

Disautonomia na Doença de Parkinson. Revisão da literatura

Dysautonomy in Parkinson's disease. Review of the literature

Denise Hack Nicaretta, MD, PhD^{1*}
Ana Lucia Rosso, MD, PhD²
James Pitágoras de Mattos, MD, PhD²

Resumo

Desde o trabalho original, são conhecidos alguns distúrbios autonômicos associados à doença de Parkinson, tais como, sialorréia, disfagia e constipação intestinal. Nesta revisão, descrevemos as principais alterações gastrointestinais, cardiovasculares, urinárias, sexuais, termorregulatórias e cutâneas. Apesar da alta prevalência (14 a 80%), continuam inadequadamente diagnosticadas.

Palavras-chave: disautonomia, doença de Parkinson constipação intestinal hipotensão postural.

Abstract

Since the original manuscript, it has become known that some autonomic disorders are associated with Parkinson's disease, such as sialorrhea, dysphagia and constipation. In this review we describe the main gastrointestinal, cardiovascular, urinary, sexual, thermoregulatory and cutaneous dysfunctions. Despite the high prevalence of these disorders (14 to 80%), they remain underdiagnosed.

Keywords: autonomic dysfunction, Parkinson's disease, intestinal constipation, postural hypotension.

¹25ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil; ²Serviço de Neurologia Prof. Sergio Novis, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil

*Correspondência: Dra. Denise Hack Nicaretta, Rua Santa Clara 50 / 702, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 22041-012, Brasil. E-mail: denise.nrg@terra.com.br

Introdução

A concomitância de alguns fenômenos disautômicos associados à doença de Parkinson (DP), tais como, sialorréia, disfagia e constipação intestinal, é conhecida desde o trabalho original de James Parkinson¹, *An Essay on the Shaking Palsy*. Destacam-se, além das gastrointestinais, as seguintes alterações: cardiovasculares, urinárias, sexuais, termorregulatórias e cutâneas.

Acredita-se que o comprometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) na DP possa decorrer da própria doença, das drogas empregadas no seu tratamento (levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, entre outros) ou, ainda, da combinação destes. Cogita-se, também, que o processo de envelhecimento possa contribuir para o prejuízo funcional do SNA, entretanto, a verdadeira conexão entre a DP e as disautonomias permanece obscura. Não há unanimidade, até o momento, quanto à exata correlação entre estas manifestações, a duração da doença e a gravidade do quadro motor. Os que acreditam que as disautonomias têm origem na própria doença ressaltam que os corpos de Lewy se encontram, tanto nos neurônios centrais, como nos autônômicos periféricos (pré e pós-ganglionar)².

A prevalência dos distúrbios autônômicos na DP varia de 14 a 80% em diferentes estudos. Esta desproporção se deve aos diferentes critérios diagnósticos utilizados³. Em estudo multicêntrico recente, acompanhando 136 pacientes, durante 20 anos, foram encontrados: incontinência urinária em 71%, hipotensão postural sintomática em 48%, disfagia em 48%, constipação intestinal em 40% e incontinência fecal em 17%⁴. Apesar da alta prevalência, estas não são, ainda, adequadamente diagnosticadas.

Passemos, agora, a analisar cada uma destas disautonomias.

(1) Gastrointestinais: sialorréia, disfagia e constipação intestinal

A sialorréia tem prevalência estimada entre 32 e 74% nestes pacientes (média de 56%). Essa variabilidade é determinada, principalmente, pelas diferenças na sua definição⁵. Apesar de ser comumente encontrada, a sua fisiopatologia permanece controversa. Acredita-se que ocorra por consequência da disfagia⁶. Em 2008, através da análise cintigráfica da glândula parótida, demonstrou-se que não havia aumento da produção de

saliva em 14 pacientes parkinsonianos com sialorréia. Os autores concluíram que esta era de retenção devido ao aumento da velocidade de excreção⁷.

A disfagia constitui problema frequente na população idosa, estimando-se que comprometa 16,4% das pessoas acima de 65 anos⁸. Dependendo da fase da DP, pode ocorrer em 48 a 90% dos pacientes, sendo mais prevalente nos estágios avançados^{4,9}. Pode resultar da rigidez da musculatura mandibular, das alterações motoras da língua e da região cervical, da incoordenação hipofaríngea, da hipertonía do esfíncter esofágico inferior e da diminuição da motilidade esofágica^{8,10}.

Mais de 80% dos parkinsonianos apresentam o trânsito colônico anormalmente prolongado. Clinicamente, no entanto, a constipação intestinal ocorre em 30 a 60% dos pacientes (menos de três evacuações por semana). É mais observado quando se utilizam agentes anticolinérgicos. A falta de atividade física e a fraqueza da musculatura abdominal também parecem contribuir para o seu aparecimento^{11,12,13}.

(2) Cardiovasculares: hipotensão postural

A hipotensão postural (HP) é a manifestação cardiovascular mais frequente, sendo estimada entre 20 a 50%. Decorre das mudanças das posições de decúbito dorsal para a sentada, ou desta para a em pé, comumente após as refeições. Define-se como a queda mantida da pressão arterial sistólica maior do que 20mmHg ou da diastólica maior do que 10mmHg, no intervalo de 3 minutos na posição em pé^{3,14}. A perda das fibras simpáticas pós-ganglionares envolvidas na inervação cardíaca e periférica pode causar HP, devido às concentrações menores de noradrenalina nestes pacientes¹⁵. Segundo *Stoessl*¹⁶, a HP é a manifestação cardiovascular que mais causa prejuízo às atividades do paciente. As drogas utilizadas no tratamento da DP, especialmente a levodopa e os agonistas dopaminérgicos, podem, por si só, causarem HP ou mesmo agravá-la¹⁷. Os antidepressivos tricíclicos, também, podem induzir à HP¹⁸. O tilt test constitui o exame de escolha para o diagnóstico³.

(3) Urinárias: nictúria, micção imperiosa, polaciúria e incontinência

Manifestações urinárias costumam estar presentes na DP, causando significativo impacto na qualidade de vida. De acordo com *Yeo et al.*¹⁹, nictúria ocorre em mais de 60% dos pacientes, micção imperiosa em 33 a

54%, polaciúria em 16 a 36% e, segundo *Hely et al.*⁴, incontinência urinária em 71%. Fisiopatologicamente, a hiperatividade do músculo detrusor está presente em 45 a 93% dos pacientes, como é claramente demonstrado pelo exame urodinâmico.

(4) Sexuais: disfunção erétil, ejaculação protraída, perda ou diminuição da libido e hiperssexualidade

Disfunção erétil e ejaculação protraída estão presentes em até 60% dos homens com DP. Na mulher pode ocorrer perda ou diminuição da libido. A ereção peniana é um fenômeno reflexo regido por dois mecanismos centrais: estímulos exteroceptivo e psicogênico. No primeiro, a via aferente é mediada pelo nervo pudendo, que pode originar a ereção reflexa através dos nervos parassimpáticos sacrais. No segundo, o estímulo psicogênico gerado nos centros supramedulares, pode iniciar a ereção peniana por vias eferentes para os centros toraco-lombares e sacrais. Além do comprometimento dessas vias autonômicas, outros fatores podem comprometer a função sexual, tais como, idade, comorbidades, relações pessoais, distúrbios do sono, depressão e medicamentos²⁰. Hiperssexualidade, como consequência de agentes dopaminérgicos (agonistas ou levodopa), também pode ser observada nesta população, especialmente,

no contexto dos distúrbios do controle do impulso²¹.

(5) Termoregulatórias: anidrose e hiperidrose

A fisiopatologia dos distúrbios termorregulatórios em pacientes com DP é ainda tema controverso. *Appenzeller et al.*²² sugeriram que lesões hipotalâmicas determinariam anidrose no tronco e nos membros e hiperidrose compensatória na face. *Elliott et al.*²³, no entanto, demonstraram que, nestes pacientes, há baixa eliminação de calor devido ao comprometimento do tronco cerebral (sítios bulbares), causando descontrole vasomotor. *Goetz et al.*²⁴ acreditam que a hiperidrose, nos segmentos cefálico e cervical, seja determinada pela depleção dopaminérgica, pois melhora, significativamente, com a levodopa. Acrescentam que o processo seja difuso, com nível topográfico ainda não estabelecido.

(6) Cutâneas: seborréia

O aumento da seborréia na face e na cabeça é comumente observado nos pacientes com a DP. O excesso de oleosidade tem sido atribuído à hiperatividade do componente parassimpático do SNA. A intensidade da seborréia é maior no sexo masculino, sugerindo, também o possível papel dos hormônios androgênicos²⁵.

Sob o ponto de vista terapêutico, as principais medidas não farmacológicas e farmacológicas encontram-se resumidas nas **Tabelas 1 e 2**.

Tabela 1. Medidas não farmacológicas [adaptada de Mostile e Jankovic]¹³

Disautonomias	Tratamento
Hipotensão postural	Evitar alterações rápidas de posturas e manobra de Valsalva Utilizar meias elásticas e faixa abdominal Elevar a cabeceira da cama > 30 graus durante a noite Ingestão diária de 2 litros de água e 8 gramas de NaCl Evitar refeição rica em hidrato de carbono e consumo de álcool Evitar exercícios físicos vigorosos e exposição ao calor
Sialorréia e disfagia	Utilizar goma de mascar para ajudar a deglutição Exercícios próprios para deglutição (Fonoterapia)
Constipação intestinal	Atividades físicas moderadas (caminhada) Ingestão diária de 2 litros de água Consumo de agentes probióticos (<i>yogurt</i>) e fibras alimentares
Seborréia	Aplicação tópica de <i>shampoo</i> anticaspa

Tabela 2. Medidas farmacológicas e invasivas [adaptada de Mostile e Jankovic]¹³

Disautonomias	Tratamento
Hipotensão postural	Expansores de volume plasmático (fludrocortisona: começar com 0,1 mg/dia e aumentar lentamente até 0,3 mg/dia; desmopressina spray nasal: 10-40 µg ou 0,1-0,4 mg oral à noite) Agentes vasoativos (indometacina: 50 mg 3x/dia; midodrine*: 2,5 a 10 mg 3x/dia; etilefrina*: 15 mg/dia; L-DOPS*: 300 mg 3x/dia)
Sialorréia e disfagia	Anticolinérgicos (colírio de atropina 1%: 1 gota sublingual diária; glicopirrolato*: 1-2 mg 3x/dia) Agonista adrenérgico (clonidina: 0,15 mg/dia) Toxina botulínica (tipo A: 50 a 75 U nas glândulas parótidas ou 225 U nas parótidas e nas submandibulares; tipo B*: 1000 U nas parótidas e 250 U nas submandibulares)
Constipação intestinal	Laxativos (macrogol: 1 a 3 sachês pela manhã; lubiprostone* 40 µg / dia) Inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina: 60 mg 3x/dia até 360 mg/dia)
Nictúria, polaciúria, micção imperiosa e incontinência	Anticolinérgicos (oxibutinina: 5 mg 3-4x/dia ou adesivo transdérmico 2x/semana; tolterodina: 2mg 3x/dia; solifenacin*: 5-10 mg/dia; darifenacina: 7,5 a 15 mg/dia) Toxina botulínica tipo A: 200 U no músculo detrusor
Disfunção sexual	Agonista dopaminérgico (apomorfina sublingual: 2 a 4 mg / dia) Inibidor da fosfodiesterase-5 (sildenafil: 50 a 100 mg) Testosterona (gel tópico diário) Prostaglandina E intracavernosa Próteses penianas Estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (em pacientes jovens)
Hiperidrose	Hexahidrato clorídrico de alumínio (10% na região craniofacial; 10 a 12% na axilar e 20% na palmo-plantar) Anticolinérgico (glicopirrolato* tópico) Iontoforese Toxina botulínica do tipo A (50 a 100 U na região axilar; 100 a 150 U na palmar e 150 a 200 U na plantar, 2 a 3 vezes por ano)

*Não disponível no nosso meio

Referências

- 1 - Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, Jones, London, 1817.
- 2 - Kaufmann H. Disautonomías más comunes. *Rev Neurol* 2003;36(1):93-6.
- 3 - Gómez R, Hudson L, Venegas P. Trastornos autonómicos en enfermedad de Parkinson. *Rev Med Chile*. 2011 Jan;139(1):100-6.
- 4 - Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008; 23(6):837-44.
- 5 - Kalf JG, de Swart BJ, Borm GF, Bloem BR, Munneke M. Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1391-6.
- 6 - Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:204-7.
- 7 - Nicaretta DH, de Rosso AL, Maliska C, Costa MM. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):338-41.
- 8 - Gonzalez-Fernandez J, Prieto-Tedejo R, Velasco-Palacios L, Jorge-Roldan S, Cubo-Delgado E. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea. *Rev Neurol* 2010;50(supl2):S51-S54.
- 9 - Schindler JS, Kelly JH. Swallowing disorders in the elderly. *Laryngoscope* 2002; 112: 589-602.
- 10 - Ali GN, Wallace KL, Schwartz R, DeCarle DJ, Zagami AS, Cook IJ. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:383-92.
- 11 - Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992;42:726-32.
- 12 - Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89(1):15-25.
- 13 - Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S224-32.
- 14 - The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996 May;46(5):1470.
- 15 - Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Sep;130(Pt 9):2425-32.
- 16 - Stoessl AJ. Prevention and management of late stage complications in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1992 Feb;19(1 Suppl):113-6.
- 17 - Meco G, Pratesi L, Bonifati V. Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1991 Jul;238(4):195-9.
- 18 - Vajda FJ, Solinas C. Current approaches to management of depression in Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci*. 2005 Sep;12(7):739-43.
- 19 - Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol*. 2011 May 7.
- 20 - Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Rectal dysfunction in Parkinson's disease. *Urology* 2006;67:447-51.
- 21 - Gescheidt T, Bares M. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2011 Mar;111(1):3-9.
- 22 - Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol* 1971 Jan;24(1):50-7.
- 23 - Elliott K, Côté LJ, Frewin DB. Vascular responses in the hands of Parkinson's disease patients. *Neurology* 1974 Sep;24(9):857-62.
- 24 - Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986 Jan;36(1):73-5.
- 25 - Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T et al. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1994;241:573-6.