



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

# **Alterações Cardiovasculares em Pacientes com Doença de Parkinson**

Alberto Alcântara da Silva Filho

Salvador (Bahia)

Março, 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA:****Ficha Catalográfica**

Elaborada pela Bibliotecária **SÔNIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA

Alcântara-Filho, Alberto  
A353 Alterações Cardiovasculares em Pacientes com Doença de Parkinson /  
Alberto Alcântara da Silva Filho. Salvador : 2013.  
ix; 19 p.

Orientador: Prof. Dr. Ailton de Souza Melo.  
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, 2013.

1. Doença de Parkinson. 2. Anomalias Cardiovasculares. 3. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo. I. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. II. Título.

CDU - 616.1/616.8



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



# **Alterações Cardiovasculares em Pacientes com Doença de Parkinson**

Alberto Alcântara da Silva Filho

Professor orientador: Ailton de Souza Melo

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Fevereiro, 2013

**Monografia:** *Alterações Cardiovasculares em Pacientes com Doença de Parkinson*, de **Alberto Alcântara da Silva Filho**.

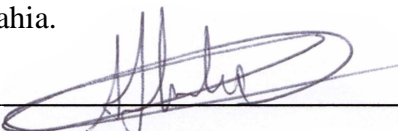
Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Ailton de Souza Melo** (Presidente), Professor Associado do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  \_\_\_\_\_

- **Marcelo Sacramento Cunha**, Professor Adjunto I e Livre Docente do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  \_\_\_\_\_

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **Universidade Federal da Bahia**

- Faculdade de Medicina da Bahia – Departamento de Neurociências e Saúde mental;

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

### **1. Recursos Próprios.**

## **AGRADECIMENTOS**

- Agradeço a minha família, pelo incondicional e imprescindível apoio aos meus estudos desde que tenho consciência de minha existência. Sobretudo a meus pais, Lisânia e Alberto, aos meus avós, Delza e Nelson, e a meus tios, Cristina, Nelson e Ramon.
- Agradeço ao meu professor orientador, Ailton de Souza Melo, pela paciência e dedicação.
- Agradeço ao meu eterno professor Abrahão Fontes Baptista por ter me permitido os primeiros passos naquilo que vem se mostrando – e promete ser cada vez mais – uma paixão: ensinar.
- Agradeço ao professor José Tavares Carneiro Neto pela diligência e boa vontade em tornar este trabalho – bem como os de todos os meus colegas – cada vez melhor.

Dedico este trabalho a  
Lisânia Silva Cantalino,  
mãe e amiga.

## **EQUIPE**

- **Alberto Alcântara da Silva Filho**, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);
- **Ailton de Souza Melo**, Professor-orientador. Professor Adjunto e livre docente em neurologia do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia e coordenador da Divisão de Neurologia e Epidemiologia (DINEP).



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>AMS</b>	Atrofia Múltipla Sistêmica
<b><math>\alpha</math>-sinucleína</b>	Alfa-sinucleína.
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DP</b>	Doença de Parkinson
<b>HO</b>	Hipotensão ortostática
<b>Lilacs</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MEEM</b>	Mini-exame do Estado Mental
<b>mm Hg</b>	Milímetros de mercúrio, uma unidade de pressão
<b>PubMed</b>	Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
<b>RIMA</b>	Rede Informática de Medicina Avançada)
<b>QSART</b>	<i>Quantitative sudomotor axonal reflex test</i>
<b>Scielo</b>	Scientific Eletronic Library Online
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNPc</b>	Substância negra, pars compacta

# SUMÁRIO

<b>I. RESUMO</b>	<b>02</b>
<b>II. INTRODUÇÃO</b>	<b>03</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>04</b>
<b>IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>05</b>
<b>IV.1. Aspectos gerais da Doença de Parkinson</b>	<b>05</b>
<b>IV. 2. Aspectos Patológicos da Doença de Parkinson</b>	<b>05</b>
<b>IV. 3. Manifestações Não Motoras da Doença de Parkinson</b>	<b>06</b>
<b>IV. 4. O Sistema Nervoso Autônomo</b>	<b>07</b>
<b>IV. 5. Disautonomias na Doença de Parkinson</b>	<b>09</b>
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>16</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>17</b>

## I. RESUMO

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica, neurodegenerativa, de caráter insidioso e progressivamente incapacitante, que atinge, mais frequentemente, homens a partir da quinta década de vida. Clinicamente, a DP é caracterizada mais comumente pelos sintomas motores cardinais da doença, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Não obstante, a literatura tem mostrado que coexistem, no cenário da doença, sintomas não-motores que afetam, também, negativamente a qualidade dos seus pacientes. Tais manifestações podem, inclusive, preceder as manifestações motoras clássicas em anos. Estes indivíduos podem apresentar deficiência de liberação endógena de norepinefrina e hipersensibilidade beta adrenérgica, de modo que tais disfunções podem ocasionar distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão postural ortostática e distúrbios da regulação do fluxo coronariano. Desse modo, faz-se necessário o estudo sistemático das manifestações cardiovasculares na doença de Parkinson. **Objetivo:** Discutir as alterações cardiovasculares que ocorrem em pacientes com doença de Parkinson. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema. Para sua confecção, foram utilizados livros, artigos, relatos de caso e revisões de literatura das fontes PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e RIMA (Rede Informática de Medicina Avançada). A busca de artigos começou na segunda metade do ano de 2011 e continuou sendo realizada até a data presente. Os termos de busca utilizados foram “Parkinson”, “alterações cardiovasculares”, “cardiovascular”, “cardiovascular dysautonomia”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 1980 e 2012 que apresentassem o tema da monografia no título ou no abstract. **Resultados:** Os resultados mostraram que as alterações cardiovasculares autonômicas mais comuns em pacientes com DP são a hipotensão ortostática e a insuficiência do reflexo barorreceptor. As alterações cardiovasculares ocorrem basicamente por meio de três mecanismos: denervação noradrenérgica pós-ganglionar cardíaca; denervação noradrenérgica pós-ganglionar extra-cardíaca; e denervação parassimpática cardiovagal. Por motivos que ainda não se conhece, a denervação cardíaca é mais pronunciada do que nas demais partes do sistema simpático e parece ocorrer independentemente do curso motor da doença. **Conclusão:** Percebe-se que as alterações cardiovasculares, sobretudo aquelas da esfera autonômica, são comuns em pacientes com DP e deveriam ser avaliadas sempre que possível, pois trazem graves prejuízos à saúde e qualidade de vida de uma parcela significativa dos pacientes.

## II. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica, neurodegenerativa, de caráter insidioso e progressivamente incapacitante, que atinge, mais frequentemente, homens a partir da quinta década de vida. Apresenta como substrato patológico principal a depleção de neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo, o que culmina na redução de aporte de dopamina (DA) no estriado, e a presença de inclusões citoplasmática em neurônios de diversos segmentos do Sistema Nervoso Central (SNC) (corpos de Lewy).

Clinicamente, a DP é caracterizada mais comumente pelos sintomas motores cardinais da doença, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Não obstante, a literatura tem mostrado que coexistem, no cenário da doença, sintomas não-motores que afetam, também, negativamente a qualidade dos seus pacientes. Tais manifestações podem, inclusive, preceder as manifestações motoras clássicas em anos.

A própria monografia original de James Parkinson, de 1817, descreve, entre outros sintomas não-motores, disautonomias relacionadas a uma “suposta influência simpática” na doença. Muitos anos mais tarde, Lewy comprovou que as disfunções simpáticas são, de fato, características típicas da doença. Estes indivíduos podem apresentar deficiência de liberação endógena de norepinefrina e hipersensibilidade beta adrenérgica, de modo que tais disfunções podem ocasionar distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão postural ortostática e distúrbios da regulação do fluxo coronariano. Desse modo, faz-se necessário o estudo sistemático das manifestações cardiovasculares na doença de Parkinson<sup>1</sup>.

### **III. OBJETIVO**

Discutir as alterações cardiovasculares que ocorrem em pacientes com doença de Parkinson.

## IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### a. Aspectos gerais da doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica neurodegenerativa, ligeiramente mais comum no sexo masculino, que se manifesta a partir da quinta a sétima décadas de vida – raramente antes disso. É a principal causa conhecida de parkinsonismo, uma síndrome clínica composta pela tétrade motora bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural, embora esta última, normalmente, seja, no caso específico da DP, observada apenas em estágios mais tardios da doença.

### b. Aspectos patológicos da doença de Parkinson

O substrato fisiopatológico da DP, longe de ser elucidado na monografia original de James Parkinson, em 1817, manteve-se desconhecido por quase um século, até que, em 1912, um patologista alemão chamado Frederik Lewy descreveu a presença de inclusões citoplasmáticas em neurônios de diversas regiões do encéfalo de pacientes acometidos pela doença. Tais inclusões viriam a ser conhecidas como Corpos de Lewy. Sete anos mais tarde, os estudos de Tretiakoff mostraram que a característica patológica mais marcante na DP era a depleção dos neurônios dopaminérgicos da *pars compacta* da substância negra (SNpc) do mesencéfalo. Como veio a ser entendido, contudo, apenas algumas décadas mais tarde, a correlação entre a degeneração da SNpc e os sintomas – pelo menos os motores “clássicos” – da DP reside nas alterações que a diminuição da produção de DA implicam num circuito motor regulador que envolve a SNpc, gânglios da base – sobretudo o estriado –, núcleos talâmicos, córtices motores do telencéfalo e vias motores descendentes. Mecanismos de compensação para a depleção de DA podem ocorrer na fase pré-sintomática da doença e mascarar seus sintomas, mas eventualmente são sobrepujados e a DP ocorre<sup>[2]</sup>.

Uma característica importante da DP é que grande parte dos neurônios dopaminérgicos da SNpc precisarão estar degenerados antes que as características motoras clássicas da doença se manifestem. É importante sublinhar que além da degeneração dos neurônios dos gânglios da base, há também alterações patológicas em núcleos do tronco encefálico, no córtex cerebral e em nervos periféricos – sobretudo do Sistema Nervoso Autônomo simpático. De fato, os estudos de Braak deram a entender que a DP pode se iniciar em áreas inferiores (caudais) do tronco encefálico e bulbo olfatório, e, só mais tardiamente, envolver a SNpc. Isso parece explicar o fato de emergir, comumente, em pacientes com DP,

quadros de hipo- e anosmia em estágios iniciais da doença. Tempos depois, áreas corticais seriam afetadas, e a estas alterações seria creditado o quadro demencial que se observa em estágios tardios da doença <sup>[3,4]</sup>.

### **c. Manifestações não motoras da doença de Parkinson**

Apesar de ser mais comumente lembrada como uma doença puramente do movimento, tem sido cada vez mais bem documentado na literatura que a DP apresenta sintomas não-motores que também afetam consideravelmente a qualidade de vida dos seus pacientes, e que estes podem se manifestar anos antes dos sintomas motores <sup>[5, 6]</sup>. De fato, a própria monografia original de James Parkinson, publicada em 1817, já chamava atenção para a presença de sintomas não motores na DP. Demência, distúrbios do sono, transtornos do humor, alucinações, distúrbios do olfato, dor e disautonomias são exemplos de tais alterações<sup>[7]</sup>. Um estudo multicêntrico com mais de 1000 pacientes, realizado na Itália, no final da década de 2000, mostrou que 97% dos pacientes com DP apresentavam alguma manifestação não motora, numa média de oito sintomas cada um. Considerando que o impacto que cada um desses sintomas causa já é, numa base individual, desagradável para o paciente, e ainda mais atormentador quando considerado que eles ocorrem múltipla e concomitantemente, pode-se entender a importância que eles desempenham no cenário da doença. Sobretudo quando se leva em conta o fato de que a DP é, por si só, extremamente debilitante, diminuidora de qualidade de vida e geradora de dependência <sup>[8]</sup>.

### **d. O Sistema Nervoso Autônomo**

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é a porção eferente visceral do Sistema Nervoso Periférico. Diferencia-se da porção eferente somática por, principalmente: atuar de modo não consciente; por ter dois neurônios (um pré-ganglionar, cujo núcleo fica abrigado no SNC, e outro pós-ganglionar, localizado fora do SNC, e que cujo axônio irá inervar os órgãos-alvo propriamente ditos); e por seus órgãos efetores serem vísceras, glândulas e músculos liso ou cardíaco. O SNA controla várias funções do corpo humano de modo a manter sua homeostase. Cada órgão guarda relação com ele e é, conseqüentemente, regulado pelo mesmo. Várias porções do encéfalo são consideradas centros de alguma função autonômica. As informações vindas da periferia (aferência autonômica, ou visceral) são processadas em tais centros, que, por sua vez, enviam respostas regulatórias – via tractos e fascículos específicos – que irão fazer sinapse com os núcleos dos neurônios (eferência autonômica, ou visceral) pré-ganglionares responsáveis por iniciar a condução da resposta adequada aos

órgãos alvo relacionados. Dentro desse complexo mecanismo, destacam-se três vertentes, duas das quais, na maioria de suas funções, se antagonizam:

O sistema simpático, comumente chamado de “o sistema de emergência”, controla, quando ativado, a dilatação das pupilas (midríase), aumento da frequência cardíaca, aumento da contratilidade cardíaca, aumento da resistência dos vasos periféricos, diminuição da peristalse intestinal, o fechamento dos esfíncteres musculares involuntários e a sudorese. Os seus neurônios pré-ganglionares têm seus núcleos reunidos na coluna lateral da substância cinzenta da medula espinal nos níveis de T1 a L1 ou L2. Seus neurônios pós-ganglionares, contudo, alcançam vísceras, músculos lisos e cardíacos e glândulas de todo o corpo. Os axônios das fibras pré-ganglionares do sistema simpático, depois de deixarem o forame intervertebral através da raiz anterior do nível correspondente, separam-se das demais fibras e, através do chamado ramo comunicante branco, chegam à cadeia paravertebral, uma rede de gânglios simpáticos localizada ventro-lateralmente à coluna vertebral, e que reúne os núcleos dos neurônios pós-ganglionares que irão chegar às localidades mais diversas do corpo. Uma fibra pré-ganglionar simpática pode fazer sinapse com uma pós-ganglionar do mesmo nível que sua origem medular espinal ou de níveis localizados abaixo ou acima graças a esta configuração da cadeia paravertebral. Daí temos que uma fibra pré-ganglionar do sistema simpática é curta, mas suas fibras pós-ganglionares são longas e difusas. Isso explica a ubiquidade das fibras simpáticas no corpo humano. O neurotransmissor liberado na terminação da fibra pré-ganglionar é a acetilcolina; na da pós-ganglionar, há liberação de noradrenalina. Uma exceção a este último caso é o das fibras que irão inervar as glândulas sudoríparas, nas quais será liberada, à semelhança do que ocorre nas terminações das fibras pré-ganglionares, a acetilcolina.

O sistema parassimpático é, por fins didáticos e de tradição acadêmica, comumente entendido como “o antagonista” do sistema simpático. Por esse motivo, muitas vezes é caracterizado como “o sistema de descanso e relaxamento”. Isso se deve a sua atuação mais pronunciada na ativação do sistema digestivo e depressão do cardiovascular. Suas ações são responsáveis, entre outros, pela constrição das pupilas (miose), diminuição da frequência cardíaca, aumento da peristalse intestinal e pela inervação das glândulas lacrimais e salivares. Os núcleos dos neurônios pré-ganglionares do sistema parassimpático estão reunidos em dois lugares fisicamente distantes: na coluna eferente visceral geral, no tronco encefálico, onde, através de nervos cranianos, irão chegar até seus gânglios e órgãos alvo; e na coluna intermédio-lateral da porção sacral da medula espinal, onde, através de plexos pélvicos, inervarão os órgãos alvo circunjacentes. Uma diferença anatômica importante entre o



simpático e o parassimpático diz respeito ao fato de que, neste último, as fibras pós-ganglionares estarem localizadas na – ou muito próximas à – parede das vísceras a que se destinam. Por esse motivo, não é um sistema difuso como o simpático, não se estendendo, por exemplo, às paredes superficiais do corpo. As fibras pré-ganglionares do sistema parassimpático, à semelhança do que ocorre nas do simpático, secretam acetilcolina. Suas fibras pós-ganglionares também.

Há, também, descrito um terceiro componente do SNA, chamado de sistema nervoso entérico, que pode ser influenciado tanto pelo sistema simpático quanto pelo parassimpático. Nesse sistema, as células pré-ganglionares não estão localizadas no SNC, mas sim no próprio tubo digestivo. Está relacionado com a regulação da motilidade e das secreções gástricas.

A regulação da homeostase do corpo humano pelo SNA dá-se através de numerosos reflexos viscerais, que consistem de um braço aferente, um centro processador e um braço eferente. Vários tipos de receptores dispostos ao longo das vísceras do corpo analisam informações relevantes para o seus corretos funcionamentos, convertem-nas em impulsos nervosos, e as enviam, através de fibras autonômicas que trafegam via nervos espinais ou cranianos, para o SNC, onde serão processadas em centros específicos. Aí, o estímulo será interpretado e uma resposta efetora será elaborada com base no que se pode fazer para corrigir as eventuais alterações detectadas pelos órgãos sensores. O hipotálamo é, possivelmente, o principal centro de tal natureza, e, por este motivo, muitas vezes chamado de “braço executivo” do SNA. Uma regulação anormal do SNA pode ser causada, portanto, por disfunções que afetem qualquer um desses componentes dos reflexos <sup>[9]</sup>.

#### **e. Disautonomias na doença de Parkinson**

As disautonomias que ocorrem na DP são, principalmente, de naturezas gastrointestinal, urogenital, sudomotora, termorreguladora e cardiovascular <sup>[10]</sup>.

Constipação é uma das queixas mais comuns entre pacientes com DP, e é observada em mais de 80% deles. Ocorre, acredita-se, por patologia por Corpos de Lewy em neurônios do plexo mioentérico, por denervação simpática colônica <sup>[11]</sup> e por depósitos de  $\alpha$ -sinucleína no nervo vago. Não somente relacionada a alterações patológicas na porção periférica do sistema nervoso autônomo, a constipação também parece estar relacionada a lesões centrais dessa divisão do sistema nervoso, como núcleos parassimpáticos do segmento sacral da medula espinal e no centro de defecção de Baerrington, localizado na ponte <sup>[12]</sup>. Pacientes

com constipação que estariam previamente sem este sintoma apresentam uma maior chance de desenvolver DP quando comparados àqueles que não apresentam nem nunca apresentaram o problema <sup>[13]</sup>. Disfagia, com ou sem sialorreia, também é um sintoma comumente descrito na literatura, e ocorre, à semelhança da constipação, por patologia por Corpos de Lewy que acomete o plexo mioentérico do esôfago <sup>[14-16]</sup>. Inclusões de  $\alpha$ -sinucleína no plexo de Meissner da camada submucosa do estômago levam a alterações do tempo de esvaziamento gástrico. Isso concorre para o aparecimento de sintomas como náuseas, empachamento, “inchaço” e desconforto abdominal. Além do mais, prejudica a absorção da levodopa e podem elicitar fenômenos de *delay-on* e *no-on* <sup>[17]</sup>.

Os sintomas urinários mais comuns na DP são os de esvaziamento. Estes estão relacionados com uma disfunção da bexiga devido ao aumento da contratilidade do músculo detrusor, levando a noctúria, urgência e polaciúria <sup>[18]</sup>, bem como a um maior aparecimento de infecções crônicas e distensão vesical <sup>[19]</sup>. As disfunções sexuais associadas à DP podem incluir tanto um aumento quanto uma diminuição de libido. Disfunção erétil também pode ocorrer. A hiperssexualidade é considerada um efeito colateral da terapia dopaminomimética, e a hipossexualidade uma consequência da degeneração nervosa central/periférica pós-ganglionar do sistema nervoso simpático e/ou da queda dos níveis de testosterona típicos da idade dos pacientes que têm a doença. Na população masculina geral, um estudo demonstrou que a ocorrência isolada de disfunção éretil pode ser encarada como uma manifestação prodrômica da DP e está associada a um risco 3.8 vezes maior de desenvolver a doença <sup>[20,21]</sup>.

Hiperidrose e distúrbios da termorregulação são, também, parte das manifestações não motoras da DP. A hiperidrose ocorre principalmente na face e tronco, sobretudo nos períodos de *off* da medicação, e é sugestiva de denervação simpática pós-ganglionar <sup>[22]</sup>. Alguns pacientes apresentam hipoidrose, contudo, de modo que, analisados como um grupo isolado, apresentam scores aproximados no teste de reflexo axonal sudomotor quantitativo – *quantitative sudomotor axon reflex test* (QSART) –, e, portanto, tal parâmetro – para mais ou para menos – não se mostra fidedigno como traço identificador da disautonomia da doença <sup>[23]</sup>.

No sistema cardiovascular, pacientes com DP apresentam redução do débito cardíaco com adequação de frequência cardíaca alterada. Hipotensão ortostática também é um acometimento comum, e pode existir em até 20-50% dos pacientes independentemente do estágio da doença. Tais defeitos são explicados pelo resultado de  $\alpha$ -sinucleinopatia simpática

e, em menor extensão, parassimpática. A importância detalhada destas e de outras alterações cardiovasculares na DP e sua influência na qualidade de vida destes pacientes são o alvo deste trabalho.

## **V. Metodologia**

Esse trabalho é uma revisão de literatura sobre as alterações cardiovasculares que ocorrem em pacientes com doença de Parkinson. Para sua confecção, foram utilizados livros, artigos, relatos de caso e revisões de literatura das fontes PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online) , Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e RIMA (Rede Informática de Medicina Avançada).

A busca de artigos começou na segunda metade do ano de 2011 e continuou sendo realizada até a data presente.

Os termos de busca utilizados foram “Parkinson”, “alterações cardiovasculares”, “cardiovascular”, “cardiovascular dysautonomia”.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 1980 e 2012 que apresentassem o tema da monografia no título ou no abstract.

Foram excluídos os artigos que não estivessem em português, espanhol ou inglês.

## VI. Resultados

As alterações cardiovasculares que acometem os pacientes com DP estão alicerçadas em três principais eventos fisiopatológicos, que são: a denervação noradrenérgica cardíaca (ou seja: perda dos neurônios pós-ganglionares que, vindo de diferentes porções dos gânglios paravertebrais, inervarão o miocárdio); a denervação noradrenérgica extra-cardíaca (ou seja: o conjunto de neurônios pós-ganglionares que irão inervar estruturas que não o coração, mas que estão relacionados diretamente com o sistema cardiovascular – como aqueles que se destinarão ao controle vasomotor); e a falha do reflexo barorreceptor (um reflexo que tem: como braço aferente, fibras que transmitem informações de receptores especializados em detectar níveis pressóricos do sangue [barorreceptores]; como componente central o núcleo do tracto solitário, no tronco encefálico; e, como braço eferente, fibras parassimpáticas pré-ganglionares transmitidas pelo nervo vago e que irão fazer sinapse com fibras pós-ganglionares cujas funções estão relacionadas principalmente com a diminuição da frequência cardíaca e vasodilatação periférica) [24].

Em meados dos anos 1990, o conhecimento clínico de que havia um componente simpático na disautonomia cardiovascular da DP já era bem esclarecido. Entretanto, foram os trabalhos com neuroimagem de Goldstein que modificaram profundamente o modo como se via o caráter cardiovascular da sintomatologia na DP. Mostrou-se que há denervação noradrenérgica cardíaca na DP. Estudos subsequentes vieram a confirmar o achado, bem como desvendar os outros mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disautonomia da doença [25]. Por algum motivo ainda não muito bem esclarecido, o acometimento cardíaco na denervação pós-ganglionar na DP é muito mais acentuado do que no restante do corpo, mesmo quando comparado com a denervação pós-ganglionar relacionada a outros componentes do sistema cardiovascular, como o controle vasomotor, por exemplo. De fato, um estudo mostrou que há significativa redução da inervação simpática no epicárdio de pacientes – expresso por achados de neurorradiologia e imunohistoquímica – com DP quando comparado com controles [26].

O sintoma cardiovascular mais comum observado na DP, a hipotensão ortostática (HO), guarda íntima relação com as alterações previamente descritas. Ela é definida como a queda da pressão arterial sistólica igual ou superior a 20 mm Hg e/ou a queda da pressão arterial diastólica igual ou superior a 10 mm Hg nos três minutos que se seguem à passagem da posição de decúbito a ortostatismo ativo <sup>[27]</sup>. É uma alteração que ocorre na população geral numa prevalência de 2/1000 <sup>[28]</sup>, independentemente da condição base, e em até 50% dos pacientes com DP – sobretudo naqueles que se encontram em estágios mais tardios da doença <sup>[29]</sup>. Os sintomas associados à HO são, principalmente, vertigem, náuseas e uma sensação de mente “vazia” ao se levantar. Muitos destes são retratados por pacientes com DP. Nem sempre, contudo, a HO mostra-se sintomática. A principal causa de HO é a denervação noradrenérgica do sistema cardiovascular, tanto cardíaca quanto vasomotora. Mas é importante salientar que alguns medicamentos frequentemente prescritos no tratamento da DP podem elicitá-la e, portanto, confundir um examinador que esteja pesquisando um substrato disautônomo para a ocorrência da mesma. Os agonistas dopaminérgicos e alguns inibidores irreversíveis da monoamina-oxidase, como a selegilina, são exemplos de tais drogas <sup>[30]</sup>. Tal ressalva, contudo, deve ser encarada com reservas, pois existem estudos (Goldstein et. al 2005 e H. Oka et. al 2007) que apontam não haver associação de agonistas dopaminérgicos com a HO na DP. Pacientes com DP que têm HO quase que invariavelmente apresentam acentuada denervação noradrenérgica no miocárdio do ventrículo esquerdo (VE). Evidentemente, há, também, denervação de outras áreas do coração, mas a alta prevalência do achado é tão contundente que serve de ferramenta diagnóstica para afastar outras possíveis causas neurodegenerativas que cursam, também, com HO (como, por exemplo, atrofia múltipla sistêmica [AMS]) <sup>[31]</sup>. Um estudo conduzido por H. Oka e colaboradores, em 2007, analisou a correlação da HO na DP com múltiplos parâmetros da doença, como idade, gênero, duração da doença, severidade, score no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), alucinações visuais e medicação com agonistas dopaminérgicos. Mostrou-se que a HO é mais comum em pacientes do sexo masculino, que têm a doença há mais tempo, com menores resultados no MEEM e que apresentam alucinações visuais. Isso pareceu confirmar uma noção de que se já tinha desde o final da década de 1980 de que a HO está correlacionada à presença de sintomatologia motora instalada <sup>[32]</sup>. Outro dado trazido foi o de que a presença de HO na DP está mais correlacionada à duração da doença do que com a severidade da mesma. À semelhança do que se observou no já comentado trabalho de Goldstein e colaboradores de 2005, não foi encontrada correlação entre a presença de HO nos pacientes com DP e a medicação com levodopa ou outros agonistas dopaminérgicos (incluindo aqueles derivados do

*ergot*). O tratamento da HO varia de situação a situação. Em muitos casos, a reposição de líquidos resolve o problema. Se o paciente apresenta hipotensão pós-prandial, a distribuição de sua alimentação em pequenas refeições ao longo do dia pode resolver o problema, enquanto que, naqueles em uso de drogas como anti-hipertensivos e antipsicóticos, a alteração da dosagem ou suspensão do medicamento podem solucionar o problema. Em pacientes acamados, é importante o treinamento de, algumas vezes ao dia, sentar-se e tentar mover-se, bem como evitar fazer movimentos bruscos do decúbito à posição sentada. O mesmo vale para pacientes não-acamados que, por exemplo, levantem-se de uma cadeira ou da cama. O procedimento deve ser feito devagar para evitar elicitar eventos hipotensivos. O uso de meias elásticas, medida frequentemente recomendada à população idosa em geral, pode ajudar no retorno venoso e, portanto, redução do volume de sangue acumulado nos vasos de alta complacência <sup>[33]</sup>.

Uma outra alteração cardiovascular bastante presente em pacientes com DP, e já trazida no início dessa discussão, é a falha do reflexo barorreceptor. Apesar de se tratar de um mecanismo mediado basicamente pelo parassimpático craniano, a lesão das fibras parassimpáticas eferentes envolvidas no processo são comumente acometidas pela  $\alpha$ -sinucleinopatia da DP. Entretanto, diferentemente do que ocorre nas alterações simpáticas da DP, a falha do reflexo barorreceptor costuma cursar apenas em estágios mais tardios da doença, sobretudo quando as alterações motoras clássicas já estão em apresentação. A falha do reflexo barorreceptor é um importante fator de risco isolado para morte súbita cardíaca e arritmias com desfecho fatal, sobretudo em pacientes que já apresentaram infarto do miocárdio <sup>[34]</sup>.

Vários testes simples podem ser utilizados para avaliar as disautonomias na DP. Um delas, bastante simples e facilmente aplicável, é o monitoramento das funções cardiovasculares após realização, no paciente, da manobra de Valsalva. Esta consiste no ato de induzir o paciente a fazer um esforço expiratório com a glote fechada. Trata-se de uma ação que ocorre fisiologicamente quando da realização de tarefas, como, por exemplo, de resistência contra pesos, o parto e a defecação. Nessas condições, a pressão intratorácica aumenta de maneira acentuadíssima, muitas vezes até valores como 140, 150 mm Hg acima daquela observada na pressão atmosférica, o que é transmitido através das finas paredes das veias que atravessam a região torácica. Como o sangue venoso apresenta, por si só, uma pressão baixa, as paredes de tais vasos são comprimidas e o retorno venoso ao coração é reduzido. Num indivíduo saudável, a manobra é composta de quatro fases, assim

organizadas: Fase I: aumento transitório da pressão arterial sistêmica à medida que o exercício se processa. Fase II: decréscimo perceptível do retorno venoso, pressão sanguínea e pressão de pulso. Há taquicardia. Fase III: com a cessação do esforço, há decréscimo transitório, súbito, da pressão sistêmica e o retorno venoso volta a ocorrer. Fase IV: Superação da pressão arterial sistêmica e bradicardia reflexa <sup>[35]</sup>. Nos pacientes com DP, o que se observa, contudo, é que, na fase II, há uma queda mais rápida na pressão arterial; na fase IV, há ausência da superação da pressão arterial basal e um prolongamento do tempo de recuperação da pressão arterial. Isso parece apontar para uma redução da vasoconstrição periférica mediada pelas fibras noradrenérgicas do sistema nervoso simpático <sup>[36]</sup>.

Evidentemente, a avaliação *per se* da pressão arterial sistêmica entre as posições de decúbito e ortostase ativa servem como pesquisa para a possível existência de HO.



## **VII. Conclusão**

A denervação noradrenérgica pós-ganglionar é um achado bastante corriqueiro na DP, embora não esteja necessariamente associada à progressão da doença. De fato, parece ocorrer quase que independentemente do curso motor “clássico” da mesma, dando a entender que algumas manifestações cardiovasculares podem ser esperadas como típicas da DP. Percebe-se que as alterações cardiovasculares, sobretudo aquelas da esfera autonômica, são comuns em pacientes com DP e deveriam ser avaliadas sempre que possível, pois trazem graves prejuízos à saúde e qualidade de vida de uma parcela significativa dos pacientes. Sintomas comuns como HO e hipotensão pós-prandial podem ser pesquisados com exames simples e corriqueiros e devem ser tratados de acordo com as particularidades de cada paciente.

### VIII. Referências Bibliográficas

1. Parkinson J. An essay on shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 2006; 9.
3. Braak H, Bohl JR, Müller CM, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21:2042.
4. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70:1916.
5. Wolters ECh, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booy J, BerendseHW, et al. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(S2):103–9.
6. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* Aug 2007;13(6):323–32.
7. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59:591.
8. Barone P et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1641.
9. Machado, A. B. M.. *Neuroanatomia Funcional*. 2. ed.. São Paulo: Atheneu, 1998.
10. Stacy M (1999) Managing late complications of Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 83:469–481.
11. Cersosimo MG, Benarroch EE (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 23:1065–1075.
12. Edwards L, Quigley EM, Hofman R, Pfeiffer RF. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Mov Disord* 1993;8:83–6.
13. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269–71.
14. Potulska A, Friedman A, Krollicki L, Psychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:349–53.
15. Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO. Manometric abnormalities of the esophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:361–4.

16. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Omaha E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Adv Neurol* 1993;60:217–21.
17. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396:67–72.
18. Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T. Disturbance of micturition in Parkinson's disease. *No To Shinkei* 2001;53:1009–14.
19. Weiner WJ, Lang AE. Parkinson disease. *Movement disorders. A comprehensive survey*. New York, Futura Publishing, 1989; 23-115.
20. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002;59:807–11.
21. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;16:1446–50.
22. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:486–91.
23. Sharabi, Y., et al., 2003. Neurotransmitter specificity of sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 60, 1036–1039.
24. Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol* Jan 1971;24(1):50–7.
25. [Goldstein, D.S., et al., 1997. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N. Engl. J. Med.* 336, 696–702].
26. Fujishiro et. al 2008. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1085-92.
27. 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;46:1470.
28. Kapoor WN, Karpf M, Wienand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983;309:197-204.
29. Bleasdale-Barr KM, Mathias CJ. Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. *J R Soc Med* Jul 1998;91(7):355–9.

30. Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Aug 1997;63(2):228–34.
31. Goldstein, D.S., Sharabi, Y., 2009. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 119, 139–146.
32. Pihla SJ, Rinne JO, Rinne UK, Seppanen A. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90: 221–6.
33. Maule S. et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007 Mar;7(1):63-70.
34. Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* Feb 15 2006;241(1–2): 59–65.
35. Fox ML, Keteyian SJ. Bases fisiológicas do exercício e do esporte. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.] [McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Fisiologia do exercício, energia, nutrição e desempenho humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
36. Goldstein, D.S., Tack, C., 2000. Non-invasive detection of sympathetic neurocirculatory failure. *Clin. Auton. Res.* 10, 285–291.