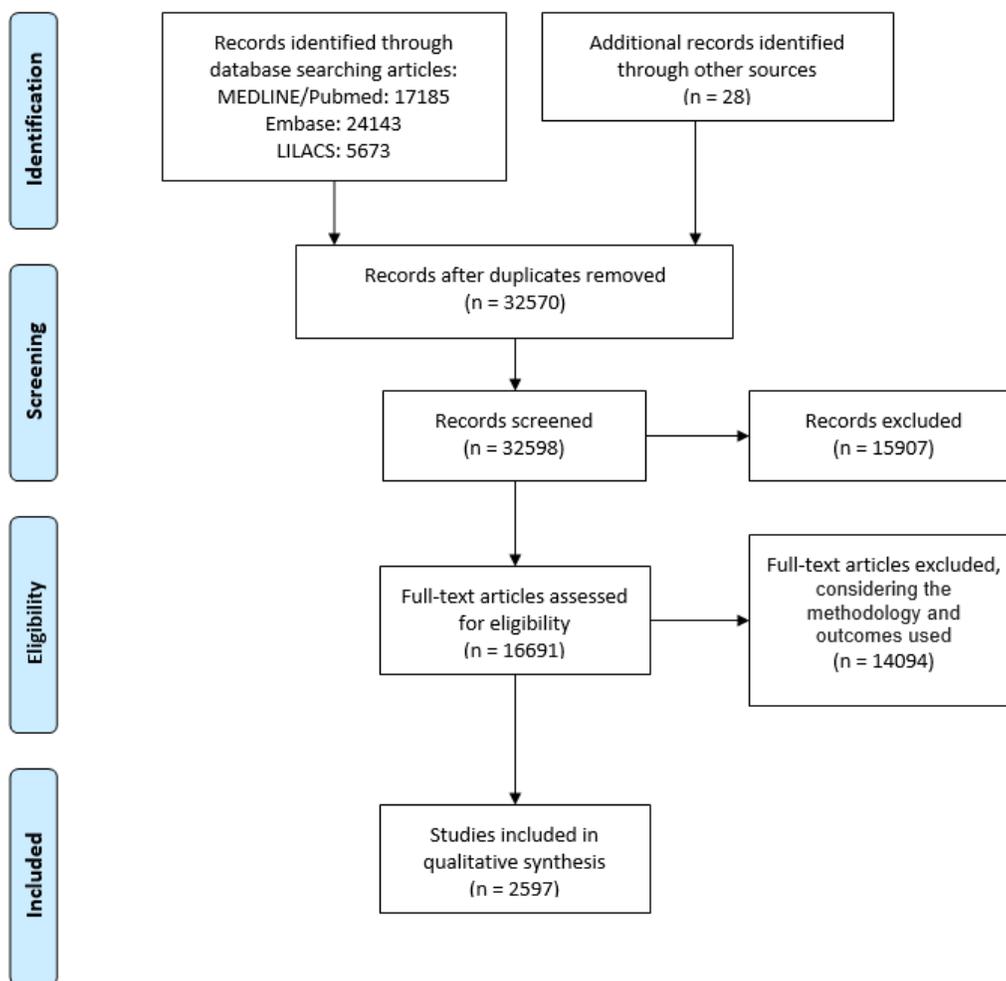


Figura 1. Estratégia de Busca de Artigos.
(LIBERATI *et al.*, 2009).

2.2. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O SNA pode ser considerado o principal mantenedor do equilíbrio sistêmico, uma vez que sua elucidação e a definição de homeostasia foram adotadas concomitantemente por Walter Cannon em 1920 (FLEMING, 1984). É o principal modulador do sistema cardiovascular através da interação tônica e fásica do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema nervoso parassimpático (SNP), cuja atuação cardiovascular se dá de forma antagônica e coordenada no nodo sinusal, influenciando a frequência cardíaca (FC); nos ventrículos, determinando os volumes sistólico e diastólico finais; e no calibre dos vasos sanguíneos, regulando a resistência vascular periférica. Além disso, existe importante influência do SNA no controle da inflamação

sistêmica e imunidade, através da promoção de um estado pró-inflamatório e resposta dos linfócitos T mediado pelo SNS quando a via beta-adrenérgica é estimulada pela liberação das catecolaminas, contrabalanceado pelo controle parassimpático anti-inflamatório via sinalização muscarínica em macrófagos, monócitos e células T CD4 (MARVAR; HARRISON, 2012).

O SNP tem os neurônios pré-ganglionares localizados no tronco encefálico e medula espinhal sacral (S2, S3 e S4) e os neurônios pós-ganglionares no interior e na parede de órgãos alvo, ocasionando efeitos mais delimitados e específicos. Os principais núcleos cranianos do parassimpático que contém fibras eferentes viscerais gerais são o núcleo de Edinger-Westphal, o complexo nuclear salivar e o núcleo motor dorsal do vago. O núcleo de Edinger-Westphal está localizado no mesencéfalo, o qual contém algumas das fibras que formam o nervo oculomotor, terceiro nervo craniano; e segundo neurônio localizado no gânglio ciliar, mediando a constrição pupilar e acomodação ciliar. O complexo nuclear salivar é composto pelo núcleo salivatório superior e inferior. O núcleo salivatório superior é composto por algumas fibras da raiz sensitiva e visceral do nervo facial, o nervo intermédio, que se divide por conter funções distintas: as fibras responsáveis pela inervação das glândulas submandibular e sublingual (que terminam no gânglio submandibular) e glândulas lacrimais (que terminam no gânglio pterigopalatino). O núcleo salivatório inferior é composto pelas fibras que tem seu neurônio pós-ganglionar no gânglio ótico, cujas fibras inervarão a parótida (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016). O núcleo motor dorsal do vago será discutido em seguida.

As funções do sistema simpático têm implicação sistêmica, e estão basicamente relacionadas a modificação do tônus vascular, atuando na manutenção da pressão arterial (PA), termoregulação e resposta metabólica e cardiovascular ao exercício e ao estresse. Existem evidências do acometimento pré e pós-ganglionar das fibras do SNS por agregados de alfa-sinucleína e denervação cardíaca em pacientes de diferentes estágios da DP (ORIMO *et al.*, 2007, 2008).

2.2.1. NERVO VAGO

O nervo vago é o nervo craniano mais longo e mais amplamente distribuído pelo corpo humano, responsável por 75% da atividade parassimpática (VINIK; ZIEGLER, 2007), inervando a cabeça, pescoço tórax e abdome. O centro cortical que regular a função do vago situa-se na parte inferior do giro pré-central; a inervação supranuclear é bilateral, mas basicamente cruzada.

É um nervo misto, essencialmente visceral, e compartilha muitas funções com o nervo glossofaríngeo (IX nervo) por sua origem comum no aspecto dorsolateral do bulbo, emergindo lado a lado no sulco entre a oliva e o pendúnculo cerebelar inferior.

Os núcleos centrais do nervo vago são o núcleo dorsal do vago, núcleo do tracto solitário, núcleo do tracto espinhal do trigêmeo, e núcleo ambíguo. *Figura 2.*

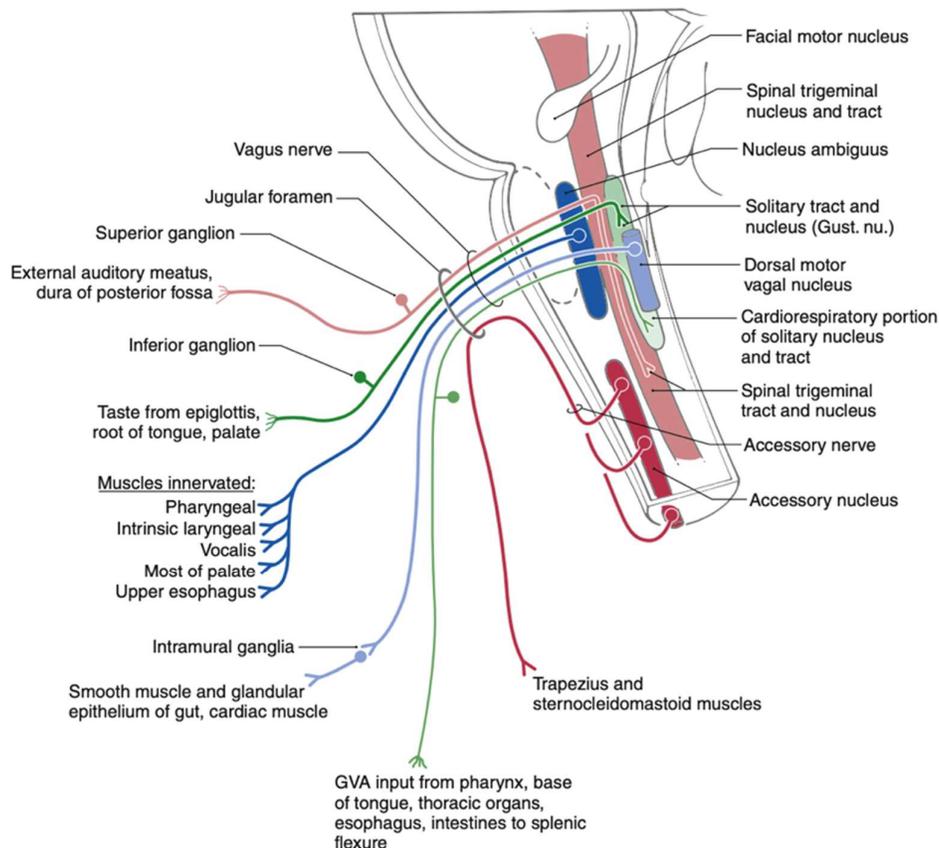


Figura 2. Núcleos Centrais e Distribuição Periférica das Fibras do Nervo Vago.

Adaptado de (HAINES; MIHAILOFF, 2018).

O núcleo dorsal do vago, contém fibras eferentes viscerais gerais que são fibras pré-ganglionares SNP e inervam a musculatura lisa involuntária dos brônquios, do coração, do esôfago, do estômago, dos intestinos delgados e grosso, até o terço distal do cólon transverso, e glândulas do trato digestivo. Ele recebe também fibras do hipotálamo e do IX nervo (integrando o reflexo do seio carotídeo).

As fibras nervosas do núcleo ambíguo são eferentes viscerais especiais, ligadas aos músculos esqueléticos originados dos arcos braquiais, que ajuda a mediar a

fonação e deglutição através da inervação da faringe e laringe pelos nervos laríngeo superior (NLS) e nervo laríngeo inferior ou recorrente (NLR).

O núcleo do tracto solitário recebe o maior componente do nervo vago, a sensibilidade visceral. Os prolongamentos do gânglio inferior do nervo vago emitem fibras aferentes gerais viscerais provenientes da faringe, vísceras torácicas e abdominais, carótida e corpos aórticos como; e fibras aferentes viscerais especiais da epiglote e papilas gustativas da base da língua, responsáveis pela gustação.

O núcleo espinal do trigêmeo recebe os corpos celulares originados do gânglio superior do vago cujas aferências gerais somáticas são responsáveis pela sensibilidade cutânea, através de impulsos exteroceptivos (relacionados à temperatura pressão e tato) e proprioceptivos para a orelha externa, meato acústico externo (ramo auricular do nervo vago) e membrana timpânica através do ramo auricular.

Todos os músculos intrínsecos da laringe recebem suprimento por meio do NLR, inclusive o nervo tireoaritenóideo (TA), exceto pelo músculo cricoaritenóideo (CT) (suprido pelo NLS). *Tabela 1.*

Tabela 1. Músculos Inervados pelo Nervo Vago

Ramos	Músculo Inervado	Ação do músculo	
Ramo Faríngeo	Músculo da úvula	Encurta e inclina a úvula para trás. Bloqueia as passagens nasais na deglutição.	
	Levantador do véu palatino	Eleva o palato mole e o puxa para trás. Bloqueia as passagens nasais na deglutição.	
	Palatofaríngeo	Puxa a faringe e a cartilagem tireóidea para cima e deprime o palato mole. Aproxima os arcos faringopalatinos e fecha o orifício faucial.	
	Salpingofaríngeo	Mistura-se ao palatofaríngeo. Eleva as partes superior e lateral da faringe.	
	Palatoglosso	Eleva a parte posterior da língua e estreita a fauce. Deprime o palato mole.	
Nervo Laríngeo Superior	Constritores da faringe (superior, medial e inferior)	Achata e contrai a faringe na deglutição, força o alimento para o esôfago no ato final da deglutição e afeta a fala por alterar a forma do ressonador faríngeo. Principais tensor das cordas vocais. Alonga as cordas aumentando a distância entre os processos vocais e o ângulo da tireoide.	
	Cricotireoideo		
	Nervo Laríngeo Recorrente	Cricoaritenóideo laterais	Principais adutores. Fecham a glote rodando as cartilagens aritenóides para dentro.
	Tireoaritenóideo (vocalis)	Puxam as aritenóides para diante para encurtar e relaxar as cordas vocais.	
	Aritenoideo	Não pareado. Aproxima as aritenóides e fecha a orla glótica.	

Adaptado de (CAMPBELL; BAROHN, 2019).

No interior do tórax, o nervo vago contribui para a formação do plexo cardíaco, juntamente com ramos do tronco simpático suas fibras parassimpáticas formam o plexo pulmonar. No interior do abdome, o nervo vago forma o plexo gástrico, plexo celíaco e plexo hepático, cuja discussão detalhada, foge do escopo desta revisão (KENNY; BORDONI, 2021; TEWFIK, 2017).

2.2.2. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A neuropatia autonômica (NA) é a disfunção das fibras eferentes simpático-vagais resultando em distúrbios na regulação neuro-humoral, podendo afetar o sistema gastrointestinal, geniturinário e cardiovascular. A doença acomete inicialmente o sistema neurovascular cutâneo e cardiovascular, afetando o sistema gastrointestinal e geniturinário nas fases mais tardias. A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) acarreta grande morbimortalidade, especialmente em alguns grupos populacionais, como nos pacientes diabéticos, por exemplo (MASER *et al.*, 2003; WHEELER; AHRONI; BOYKO, 2002). A *Tabela 2* descreve as manifestações clínicas nestes pacientes.

Tabela 2. Manifestações Clínicas da Neuropatia Autonômica Diabética.

Cardiovasculares	taquicardia ao repouso intolerância ao exercício hipotensão ortostática isquemia miocárdica silenciosa
Metabólicas	hipoglicemia inconsciente hipoglicemia associada a insuficiência autonômica
Sudomotoras	anidrose intolerância ao calor suor gustativo pele seca
Pupilares	prejuízo da função pupilomotora pupila de Argyll-Robertson
Gastrointestinais	dismotilidade esofágica gastroparesia constipação diarreia incontinência fecal
Geniturinárias	bexiga neurogênica disfunção erétil ejaculação retrograda disfunção sexual feminina

Adaptado de (VINIK; ZIEGLER, 2007).

A NA é uma condição geralmente subdiagnosticada, pelo fato de poder ser assintomática na fase inicial da doença e porque a avaliação clínica isolada parece não ser suficientemente acurada para o diagnóstico precoce (BOULTON *et al.*, 2005).

O estudo da fisiopatologia e da evolução da NAC proporcionaram o desenvolvimento de testes que avaliam a função do SNA através da *variabilidade da frequência cardíaca* (VFC) a beira do leito e que são capazes de estabelecer o diagnóstico precoce da NAC com uma ótima sensibilidade e especificidade (VINIK *et al.*, 2003).

A VFC reflete a interação do cérebro, do coração e do SNA de forma complexa, não-linear e dinâmica. A redução da VFC é o sinal mais precoce de NAC (ZIEGLER, 1994), e um preditor independente poderoso de prognóstico adverso em pacientes com doença cardíaca e na população em geral (NUNAN; SANDERCOCK; BRODIE, 2010), sendo fortemente relacionado ao aumento do risco de mortalidade, particularmente entre os idosos (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

A VFC pode ser avaliada por períodos longos (através do uso do holter de 24h, por exemplo) ou períodos curtos (2 a 5 minutos), com diferenças intrínsecas que devem ser observadas, uma vez que certos parâmetros de avaliação das flutuações mais lentas que ocorrem com o ritmo circadiano, por exemplo, exigem um maior tempo de avaliação.

A relevância clínica da variabilidade da VFC foi primeiro apreciada por Hon and Lee em 1965, e em 1981 Akselrod et al. introduziu a análise espectral das flutuações da FC para avaliar quantitativamente o controle cardiovascular (AKSELROD *et al.*, 1981; HON; LEE, 1963; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

A magnitude da VFC pode ser avaliada através de parâmetros de:

- *Domínio de Tempo*: quando se analisa o intervalo em milissegundos entre duas ondas R consecutivas (intervalos R-R), estando o paciente em repouso ou sendo submetidos a testes como manobra de Valsalva, por exemplo;

- *Domínio de Frequência*: quando os dados no domínio do tempo com séries de intervalos R-R são transformados em dados de domínio de frequência descrevendo as flutuações espontâneas e/ou induzidas da FC em funções sinusoidais de diferentes frequências e amplitudes através de algoritmos matemáticos como a transformação rápida de Fourier. A *Tabela 3* aponta os principais testes dos domínios de tempo e de frequência e seus os valores de referência segundo Nunan e colegas. Todavia, o resultado destes testes nas avaliações de curto prazo ainda carece de normatização, tendo em vista a grande heterogeneidade metodológica entre os estudos (NUNAN; SANDERCOCK; BRODIE, 2010).

As medidas do domínio de tempo durante a aplicação de testes provocativos

mais utilizados são os *testes dos reflexos cardiovasculares* descritos classicamente por Ewing (EWING *et al.*, 1973; EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1980):

- Teste da Manobra de Valsalva (Índice de Valsalva): o melhor método para monitorar a disfunção autonômica longitudinalmente (VINIK *et al.*, 2003; VINIK; ZIEGLER, 2007);
- Teste da Variação da FC durante a Respiração Profunda (Razão E/I): principal ferramenta da avaliação da função parassimpática (VINIK *et al.*, 2003);
- Teste da Resposta Imediata da FC ao Ortostatismo (Razão 30:15): avalia o reflexo barorreceptor que ativa a resposta simpática durante a passagem da posição horizontal para a vertical.
- Teste da Resposta da PA ao Ortostatismo (Teste da Hipotensão Ortostática): avaliação da função adrenérgica cardiovascular;
- Teste da Resposta da PA a Manobra do Aperto de Mão Sustentado (Handgrip): avaliação da função simpática.

Os valores de referência destes testes são mostrados nas *Tabelas 4 e 5*.

Tabela 3. Valores de Referência dos Domínios de Tempo e de Frequência dos Testes de Variabilidade da Frequência Cardíaca de Curto Prazo.

	Média (DP)	Mínimo - Máximo
Domínios de Tempo		
R-R médio (ms)	926 (90)	785 – 1,160
SDNN (ms)	50 (16)	32 – 93
RMSSD (ms)	42 (15)	19 – 75
Domínios de Frequência		
LF (ms ²)	519 (291)	193 – 1.009
HF (ms ²)	40 (10)	16 – 60
LF/HF	2.8 (2.6)	1.1 – 11.6

R-R: intervalo entre dois batimentos cardíacos; SDNN: desvio padrão dos intervalos R-R de batimentos sinusais normais; RRNN: raiz quadrada média de diferenças sucessivas entre os batimentos cardíacos; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; DP: desvio padrão. Reproduzido de (NUNAN; SANDERCOCK; BRODIE, 2010).

Os testes da VFC ao repouso e testes dos reflexos cardiovasculares apresentam forte correlação entre si e são úteis para o diagnóstico e prognóstico da NA. Além disso,

são testes indolores, não invasivos e reprodutíveis, que proporcionam o seguimento longitudinal da função simpática e parassimpática do indivíduo (FREEMAN, 1991; HOWORKA; PUMPRLA; SCHABMANN, 1998; ZIEGLER *et al.*, 1992).

O diagnóstico de NAC pode ser estabelecido com a presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: domínio de alta frequência (HF), domínio de baixa frequência (LF), Índice de Valsalva, razão 30:15, razão E/I ou presença de hipotensão ortostática, com uma especificidade de 100%. A presença de 2 destes critérios indica NAC incipiente, com uma especificidade de 98% (VINIK; ZIEGLER, 2007).

Tabela 4. Valores de Referência para o Índice de Valsalva de acordo com idade e gênero.

Idade, anos	Mulheres	Homens
10-29	1.46	1.59
30-39	1.50	1.52
40-49	1.51	1.44
50-59	1.47	1.36
60-69	1.39	1.29

Adaptado de P. Novak, 2011.

Tabela 5. Valores de Referência para o Teste de Respiração Profunda (razão E/I) e Teste da Variação da Frequência Cardíaca com o Ortostatismo (razão 30:15) de acordo com idade e gênero.

Idade, anos	Mulheres		Homens	
	razão E/I	razão 30:15	razão E/I	razão 30:15
45	1.099	1,095	1.107	1.096
50	1.096	1,095	1.104	1.094
55	1.094	1,092	1.101	1.092
60	1.091	1,090	1.098	1.091
65	1.089	1,090	1.095	1.089

Adaptado de Agelink et al., 2001.

Apesar de Ewing ter descrito a realização de 5 testes ambulatoriais que poderiam ser realizados num intervalo de 20 minutos, do ponto de vista prático, observa-se que o tempo dispendido é bem maior que esse. A realização destes testes necessita de um ambiente climatizado e tranquilo, os testes devem ser realizados preferencialmente em

jejum, evitando-se a ingestão prévia de medicamentos que interfiram com o ritmo cardíaco. Os betabloqueadores provocam uma resposta frustra no teste da manobra de Valsalva (FRISCH; ZIMETBAUM, 2021; VINIK *et al.*, 2003), e parecem aumentar a VFC, sem alterar os valores absolutos dos domínios HF e LH (HAYANO; YUDA, 2019; TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Considerando que a execução dos testes dos reflexos cardiovasculares pode ser difícil em virtude do tempo dispendido, da necessidade de colaboração e entendimento do paciente, e da necessidade de alguns equipamentos que podem não estar disponíveis em locais de atendimento mais simples, Stranieri *et al.* determinou a acurácia de usar somente um dos testes recomendados por Ewing para classificação da NAC e a acurácia adicional obtida adicionando-se os testes remanescentes da bateria recomendados por este autor (STRANIERI *et al.*, 2013), e obteve que a sequência ótima para os testes de Ewing para duas classes de NAC, conforme ilustrado na *Figura 3*.

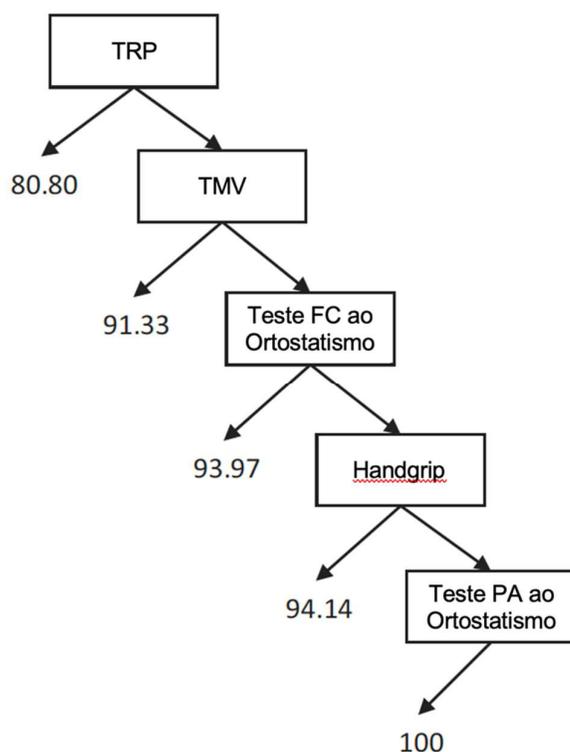


Figura 3. Sequência ótima dos Testes de Ewing para duas classes de Neuropatia Autonômica. A realização do TRP e do TMV corresponde a uma acurácia preditiva de 80.8% com relação ao diagnóstico de NAC baseado na bateria de avaliação autonômica proposta por Ewing. Optando-se pela realização também do teste da resposta da PA ao ortostatismo, a acurácia sobe para 91.33% e assim por diante. Adaptada de (STRANIERI *et al.*, 2013).

2.3. DOENÇA DE PARKINSON

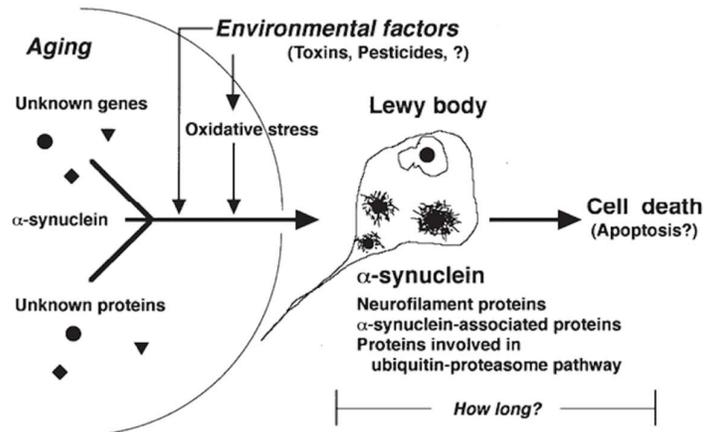


Figura 4. Mecanismos Prováveis da Morte Celular na doença de Parkinson.

A idade, fatores ambientais (toxinas ou pesticidas) que levam ao estresse oxidativo, proteínas desconhecidas e fatores genéticos estariam associados ao acúmulo de alfa-sinucleína que em um período de tempo desconhecido levariam à morte celular. Reproduzido de (TAKAHASHI; WAKABAYASHI, 2001).

O diagnóstico definitivo da doença somente é estabelecido através da demonstração dos agregados de alfa-sinucleína no exame *post mortem* dos pacientes (RIZZO *et al.*, 2016), uma vez que estas inclusões anormais são consideradas os marcadores patológicos fundamentais ligados a disfunção neuronal e a progressão da DP (JENSEN; GAI, 2001; TAKAHASHI; WAKABAYASHI, 2001; WALKER; LEVINE, 2000).

Todavia, a presença dos corpos de Lewy em estruturas fora do sistema nervoso central (SNC) como no SNA e a constatação da presença inequívoca de uma importante sintomatologia na fase pré-motora da DP suportam a hipótese de mecanismos patogênicos não-dopaminérgicos também estariam implicados na fisiopatologia da doença.

A modulação dos movimentos corporais envolve um complexo relacionamento glutamatérgico e gabaérgico entre os núcleos da base. O mecanismo patológico dos distúrbios motores da DP fundamenta-se na redução da atividade dopaminérgica no corpo estriado, particularmente no putamen, levando à desinibição do núcleo subtalâmico e do globo pálido interno, com conseqüente inibição excessiva do tronco cerebral e dos neurônios talamocorticais, levando à ocorrência dos sintomas

extrapiramidais (OLANOW; STERN; SETHI, 2009). Todavia, os sintomas típicos da DP se manifestam somente após o comprometimento de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos da SNc, e quando resta somente cerca de 20% do aporte dopaminérgico do núcleo estriado (SCHAPIRA; OBESO, 2006).

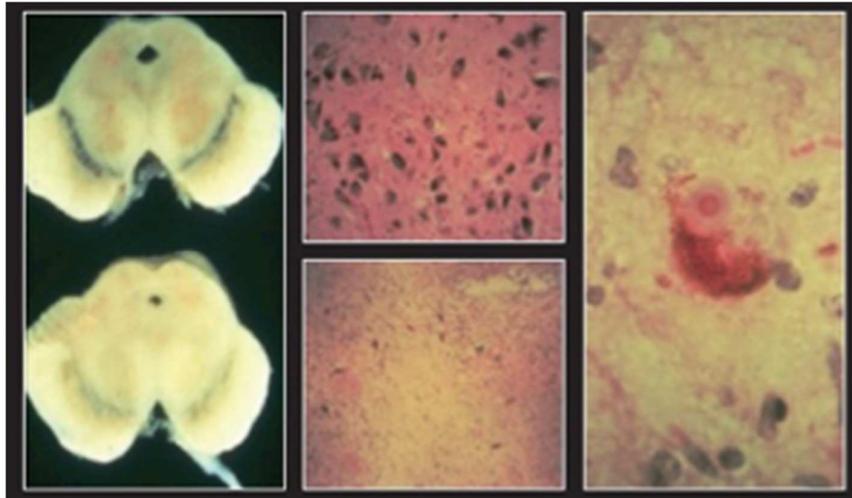


Figura 5. Patologia Clássica da doença de Parkinson.

A figura da esquerda mostra a redução marcada de neuromelanina na substância nigra pars compacta (SNc) em um paciente com DP (inferior) comparada com um indivíduo normal (superior). A figura do meio ilustra a redução marcada dos neurônios dopaminérgicos na SNc. A figura da direita exibe um neurônio dopaminérgico sobrevivente corado com hematoxilina e eosina, contendo em destaque um corpo de Lewy com um centro denso (material proteináceo) rodeado por um halo mais claro (composto de alfa-sinucleína e neurofilamentos). Adaptado de (OLANOW; STERN; SETHI, 2009)

Os estudos anatomopatológicos de Braak *et al.* foram um marco no entendimento da fisiopatologia da DP esporádica, pois levantaram a hipótese de que a neurodegeneração não ocorre randomicamente, mas segue um processo evolutivo, ascendente e previsível. Em 2003, seu grupo propôs a ocorrência de estágios de evolução da doença em que a deposição de alfa-sinucleína se inicia no bulbo encefálico, acometendo posteriormente o mesencéfalo e posteriormente as áreas corticais menos vulneráveis. *Figura 6.* No estágio 1, a doença parece estar restrita ao bulbo. Acometendo as células do núcleo motor dorsal dos nervos cranianos IX e X e/ou a zona reticular intermediária. No estágio 2, tanto o bulbo quanto o tegmento pontino se mostram acometidos, com lesões das estruturas já descritas no estágio 1, mais núcleos da rafe, núcleo reticular e complexo coeruleus-subcoeruleus. No estágio 3, ocorre o acometimento do mesencéfalo, integrando as lesões do estágio 2 com o acometimento

da SNc. No estágio 4, o prosencéfalo basal e o mesocórtex se tornam acometidos. Somente no estágio 5 as lesões do neocórtex se tornam evidentes, atingindo as áreas de associação sensorial de alta ordem do neocórtex e neocórtex pré-frontal. Por fim, no estágio 6, todo o acometimento do estágio 5 se soma a lesões nas áreas pré-motoras (BRAAK, Heiko *et al.*, 2003; DEL TREDICI *et al.*, 2002). Com relação ao acometimento do nervo vago, o núcleo dorsal bulbar, parece ser o mais acometido até mesmo nas fases mais iniciais da doença. O núcleo do trato solitário é menos acometido e o núcleo ambíguo, responsável pela inervação motora da faringe e laringe, se manteria intacto.

Em 2007, o assunto se tornou ainda mais interessante quando o mesmo grupo propôs a 'dual-hit hypothesis', sugerindo que um agente patogênico, provavelmente viral, desencadeassem o processo degenerativo que atinge o SNC. Segundo a teoria, as portas de entrada seriam via epitélio nasal, com progressão anterógrada para o lobo temporal, ou via gástrica, após a deglutição de secreções nasais. Nesta última, o patógeno chegaria aos neurônios motores parassimpáticos pré-ganglionares do nervo vago após acometer o plexo de Meissner, sustentando a teoria do transporte retrógrado da neurodegeneração até a SNc (HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2007).

Apesar da teoria de Braak e colegas parecer esclarecer o motivo das manifestações pré-motoras e, portanto, pré-diagnósticas da DP, como disfunção olfativa, distúrbios vagais e distúrbios do sono; e explicar a presença de alfa-sinucleína nos órgãos periféricos de pacientes com DP como plexo gastrointestinal, coração, glândulas salivares, e pele constatado por outros estudos anatomopatológicos, muitos questionamentos são pertinentes. A disfunção celular e neurodegeneração significativa parecem preceder o acúmulo de corpos de lewy na SNc (MILBER *et al.*, 2012). A relativa falta de casos de autópsia com acúmulo patológico isolado de alfa-sinucleína periférica na ausência de envolvimento do SNC (BORGHAMMER, 2018). A falta do padrão de progressão caudo-rostral da patologia de alfa-sinucleína em mais de 40% dos pacientes, a presença de sintomas parkinsonianos leves presentes nos estágios iniciais da doença, a ausência de comprometimento bulbar nos estágios finais, quando já havia presença de alfa-sinucleína no mesencéfalo e córtex (KALAITZAKIS *et al.*, 2008), a falta de relação entre os estágios de Braak e a gravidade clínica da DP (BURKE; DAUER; VONSATTEL, 2008; JELLINGER, 2009).

A demonstração imunopatológica da degeneração ascendente observada por Braak é consistente com a observação de que mecanismos compensatórios impedem a manifestação clínica da doença até que um limiar de degeneração dopaminérgica seja atingido, bem como com a constatação clínica de que os sintomas não-motores da DP precedem os sintomas motores e ocorrem, em proporções diversas, em todas as fases da doença (BRAAK, Heiko *et al.*, 2003; HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2010; MU *et*

al., 2013b). Assim sendo, a testagem da função autonômica pode ser usada como um biomarcador preditivo para o desenvolvimento da DP (PALMA; KAUFMANN, 2014).

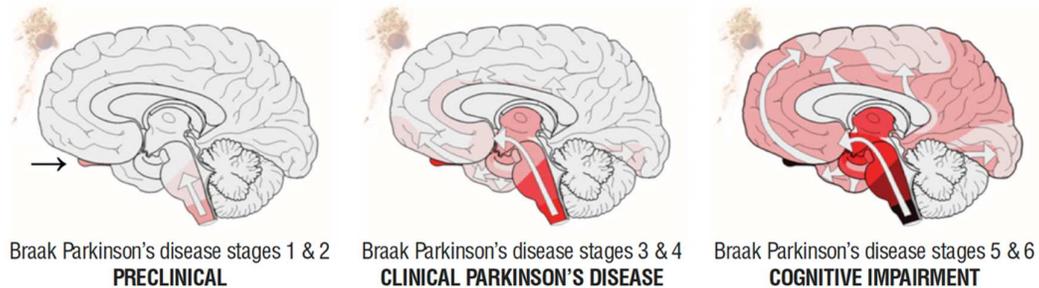


Figura 6. Estágios de Braak conforme a patologia da alfa-sinucleína associadas com a evolução da doença de Parkinson.

À esquerda, a fase em que os sintomas motores da doença estão ausentes, correspondente ao estágio 1 e 2 de Braak; no meio, a fase sintomática da doença de Parkinson, correspondente aos estágios 3 e 4 de Braak; e à direita, a fase do acometimento cortical da doença, correspondente aos estágios 5 e 6 de Braak. Reproduzido de (OLANOW; STERN; SETHI, 2009).

2.3.1. ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NA DOENÇA DE PARKINSON

O envolvimento autômico, apesar de não ser tão pronunciado quanto em outras doenças neurodegenerativas como na atrofia de múltiplos sistemas, é clinicamente significativo desde os estágios mais precoces da DP.

A disautonomia, ou seja, a presença de transtornos do SNA, também está presente na fase pré-motora, e, portanto, pré-diagnóstica, da DP. A testagem da função autonômica pode ser usada como um biomarcador preditivo para o desenvolvimento da DP (PALMA; KAUFMANN, 2014). Logo, o entendimento destas alterações tem grande importância no reconhecimento de critérios pré-clínicos que sejam fatores de risco para o desenvolvimento da doença, tais como hoje reconhecemos o a doença distúrbio comportamental do sono com movimento rápido dos olhos (REM) e a hiposmia como condições de risco aumentado para o desenvolvimento da DP. Acredita-se que os distúrbios do SNA estejam relacionados tanto com a fisiopatologia da doença, quanto podem ser induzidos pela terapêutica dopaminérgica (GOLDSTEIN, 2014) e estão resumidos na *Tabela 6*.

O acometimento dos nervos simpáticos e parassimpáticos pelas inclusões citoplasmáticas de alfa-sinucleína na DP e na doença dos corpúsculos de Lewy incidental é um achado quase que universal nos estudos anatomopatológicos (BRAAK

et al., 2002; BRAAK, H *et al.*, 2003; DEL TREDICI *et al.*, 2002; KINGSBURY *et al.*, 2010; PARKKINEN *et al.*, 2013).

Os sintomas gastrointestinais costumam ser a disfunção autonômica mais prevalente na DP. A constipação intestinal é a manifestação mais proeminente do trato gastrointestinal inferior, atingindo 40% dos indivíduos, estando presente geralmente anos antes do desenvolvimento dos sintomas motores. Dezessete por cento dos indivíduos apresentam incontinência fecal (HELY *et al.*, 2008). A disfunção sintomática da deglutição ocorre em até 50% dos pacientes, mas alterações objetivas no exame videofluoroscopia são encontrados em até 90% dos indivíduos (CERSOSIMO; BENARROCH, 2008). A salivação excessiva também costuma acometer os pacientes mesmo em fases precoces da doença, com uma prevalência média de 56% entre os indivíduos (KALF *et al.*, 2009).

Os sintomas urinários mais frequentes nos pacientes com DP são noctúria, urgência e aumento da frequência urinária e estão presentes em até 71% dos pacientes. A disfunção erétil e dificuldade de ejaculação acometem 60% pacientes, sendo os sintomas femininos correspondentes relatados como redução significativa da libido (PAPATSORIS *et al.*, 2006).

O comprometimento autonômico cardiovascular também é um dos mais frequentes e de maior morbidade na DP. A hipotensão ortostática ocorre em até 50% dos pacientes, geralmente assintomática, acometendo principalmente os indivíduos idosos e em uma fase mais avançada da doença.

2.4. ELETROMIOGRAFIA

A eletroneuromiografia (EMG) é considerada a extensão do exame físico neurológico (JUAN KIMURA, 2015). Trata-se de um exame funcional que permite o estudo, em tempo real, da unidade motora desde o corno anterior da medula até os músculos. O eletromiógrafo é o equipamento capaz de detectar e amplificar os sinais biológicos gerados pela estimulação ativa (aplicação de estímulos elétricos ou inserção do eletrodo de agulha, por exemplo) ou passiva (contração muscular ativa por exemplo) convertendo esse sinal analógico em digital para que corra a transmissão e o processamento do sinal mioelétrico. O estudo eletrodiagnóstico é composto pelos estudos de condução nervosa e pela EMG de agulha.

A EMG de agulha consiste na inserção percutânea de eletrodos de agulha no tecido muscular de interesse e registro da atividade elétrica obtida ao repouso e com a movimentação da agulha com e sem a contração voluntária do paciente. Ela permite a

investigação funcional da unidade motora e seus constituintes, ou seja, do neurônio motor, axônio, junções neuromusculares e fibras musculares (DAUBE; RUBIN, 2009; DUMITRU; AMATO; ZWARTS, 2001).

Tabela 6. Características não motoras e não dopaminérgicas da doença de Parkinson.

Sintomas Neuropsiquiátricos	Prejuízo cognitivo, demência Apatia, ansiedade, ataque de pânico Anedonia, depressão Delirium Alucinações, ilusões, delusões Desordem de descontrolado de impulsos Distúrbios comportamental do sono REM
Desordens do Sono	Sonolência diurna excessiva Sonhos vívidos Insônia Síndrome das pernas inquietas Movimentos periódicos dos membros durante o sono
Sintomas Autonômicos	Hipotensão ortostática Distúrbios urinários: noctúria, urgência e poliúria Disfunção sexual Sudorese excessiva Seborréia Olhos secos (xerostomia) Salivação excessiva
Sintomas Gastrointestinais	Perda do paladar Disfagia Constipação Incontinência fecal
Sintomas Sensoriais	Dor Distúrbios olfativos Déficit de discriminação visual
Mistos	Fadiga Diplopia Visão borrada Perda de Peso Ganho de peso (geralmente relacionada a medicações)
Distúrbios da Marcha, Congelamento (freezing) e Instabilidade Postural	

Adaptada de (OLANOW; STERN; SETHI, 2009).

A EMG de agulha é capaz de confirmar o diagnóstico clinicamente suspeito, excluir outras doenças potencialmente similares, identificar uma doença subclínica ou não-reconhecida; localizar a anormalidade ou a lesão em uma região específica do sistema nervoso periférico; definir a severidade da doença; definir o mecanismo fisiopatológico da doença; e definir a evolução, estágio e prognóstico da doença.

O registro neurofisiológico da EMG fornece dados que podem ser objetivamente analisados, aumentando a acurácia diagnóstica, uma vez que permite a comparação com valores de referência. Além da expertise do profissional que realiza o exame, outro

aspecto importante na distinção diagnóstica das desordens neuromusculares é o estabelecimento de padrões normativos que possam servir de comparação e reflitam a normalidade, considerando, contudo, as técnicas de avaliação e as variáveis demográficas (como peso, altura, idade).

A principal parte do estudo eletrodiagnóstico de agulha é a avaliação dos potenciais de ação da unidade motora (PAUM) durante a atividade voluntária, solicitando-se ao indivíduo a ativação gradual da musculatura que está sendo examinada para avaliação individual dos potenciais e o padrão de recrutamento com a ativação progressiva das fibras musculares em conjunto.

Os PAUM correspondem soma temporal e espacial da atividade elétrica gerada pela despolarização de uma fibra muscular individual pertencente a uma única unidade motora registrados pelo eletrodo de agulha. Cada potencial isoladamente é caracterizado em parâmetros, como a morfologia, amplitude e duração, por exemplo e que estão mostrados na *Figura 7*.

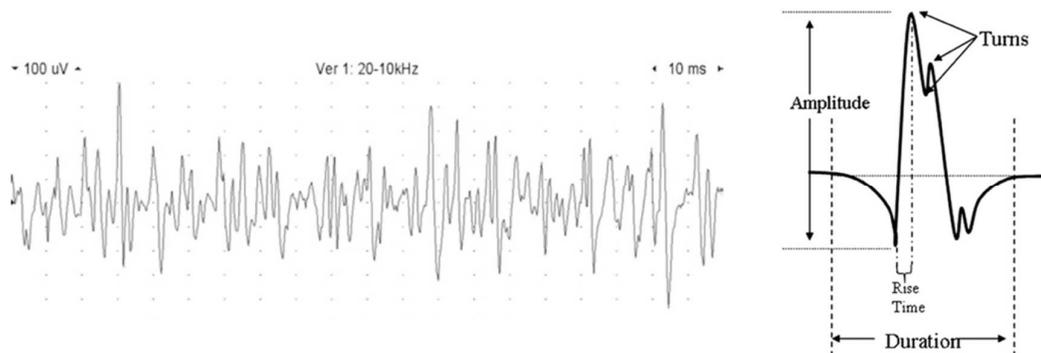


Figura 7. Eletro-neuromiografia de Agulha.

A direita, um exemplo de sinal eletromiográfico obtido após a ativação leve do músculo tireoaritenóideo. A esquerda, a representação de um único potencial da unidade motora e de os parâmetros que podem ser mensurados. Reproduzido de (DAUBE; RUBIN, 2009; SITTEL; GUNTINAS-LICHIUS, 2017).

A amplitude da unidade motora reflete o número e a força das fibras musculares inervadas por uma terminação nervosa, enquanto a duração depende da velocidade da transmissão do impulso elétrico (VOLK *et al.*, 2012). Os valores da normalidade variam com a idade e altura do indivíduo, e dependem do tipo de eletrodo de agulha utilizado (DAUBE; RUBIN, 2009; VOLK *et al.*, 2012)., dessa forma a normatização dos valores de cada músculo de acordo com cada uma destas variáveis é fundamental na comparação objetiva com os achados potencialmente anormais na EMG de agulha. A

Figura 8 ilustra os tipos de eletrodo comumente mais utilizados e suas respectivas áreas musculares de registro.

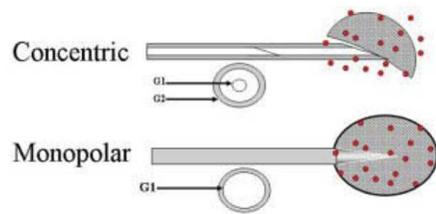


Figura 8. Eletrodos de Agulha Concêntrica e Monopolar e suas Respectivas Áreas de Registro.
Reproduzido de (STÅLBERG *et al.*, 2019)

Os principais padrões eletromiográficos normais e patológicos exibidos pelo conjunto dos PAUM estão representados na Figura 9. Resumidamente, o traçado eletromiográfico de padrão neurogênico apresenta PAUM com amplitude e duração aumentadas e recrutamento reduzido comparativamente ao traçado normal. O traçado miopático, por sua vez, apresenta PAUM polifásicos com duração e amplitudes reduzidas e frequência de recrutamento aumentado (BLITZER; BRIN; RAMIG, 2009).

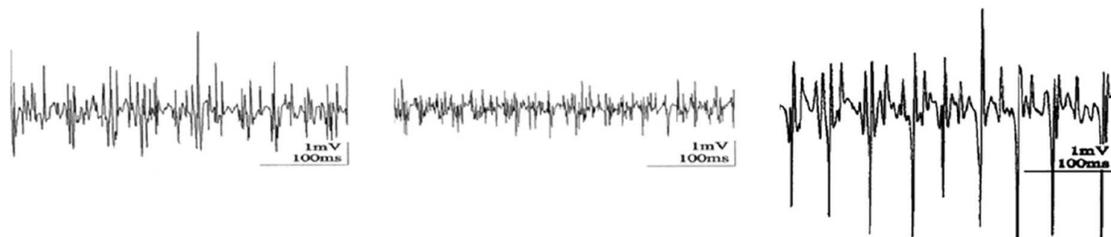


Figura 9. Exemplos Comparativos de Traçados Eletromiográficos do Músculo Tibial Anterior.
À esquerda, o traçado eletromiográfico normal; no meio, o padrão miopático; e à direita, o padrão neurogênico.
Reproduzido de (STÅLBERG *et al.*, 2019).

Apesar da existência de parâmetros objetivos, a EMG de agulha tradicionalmente se baseia na avaliação visual dos potenciais e a definição subjetiva do traçado baseado na experiência individual do neurofisiologista, o que a torna o exame muito dependente do examinador.

A introdução do conceito de ENMG quantitativa por Buchthal e colegas nos início dos anos 50, permitiu maior objetividade, reprodutibilidade e refinamento diagnóstico, uma vez que se baseia na aquisição de potenciais representativos de um determinado

musculo de interesse e sua comparação com parâmetros previamente estabelecidos na literatura (BUCHTHAL, 1957). A técnica da seleção manual dos PAUM consiste na obtenção de pelo menos 20 potenciais reprodutíveis de cada músculo. A reprodutibilidade é considerada com o aparecimento do mesmo potencial pelo menos três vezes na área muscular em estudo, sendo bastante provável que a sobreposição casual de PAUM diferentes resulte em formas de onda idênticas que são repetidas dentro da época de análise. Esta técnica tem a vantagem de se poder adquirir a gravação das amostras, para posterior análise e seleção dos potenciais. Todavia, é extremamente trabalhosa na seleção dos potenciais, exigindo aquisição de diversos traçados de diferentes áreas do mesmo músculo, com níveis mínimos a moderados de contração, e propensa a vieses de seleção, especialmente na determinação da duração do PAUM (DUMITRU; AMATO; ZWARTS, 2001).

Após a introdução informatização da EMG, numerosos sistemas automatizados de decomposição quantitativa ou semiquantitativa dos PAUM surgiram apresentando modelos algorítmicos capazes de selecionar corretamente os potenciais mesmo durante período de contração muscular mais intensa, com a presença de potenciais sobrepostos. Todavia, esses métodos automáticos podem não ser suficientemente acurados quando existe o sinal contém muito ruído, interferência ou artefatos, condições ordinárias na prática eletromiográfica.

A EMG quantitativa é confiável e frequentemente necessária em casos questionáveis para aumentar a certeza de um diagnóstico. Medidas objetivas podem ser uma necessidade no reconhecimento de doenças leves, como um processo neurogênico precoce ou miopatias leves (DAUBE; RUBIN, 2009; STÅLBERG *et al.*, 2019).

2.4.1. ELETRONEUROMIOGRAFIA LARÍNGEA

A laringe humana exerce suas funções em conjunto com os músculos respiratórios, sendo responsável pela produção da voz, respiração, deglutição e proteção das vias aéreas. A musculatura da laringe é dividida em grupos extrínsecos e intrínsecos. Os músculos intrínsecos da laringe são bilaterais e têm sua origem e inserção na própria laringe, atuando na movimentação das pregas vocais. O músculo TA é innervado pelo NLR, ramo do nervo vago. Origina-se na face interna do ângulo da cartilagem tireóidea até a face ântero-lateral da cartilagem aritenóidea ipsilateral, tendo como função o relaxamento e adução das cordas vocais. *Figura 10.* O músculo CT é innervado pelo NLS, ramo do nervo vago. Origina-se na face ântero-lateral do arco da

cartilagem cricóideia externamente e se insere na face ífero-posterior da cartilagem tireóideia internamente. Sua contração abaixa a cartilagem tireóideia anteriormente, afastando as cartilagens aritenóideas da tireóideia, tensionando as cordas vocais. *Figura 11.*

A EMGL foi descrita pela primeira vez em 1944 por Weddell, apenas um ano após a primeira máquina de EMG ter sido desenvolvida para uso clínico, porém, somente obteve maior importância a partir do aumento da produção científica a partir do fim dos anos 50 (MEYER TK; HILLEL AD; BLITZER A, 2009; SATALOFF *et al.*, 2003; WEDDELL; FEINSTEIN; PATTLE, 1944).

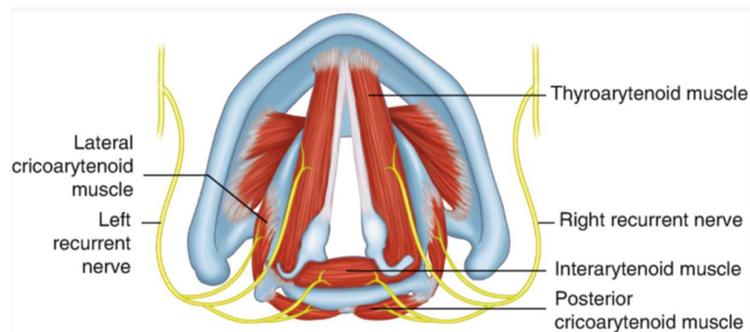


Figura 10. Músculos Intrínsecos da Laringe Inervados pelo Nervo Laríngeo Recorrente.
Reproduzido de (ALLEN; MILES, 2020).

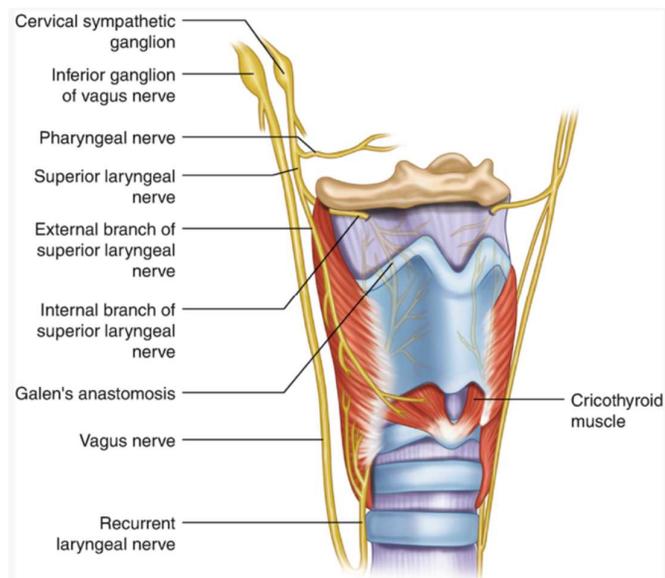


Figura 11. Inervação Sensitiva e Motora do Nervo Laríngeo Superior.
Reproduzido de (ALLEN; MILES, 2020).

O entendimento anatômico e funcional das patologias laríngeas proporcionou o aumento da abrangência clínica do uso da EMGL, inicialmente utilizada mais comumente para o diagnóstico, prognóstico e tratamento das desordens vocais.

A primeira revisão sistemática da Associação Americana de Medicina Eletrodiagnóstica sobre a utilidade da EMGL nos distúrbios do movimento evidenciou que somente havia fraca evidência (recomendação nível C) que justificava o seu uso como guia para administração de toxina botulínica para o tratamento de distonia adutora espasmótica (SATALOFF *et al.*, 2003).

A metanálise de Rickert em 2012 avaliou 503 pacientes para determinar a utilidade da EMG na definição prognóstica da paralisia das cordas vocais e evidenciou que esta técnica apesar de não poder prever a recuperação, é uma ferramenta importante na determinação do prognóstico ruim das lesões axonais mais graves (valor preditivo positivo de 90.9%), possibilitando a intervenção cirúrgica precoce (RICKERT *et al.*, 2012).

Em 2016, uma nova metanálise estabeleceu que o período de tempo mais adequado para a realização da EMGL com vistas a determinação do prognóstico da paralisia das cordas vocais após a lesão do NLR seria idealmente realizado entre 4 semanas a 6 meses da injúria inicial (MUNIN *et al.*, 2016).

O guideline da Academia Americana de Otorrinolaringologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço abordou a importância da EMGL na avaliação do sistema nervoso periférico, sendo uma potencial contribuidora para o esclarecimento das patologias neurolaringológicas. Também indicou a necessidade da padronização da realização e interpretação da EMGL na tentativa de reduzir a variabilidade dos resultados dos estudos, possibilitando o estabelecimento de consensos. Sugeriu, por exemplo, a padronização dos eletrodos de agulha conforme a proposta de uso: a agulha concêntrica como a indicada para a avaliação quantitativa dos PAUM da musculatura laríngea; a agulha monopolar como a mais indicada para a aplicação de toxina botulínica guiada pelo exame, e os eletrodos bipolares na utilização para registro de diferentes musculaturas concomitantemente e na realização de tarefas repetitivas. (BLITZER *et al.*, 2009)

O guideline da Sociedade Laringológica Européia publicado em 2012, revisou a literatura do Medline presente até aquele momento, contribuiu para o entendimento dos aspectos anatômicos, funcionais da musculatura laríngea e revisou as técnicas de acesso percutâneo e transoral dos eletrodos de agulha, descrevendo com ainda mais

detalhes as particularidades do exame de ENMG destes músculos, igualmente com o objetivo de sugerir uma padronização da realização e interpretação dos achados eletromiográficos, para esclarecimento da evidência da aplicabilidade clínica futura do procedimento (VOLK *et al.*, 2012).

Atualmente a EMGL é utilizada para: estimar o grau e prognóstico de paralisia das cordas vocais; diferenciar causas neurogênicas e mecânicas de imobilidade da corda vocal; contribuir para o diagnóstico neurológico de patologias como esclerose lateral amiotrófica, miastenia gravis, miopatia primária e disfonia espasmótica; determinar o local da lesão neurológica (NLS, NLR ou lesão alta do nervo vago); avaliação de sincinesia laríngea ou reinervação disfuncional; monitorização intraoperatória nas cirurgias de tireóide e paratireóide, por exemplo; aplicação terapêutica de toxina botulínica; e para treinamento de biofeedback na fala e patologias da deglutição (MEYER TK; HILLEL AD; BLITZER A, 2009). É uma técnica que exige conhecimento minucioso da anatomia laríngea, sendo de fácil realização, boa tolerabilidade e que oferece riscos mínimos para o paciente (BLITZER; BRIN; RAMIG, 2009; CRESPO *et al.*, 2015; HEMAN-ACKAH; BARR, 2006; KIMAID *et al.*, 2015).

Assim como todo o estudo eletrodiagnóstico, a utilidade da EMGL depende da suspeita diagnóstica, seleção dos músculos a serem estudados e a escolha da técnica após cuidadosa anamnese e exame físico (BLITZER *et al.*, 2009; HEMAN-ACKAH; BARR, 2006). Existem várias técnicas de abordagem da musculatura intrínseca adutora da laringe através do estudo da EMG, que foram recentemente descritas (CRESPO *et al.*, 2015; KIMAID *et al.*, 2015; VOLK; GUNTINAS-LICHIUS, 2018). As Figuras 13 e 14 representam as abordagens mais comuns.

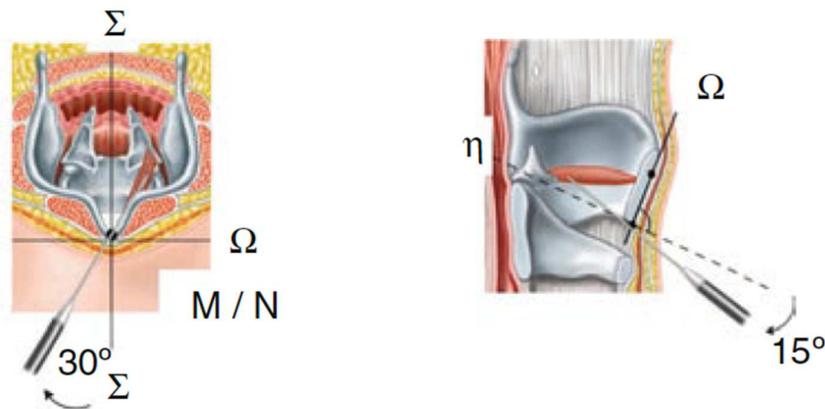


Figura 12. Abordagem Eletromiográfica do Músculo Tireoaritenóideo através da Membrana Cricóidea.

Σ: plano sagital médio; Ω: plano perpendicular ao Σ, contendo M e N; η: plano situado em ângulo reto com Ω. Adaptado de (VOLK; GUNTINAS-LICHIUS, 2018).

Apesar da musculatura da laringea tenha os mesmos princípios básicos de avaliação, muitas peculiaridades são importantes ressaltar. Não podemos ativar cada músculo laríngeo isoladamente como outras musculaturas voluntárias. Vários músculos são ativados em conjunto, sendo possível a diferenciação da musculatura em estudo através de manobras específicas de fonação, deglutição e respiração, e conhecimento específico da anatomia local.

Os músculos intrínsecos da laringe costumam exibir uma atividade tônica constante em função do ciclo respiratório, atividade que se assemelha ao esfíncter anal externo, nunca estando verdadeiramente em repouso. (BUCHTHAL, 1959; VOLK *et al.*, 2012). A ausência de atividade ao repouso é considerada patológica e a atividade insercional e a atividade de repouso possam ser de difícil avaliação e diferenciação da atividade tônica ordinária. Dessa forma, a identificação da atividade espontânea patológica pode ser difícil no início das lesões do sistema nervoso periférico e dependente da experiência do profissional que realiza o exame. Uma das formas do correto posicionamento do eletrodo de agulha é a observação da variação da atividade tônica com a respiração mais profunda, inclusive.

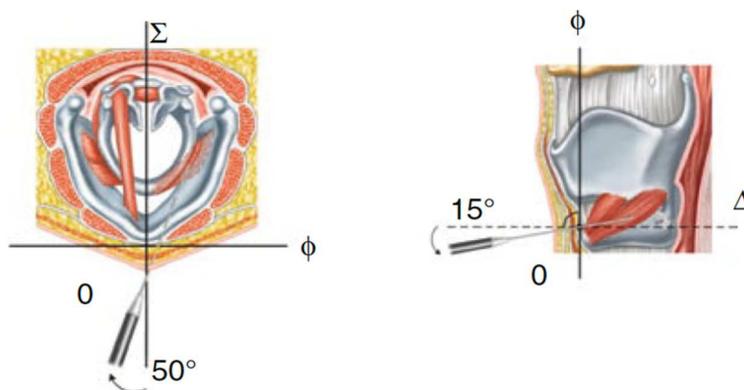


Figura 13. Abordagem Eletromiográfica do Músculo Cricotireoideo.
Σ: plano sagital médio; Φ: plano situado em ângulo reto com Σ; O: centro do arco anterior da cartilagem cricóide; Δ: plano perpendicular a Φ. Adaptado de (VOLK; GUNTINAS-LICHIUS, 2018).

Outro aspecto importante é que avaliação preferencial de cada PAUM deve ser realizada com a mínima ativação da musculatura, aumentando o recrutamento das unidades motoras de forma consecutiva, evitando potenciais sobrepostos, por exemplo. Contudo, a ativação gradual da musculatura laríngea, bem como a manutenção da

contração sustentada podem ser difíceis tanto pelo desconforto gerado pelo eletrodo inserido na musculatura que está sendo ativada, quanto pelos processos fisiológicos naturais de cheirar e deglutir.

Além disso, a musculatura da laringe humana é pequena, contendo cerca de 5 a 10 fibras musculares por unidade motora e essa diferença é particularmente importante considerando que a maioria dos parâmetros que utilizamos para avaliação dos PAUM são diretamente influenciadas por esta característica. Grandes músculos esqueléticos como o gastrocnêmico medial, por exemplo, possuem cerca de 1700 fibras por unidade motora, apresentando valores normativos de amplitude e duração do potencial significativamente maior que a musculatura intrínseca da laringe (BLITZER; BRIN; RAMIG, 2009; HEMAN-ACKAH *et al.*, 2007). Uma vez que a correta avaliação dos MUAP exige proximidade do eletrodo com o ventre muscular e o registro de áreas diferentes da musculatura, pode haver dificuldades na mudança do posicionamento do eletrodo em função do pequeno tamanho dos músculos.

O estabelecimento dos parâmetros eletromiográficos dos músculos intrínsecos da laringe iniciou no final da década de 50. Faaborg-Andersen e Buchthal em 1957 descreveram as características dos potenciais da unidade motora dos músculos TA, CT utilizando eletrodos de agulha concêntrica com área de registro de 0.03 mm² através do acesso por laringoscopia indireta. O músculo TA apresentava duração média de 3.5 ms e o músculo CT duração média de 5.3 ms e a amplitude de ambos variou de 224 a 358 µV (FAABORG-ANDERSEN; BUCHTHAL, 1956).

Rodriguez em 1990 avaliou 7 pacientes utilizando eletrodos de agulha monopolares e encontrou uma duração média de 3,5 para o músculo TA e de 4.4 ms para o músculo CT, com amplitudes médias de 426 e 500 µV, respectivamente (RODRIGUEZ; MYERS; FORD, 1990).

Lovelace em 1992 avaliou os PAUM de 6 pacientes normais com eletrodos de agulha monopolares escreveu valores semelhantes para o músculo TA, e CT de 3 a 6 ms de duração e 75 a 400 µV de amplitude (LOVELACE; BLITZER; SZMIDT-SALKOWSKA, 1985).

Koivu em 2002 realizou a EMGL utilizando eletrodos de agulha concêntrica não convencional (área de registro de 0.021mm²) em 40 pacientes hígidos e encontrou uma média de 4,5 ms de duração para o músculo TA, e de 4,6 ms de duração para o músculo CT, com amplitudes médias de 349 e 282 µV, respectivamente (KOIVU, 2002).

O primeiro estudo brasileiro descrevendo as características dos PAUMs da musculatura intrínseca da laringea foi realizado por Kimaid *et al.* em 2004. Ele examinou 14 indivíduos hígidos de 18 a 55 anos de idade com eletrodos de agulha concêntrica com área de registro de 0.07 mm² e descreveu potenciais com duração média de 3.8

ms para o músculo TA e de 4,9 ms para o musculo CT, e amplitudes medias de 413 a 585 μ V, respectivamente. Este autor também foi o primeiro a estabelecer os parâmetros do musculo cricoaritenideo posterior (KIMMID PA *et al.*, 2004).

Os músculos comumente estudados na EMGL e seus valores normativos estão representados na *Tabela 7*.

A EMGL pode ser considerada técnica segura com mínima incidência de eventos adversos quando realizado por profissionais capacitados (HEMAN-ACKAH *et al.*, 2007; KIMMID *et al.*, 2015; KOIVU, 2002; LU *et al.*, 2017; MEYER TK; HILLEL AD; BLITZER A, 2009; O'CONNELL FERSTER; HU, 2018; SITTEL; GUNTINAS-LICHIUS, 2017).

Tabela 7. Eletro-neuromiografia Laríngea – comparação dos parâmetros dos Potenciais de Ação da Unidade Motora

Autores (ano)	n	TA Dur média ms DP	TA Ampl µV DP	CT Dur média ms DP	CT Ampl µV DP	CP Dur média ms DP	CP Ampl µV DP	CAL Dur média ms DP	CAL Ampl µV DP
Faaborg-Andersen (1957)	32	3.5 0.1	224 - 358 [§]	5.3 0.1	224 - 358 [§]	4.4 0.2			
Rodriguez <i>et al.</i> (1990)	7	3.5 1.0	426 194	4.4 1.6	500 224				
Lovelace <i>et al.</i> (1992)	6	3 - 6	75 - 400 [§]	3 - 6	75 - 400 [§]				
Koivu <i>et al.</i> (2002)	40	4.5 0.6	349 100	4.6 0.7	282 86				
Kimaid <i>et al.</i> (2004)	14	3.8 0.4	413 160 – 630 [§]	4.9 0.6	585 360 - 780 [§]	4.5 0.5	475 373 - 610 [§]	4.1 0.4	388 256 – 580 [§]

PAUM: potenciais de ação da unidade motora; CT: músculo cricotireoideo; TA: músculo tireoaritenoideo; CP: músculo cricotireoideo posterior; CAL: músculo critotireoideo lateral; n: número de indivíduos avaliados; DP: desvio padrão; ms: milissegundos; µV: microvolts; mín-máx[§]: valores mínimos e máximos.

3. MARCO CONCEITUAL

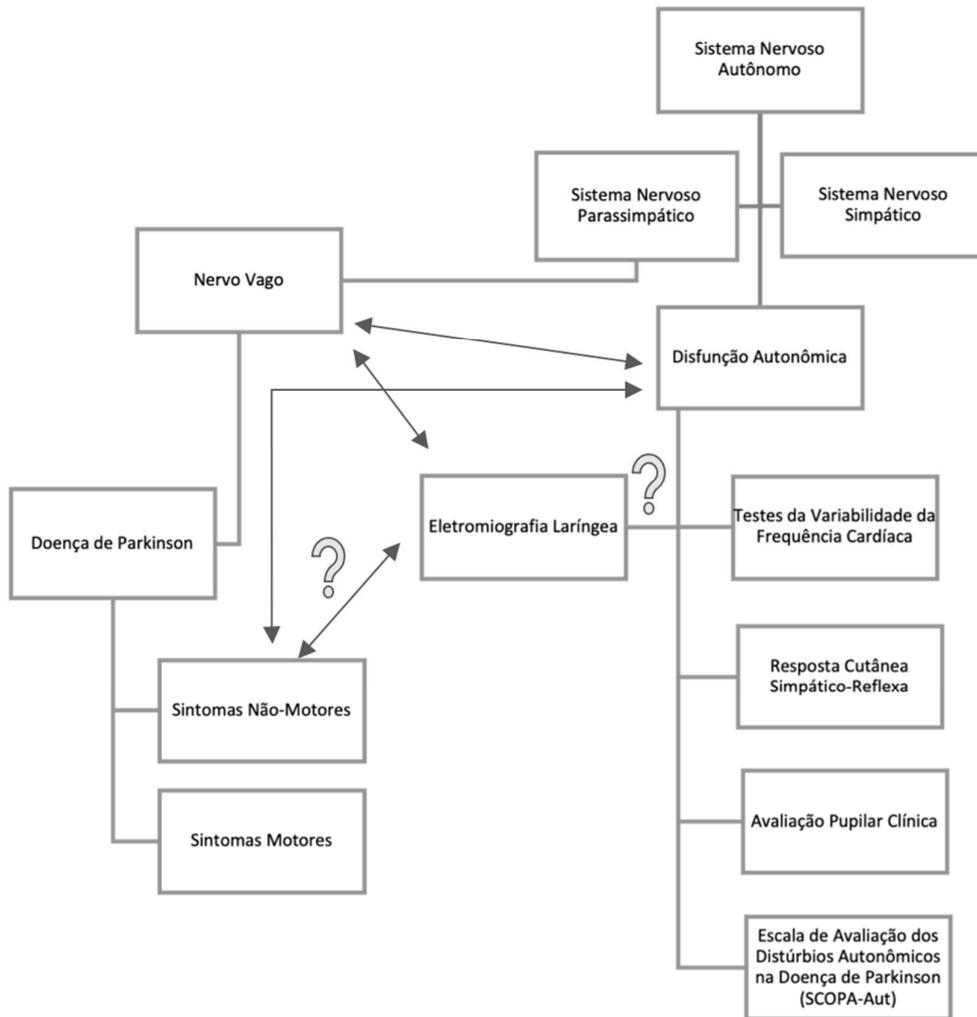


Figura 14. Marco Conceitual do Estudo.

4. JUSTIFICATIVA

A comparação dos parâmetros objetivos da eletroneuromiografia laríngea quantitativa com os testes classicamente utilizados para avaliação da função autonômica em indivíduos saudáveis e em doenças cujo acometimento disautonômico é significativo, como na doença de Parkinson, é um estudo inédito e que pode contribuir para o desenvolvimento de novas ferramentas que possibilitem o diagnóstico precoce das desordens do nervo vago.

5. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi estudar a neurofisiologia do nervo vago através da eletroneuromiografia laríngea nos indivíduos saudáveis.

Os objetivos específicos foram:

- Contribuir para a base normativa dos parâmetros de duração e amplitude dos potenciais de ação da unidade motora dos músculos tireoaritenoideo e cricotireoideo, ambos inervados pelo nervo vago.
- Avaliar se há diferença entre os parâmetros da eletroneuromiografia laríngea entre indivíduos saudáveis considerando a idade e sexo.
- Avaliar a tolerabilidade da eletroneuromiografia laríngea através da percepção de dor e de desconforto avaliada através da Escala Visual Analógica.
- Correlacionar os parâmetros da eletroneuromiografia laríngea com os testes de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e outros testes autonômicos nos indivíduos saudáveis.
- Comparar os parâmetros da eletroneuromiografia laríngea e os testes de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e outros testes autonômicos entre indivíduos saudáveis e pacientes com doença de Parkinson.
- Comparar aos parâmetros da eletroneuromiografia laríngea com os parâmetros demográficos e clínicos da doença de Parkinson, como tempo de doença e escalas de incapacidade.

6. MÉTODOS

6.1. SELEÇÃO DA AMOSTRA

O grupo dos indivíduos saudáveis, ou seja, sem doenças neurológicas conhecidas, foi o primeiro selecionado para iniciar a participação do estudo em 15/04/2019. Era imprescindível que as primeiras avaliações da EMGL fossem realizadas primeiramente nos indivíduos saudáveis para o estabelecimento de uma base normativa da nossa população, uma vez que havia somente um pequeno estudo sobre os parâmetros da EMGL publicado anteriormente. Além disso, havia a necessidade da obtenção da curva de aprendizado pela aluna (GMC), tanto na execução do exame quanto na interpretação dos resultados.

Os indivíduos saudáveis foram voluntários da comunidade local e seus cônjuges, convidados a participar da pesquisa através das mídias sociais e da divulgação verbal do estudo. Selecionaram-se indivíduos de 18 a 80 anos, sem doenças neurológicas conhecidas. Foram excluídos do estudo os indivíduos saudáveis que:

- apresentassem alterações no exame físico neurológico;
- tivessem história de distúrbios neuropsiquiátricos graves (como esquizofrenia, depressão maior com sintomas psicóticos etc.);
- tivessem história familiar de primeiro grau de DP;
- fossem portadores de distúrbios de coagulação ou que estivessem em uso de anticoagulantes;
- apresentassem alterações estruturais na região cervical anterior que impossibilitassem o correto posicionamento e inserção dos eletrodos de agulha;
- tivessem história de simpatectomia ou de manipulação cirúrgica prévia da região anterior do pescoço;
- apresentassem morbidades associadas com distúrbios autonômicos como arritmias cardíacas, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica ou uso abusivo de álcool;
- estivessem em uso de medicações que conhecidamente interferissem na ação do SNA e que não pudessem ser suspensas para avaliação do estudo, como beta-bloqueadores, tricíclicos, alfametildopa, prazosina, anti-histamínicos, diuréticos e fludrocortisona.

A realização dos exames nos pacientes com DP em dezembro de 2019. Pacientes que estavam em acompanhamento neurológico regular no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e que tinham o diagnóstico clínico de DP Idiopática segundo o Banco de Cérebro de Londres foram convidados a participar do estudo. Foram excluídos do estudo os pacientes que:

- tivessem implante de estimulador cerebral profundo;
- tivessem história familiar de primeiro grau de DP;
- tivessem história de distúrbios neuropsiquiátricos graves (como esquizofrenia, depressão maior com sintomas psicóticos etc.);
- fossem portadores de distúrbios de coagulação ou que estivessem em uso de anticoagulantes;
- apresentassem alterações estruturais na região cervical anterior que impossibilitassem o correto posicionamento e inserção dos eletrodos de agulha;
- tivessem história de simpatectomia ou de manipulação cirúrgica prévia da região anterior do pescoço;
- apresentassem morbidades associadas com distúrbios autonômicos como arritmias cardíacas, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica ou uso abusivo de álcool;
- estivessem em uso de medicações que conhecidamente interferissem na ação do SNA e que não pudessem ser suspensas para avaliação do estudo, como beta-bloqueadores, tricíclicos, alfa-metil dopa, prazosina, anti-histamínicos, diuréticos e fludrocortisona.

Em março de 2020, medidas populacionais de isolamento social começaram a ser instituídas em virtude pandemia do SARS-CoV-2, impossibilitando a avaliação de novos indivíduos, fossem saudáveis ou não.

6.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Após aceitarem a participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os participantes do estudo primeiramente eram submetidos à avaliação clínica realizados no Centro de Pesquisas Clínicas do HCPA.

Os pacientes respondiam questionamentos sobre a percepção atual da saúde, doenças conhecidas e medicamentos em uso, história mórbida pregressa, história

familiar, história de exposição ao tabaco e/ou a agrotóxicos atuais ou passados, e anos de escolaridade. Após, eram submetidos a um exame físico clínico com mensuração do peso e da altura; e exame físico neurológico sumário avaliando-se a marcha, presença de movimentos anormais e/ou tremor de repouso, mímica facial, movimentação ocular extrínseca, força nos 4 membros, reflexos miotáticos bicipital e patelar bilaterais, e coordenação motora através da prova índice-nariz.

Os pacientes com DP, além da avaliação descrita acima, eram submetidos a aplicação da escala para estadiamento de Hoehn and Yahr (H&Y) (HOEHN; YAHR, 1967) e a aplicação da escala de Avaliação Unificada da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios de Movimento (MDS-UPDRS) (GOETZ *et al.*, 2008), ambas realizadas para estimar a severidade clínica da doença.

A estratificação dos indivíduos quanto ao peso foi realizada através do índice de massa corporal (IMC), considerando a faixa normal de 18,6 a 24,9; sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade maior ou igual a 30 (WHO CONSULTATION ON OBESITY, 1999).

6.3. ELETROMIOGRAFIA LARÍNGEA

A EMGL foi realizada pela mesma equipe de otorrinolaringologistas experientes na técnica de punção percutânea da laringe (GK, LPK) e neurofisiologista (GMC) no Ambulatório de Otorrinolaringologia do HCPA.

Para cada músculo examinado, avaliamos a atividade de inserção, a atividade de repouso, o traçado obtido na contração muscular voluntária leve, e padrão interferencial na contração muscular voluntária máxima. Os traçados adquiridos foram gravados para posterior avaliação dos PAUM.

Após a realização da EMG, avaliamos clinicamente a região cervical anterior dos pacientes, a qualidade da voz e a capacidade ventilatória dos indivíduos em busca de efeitos adversos potencialmente graves. Cada participante ficou em repouso por no mínimo 20 minutos para nova reavaliação antes da liberação.

Também aplicamos a Escala Visual Analógica (EVA) para avaliar o nível de dor e de desconforto experimentado por cada indivíduo durante o procedimento. Trata-se de uma escala horizontal em forma de uma linha de 10 cm, graduada de a cada centímetro com expressões faciais representativos do sentimento do indivíduo variando de zero, ou seja, ausência de dor/desconforto, até dez, ou seja, sensação insuportável de dor/desconforto (HAWKER *et al.*, 2011). Pedimos aos pacientes que pontuassem a dor como a sensação aguda desagradável e/ou o sofrimento causado pelo exame, e o desconforto como o sentimento perante a falta de conforto e/ou mal-estar que o

posicionamento, imobilidade, necessidade da emissão de sons e ato de respirar durante o procedimento.

6.4. AVALIAÇÃO AUTONÔMICA

A avaliação autonômica foi realizada pela manhã no Centro de Pesquisas Clínicas do HCPA em uma sala ampla com adequada iluminação, silenciosa, mantida com temperatura constante de 23 graus Celsius.

Os participantes foram orientados a comparecer com roupas confortáveis; permanecer em jejum ou fazer refeições leves na manhã da avaliação; evitar a realização de exercícios físicos na manhã da avaliação; evitar o uso de cafeína, chá, chimarrão, álcool e nicotina na noite anterior e na manhã da avaliação; e suspender medicações que pudessem interferir na FC doze horas antes do exame nos casos em que tal suspensão não colocasse em risco a saúde dos pacientes. Em caso de dúvidas, os pacientes eram orientados a entrarem em contato com seu médico assistente e questionar se a suspensão do medicamento específico era permitida e segura.

Ao chegarem ao centro de pesquisa os indivíduos permaneciam sentados por pelo menos 10 minutos, enquanto respondiam um questionário sobre a presença e/ou severidade dos sintomas autonômicos através versão adaptada e validada para a língua portuguesa da Escala de Avaliação dos Distúrbios Autonômicos na Doença de Parkinson (SCOPA-Aut) (CAROD-ARTAL *et al.*, 2010; VISSER *et al.*, 2004). Antes de adentrarem na sala de exames, os participantes eram orientados a esvaziar a bexiga.

Após permanecerem confortavelmente acomodados na posição supina por pelo menos 5 minutos, os participantes eram submetidos a bateria autonômica que compreendia, nesta ordem: testes da VFC, testes dos reflexos cardiovasculares (Teste da Respiração Profunda, Teste da Manobra de Valsalva, Teste Ortostático, e Teste da Hipotensão Ortostática), Resposta Cutânea Simpático-Reflexa (SSR) nas mãos, e avaliação pupilar clínica.

Os aspectos técnicos de cada avaliações serão descritas de forma mais detalhada em cada um dos referidos capítulos.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi individualizada para cada estudo, já que cada um exigiu um nível distinto de complexidade. Sendo assim, a descrição completa da análise estatística encontra-se nos estudos correspondentes presentes em cada capítulo correspondente aos resultados.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Científica do HCPA (CAAE 69499417400005327), com financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) da instituição, vinculado ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da UFRGS. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.