

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CUTÂNEA
SIMPÁTICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

PEDRO SCHESTATSKY

Orientador: Prof. Dr. Irênio Gomes

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Dissertação de Mestrado

2004

Aos meus pais, Sidnei Samuel Schestatsky e Maria Elisa Zanella, à minha avó, Ida Sprinz Schestatsky e aos meus irmãos, Gustavo e Ricardo pelo seu carinho, mas principalmente ao meu querido avô Nestor que já não está mais entre nós.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas e instituições que em diversas formas contribuíram para que esta dissertação fosse concluída, em especial ao(à):

- Dr. Irênio Gomes, médico neurofisiologista e orientador deste trabalho, pelas valiosas e brilhantes contribuições em todas as etapas do projeto e pela sua disponibilidade, em meio a tantos outros projetos, em compartilhar do seu vasto conhecimento não só de neurofisiologia, mas de bioestatística aplicada;
- Dr. Carlos Rieder pelo apoio técnico na área de distúrbios de movimento, e Epidemiologia, bem como de incentivo constante;
- Ao Dr. João Arthur Ehlers, médico neurofisiologista, pelo despertar constante de inquietudes relacionadas ao projeto, à Medicina e à Neurofisiologia;
- À Suzi dos Santos Gutierrez e Ana, técnicas de eletromiografia e potenciais evocados do HCPA, pelo seu auxílio na realização dos exames e pela sua amizade e carinho constantes;
- Ao Dr. Clovis Roberto Francesconi, professor e chefe do Serviço de Neurologia do HCPA, por acreditar e apostar na minha capacidade profissional ao disponibilizar o seu Serviço para as avaliações clínico-eletrofisiológicas;
- Aos médicos neurofisiologistas, Daniel Nora Bocchese e Jéferson Becker pelo espaço e pelo incentivo para realização do projeto;
- Ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, pela oportunidade de ensino e aprimoramento científico;
- Dra. Sandra Costa Fuchs, pela confiança e respeito pela minha pessoa, que resultaram em valiosas contribuições ao planejamento e controle de vieses do estudo;

- Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves, pelo imenso conhecimento compartilhado e pelas contribuições decisivas na reta final do projeto, além de me conceder o privilégio de tê-la como parte da Banca do presente Mestrado;
- Luciano Oliveira e Letícia Konrath, secretários do Curso de PPG, por atender prontamente aos meus questionamentos e por me fornecerem caminhos mais curtos para a efetivação de várias etapas do projeto;
- Olavo Bohrer, meu amigo, e novamente à minha mãe, Maria Elisa Zanella, autoridades reconhecidas na área de tradução de artigos para o inglês;
- Sônia Beatriz Cócara de Souza, pelas válidas orientações e sugestões de uma recém- Doutora pela PPG em Ciências Médicas: Psiquiatria;
- Professores Jaderson Costa da Costa (PUC-RS) e Gilberto Mastrocola Manzano (UNIFESP) por aceitarem o convite de fazer parte da banca da minha dissertação, o que me deixou extremamente honrado;
- Dr. Valls Solé, neurofisiologista espanhol, por toda a sua inspiradora obra na área de Neurofisiologia dos distúrbios do movimento e pelas relevantes sugestões ao trabalho;
- Maria Helena Werle, minha namorada, pela compreensão das minhas repetidas ausências, principalmente na reta final do projeto;
- Secretárias magníficas, Terezinha Laggazio e Sandra Schmaedecke, que conseguiram obter todas as referências bibliográficas que precisei;
- Pacientes e controles, que de forma voluntária, sincera e assídua colaboraram decisivamente para a resolução do projeto, especialmente aos pacientes a quem este trabalho é também dedicado.

SUMÁRIO

• LISTA DE ABREVIATURAS.....	06
• LISTA DE TABELAS.....	07
• LISTA DE ANEXOS.....	07
• INTRODUÇÃO.....	08
• REVISÃO DA LITERATURA.....	11
• OBJETIVOS.....	38
• REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	39
• ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	46
Abstract.....	48
Introduction.....	50
Methods.....	51
Results.....	54
Discussion.....	57
References.....	62
Tables.....	66
• ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	73
Resumo.....	75
Introdução.....	77
Métodos.....	79
Resultados.....	82
Discussão.....	85
Referências Bibliográficas.....	90
Tabelas.....	94
• ANEXOS.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS

- DP:Doença de Parkinson
- ESCADL Escala de Atividades de Vida Diária
- ESCHY Escala Hoehn & Yahr
- RCS: Resposta Cutânea Simpática
- SNA: Sistema Nervoso Autônomo
- SNC: Sistema Nervoso Central
- SNP Sistema Nervoso Periférico
- SNS: Sistema Nervoso Somático
- SNV: Sistema Nervoso Visceral

LISTA DE TABELAS

- **TABELA 1:** Parâmetros de normalidade a RCS obtidos através dos percentis 1% e 99% dos valores obtidos dos controles saudáveis da mesma faixa etária;
- **TABELA 2:** Comparação de valores da RCS entre pacientes com DP e controles sadios da mesma faixa etária;
- **TABELA 3:** Comparação de valores da RCS entre pacientes com ou sem alteração na hipotensão postural e variação do intervalo R-R;
- **TABELA 4:** Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP conforme características clínicas;
- **TABELA 5:** Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP entre diferentes sintomas disautonômicos;
- **TABELA 6:** Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP entre diferentes medicamentos antiparkinsonianos;
- **TABELA 7:** Correlação entre valores da RCS com idade, idade do início e duração da DP.
- **TABELA 8:** Correlação entre valores da RCS e idade, idade de início e duração da DP após estratificação por gravidade

LISTA DE ANEXOS

- **ANEXO 1:** Questionário clínico: aspectos parkinsonianos e disautonômicos;
- **ANEXO 2:** Critérios da doença de Parkinson;
- **ANEXO 3:** Escala Hoehn & Yahr;
- **ANEXO 4:** Escala de Atividades de Vida Diária;
- **ANEXO 5:** Protocolo de avaliação neurofisiológica;
- **ANEXO 6:** Descrição dos testes neurofisiológicos realizados;
- **ANEXO 7:** Termo de Consentimento Esclarecido;

INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é funcionalmente definido como um sistema responsável pela manutenção do equilíbrio interno corporal (homeostasia), sendo o hipotálamo a principal estrutura coordenadora do mesmo (IVERSEN et al., 2001). É dividido em três porções: simpática, parassimpática e entérica.

A atividade simpática geralmente reduz a secreção glandular, enquanto que a estimulação parassimpática produz promove secreção. No entanto, as glândulas sudoríparas são uma exceção a esta regra, uma vez que a estimulação simpática, através do neurotransmissor acetilcolina, promove sudorese (IVERSEN et al., 2001), contribuindo para o controle termorregulatório (GOLDSTEIN, 2002).

A disfunção autonômica ou disautonomia é um distúrbio em que alterações na atividade do SNA adversamente afetam a saúde (GOLDSTEIN, 2003). As causas mais comuns de disautonomia são o uso de medicamentos, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antihipertensivos ou antineoplásicos, alcoolismo, diabetes melito, amiloidose, mieloma múltiplo, trauma raquimedular e algumas condições vasculares e/ou inflamatórias (CHAUDHURI, 2001; GOLDSTEIN 2002). Pode envolver tanto o Sistema Nervoso Central (SNC) quanto o Sistema Nervoso Periférico (SNP) e manifestar-se clinicamente por uma grande variedade de sinais e sintomas (MCLEOD & TUCK, 1987).

O envolvimento autonômico pode ser avaliado objetivamente através da mensuração da função simpática ou parassimpática através de diferentes testes clínicos, bioquímicos e eletrofisiológicos (ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). Para este propósito, a resposta cutânea simpática (RCS), tem demonstrado ser um teste acurado (HIRASHIMA et al., 1996; CHOI, 1998). A RCS mede uma alteração transitória do potencial elétrico da pele sobre a palma da mão ou sola do pé, reflexamente evocado por uma variedade de estímulos internos ou externos (FAGIUS & WALLIN, 1980) e parece refletir alterações de voltagem devido à ativação sincronizada das glândulas

sudoríparas écrinas palmares ou plantares sob o controle do sistema nervoso simpático (UNCINI et al., 1988). Experimentos em animais têm sugerido que os prováveis geradores deste reflexo são o hipotálamo posterior ou a formação reticular mesencefálica (UNCINI et al., 1988). A RCS, no entanto, é um teste clínico útil para obtenção de informações objetivas sobre o sistema nervoso simpático (HIRASHIMA et al., 1996), tanto da porção pós-ganglionar, em particular nos pacientes com neuropatia diabética e alcoólica, quanto indiretamente na função pré-ganglionar, já que encontra-se freqüentemente alterado em patologias do SNC, tais como esclerose múltipla ou lesão espinhal (WANG et al., 1993).

Disfunção autonômica é freqüentemente vista em pacientes com parkinsonismo (TURKKA & MYLLYLA, 1987; BENARROCH & CHANG, 1993; DENISLIC & MEH, 1996; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002; KORCHOUNOV et al., 2003) e geralmente é resultante de disfunção ou desregulação de um ou mais componentes do SNA (disfunção simpática noradrenérgica/colinérgica e/ou parassimpática colinérgica) (GOLDSTEIN, 2003). No entanto, alguns autores discordam deste achado, ao demonstrar a raridade deste envolvimento autonômico na doença de Parkinson (DP) (HUGHES et al., 1992; MERELLO et al., 1992; THOMAIDES et al., 1993; CHURCHYARD et al., 1997; CHOI, 1998; FISCHER et al., 2001).

Os trabalhos que avaliam o papel da RCS na DP, entretanto, são muito heterogêneos, de difícil comparação, e com diferenças metodológicas que limitam sua validade externa. Embora a maioria dos estudos tenha apresentado diferenças estatisticamente significativas de pelo menos um parâmetro da RCS com relação aos controles, não se pode fazer conclusões definitivas sobre o verdadeiro papel da RCS na avaliação autonômica dos pacientes portadores da DP, já que os mesmos também carecem de análises com características clínicas da doença.

Esse é um estudo transversal agrupado pelo fator em estudo onde foram avaliados pacientes com DP com ou sem sintomas disautonômicos, nos quais foram

realizados o teste da RCS, buscando a detecção de anormalidades e associação com características clínicas da DP, sinais e sintomas de disautonomia, uso de medicações antiparkinsonianas e outros testes que avaliam a função autonômica, tais como hipotensão ortostática e análise da variação do intervalo R-R.

REVISÃO DA LITERATURA

O Sistema Nervoso Autônomo e sua organização funcional

O termo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) foi primeiramente introduzido por Langley há 100 anos (LANGLEY, 1903), ao referir-se a neurônios localizados em gânglios fora do cérebro e da medula espinhal que pareciam ter funções independentes ou autônomas em relação ao Sistema Nervoso Central (SNC) (GOLDSTEIN, 2002). Anos mais tarde, Cannon (CANNON, 1914) adicionou o componente adrenal ao controle da homeostase, denominando-o de sistema “simpatoadrenal”

O SNA tem três divisões principais: simpático, parassimpático e entérico. As divisões simpáticas e parassimpáticas inervam os músculos cardíacos, músculos lisos, tecidos glandulares e fazem intermediações de uma grande variedade de reflexos viscerais. Estas duas divisões incluem os neurônios sensitivos associados com os nervos espinhais e cranianos, os neurônios motores pré e pós-ganglionares, e o circuito do SNC que conecta e modula os neurônios sensitivos e motores. A substância de transmissão dos nervos simpáticos é a noradrenalina, ao passo que a substância transmissora dos nervos parassimpáticos é a acetilcolina. Por isso frequentemente as fibras do primeiro sistema são chamadas de adrenérgicas e as da segunda de colinérgicas. Uma exceção é feita no que diz respeito ao órgão efetor glandular écrino, envolvido na regulação da sudorese, onde apesar da inervação ser simpática, o neurotransmissor envolvido é a acetilcolina (DUUS, 1985).

O SNA é, portanto, funcionalmente definido como um sistema responsável pela manutenção do equilíbrio interno corporal (homeostasia), sendo o hipotálamo a principal estrutura coordenadora do mesmo (IVERSEN et al., 2001). A estimulação da porção anterior do hipotálamo, sobretudo na região pré-óptica, resulta em aumento da atividade

do sistema parassimpático, enquanto a estimulação da porção basal (caudal) da mesma estrutura, sobretudo no núcleo posterior e da área lateral leva a um aumento da atividade do sistema parassimpático (DUUS, 1983). É importante salientar que o cérebro não estabelece a mesma distinção rigorosa entre o sistema simpático e parassimpático da mesma forma que é visto nas estruturas infra-segmentares do SNC (tronco encefálico, medula espinhal) e do Sistema Nervoso Periférico (SNP).

Em contraste com o sistema nervoso somático ou voluntário (SNS), o SNA é considerado como um sistema nervoso visceral, tanto do ponto de vista sensitivo quanto motor, de funcionamento involuntário, regulado centralmente através de um número de complexas e intercambiáveis áreas localizadas no cérebro e tronco encefálico (CHAUDHURI, 2001). Sua organização anatômica também difere do SNS, pois, além de possuir topografia específica ao longo da medula espinhal (FIGURA 1), sua via motora eferente contém dois neurônios separados por um gânglio autonômico, este localizado fora do SNC. Tais neurônios são denominados de pré e pós-ganglionares, que inervam órgãos efetores possuidores de tecido muscular liso, estriado cardíaco ou glandular. Já no caso do SNS, o neurônio motor efetor projeta-se diretamente aos músculos esqueléticos, sem a existência de um gânglio entre o primeiro neurônio e o corno anterior da medula (FIGURA 2).

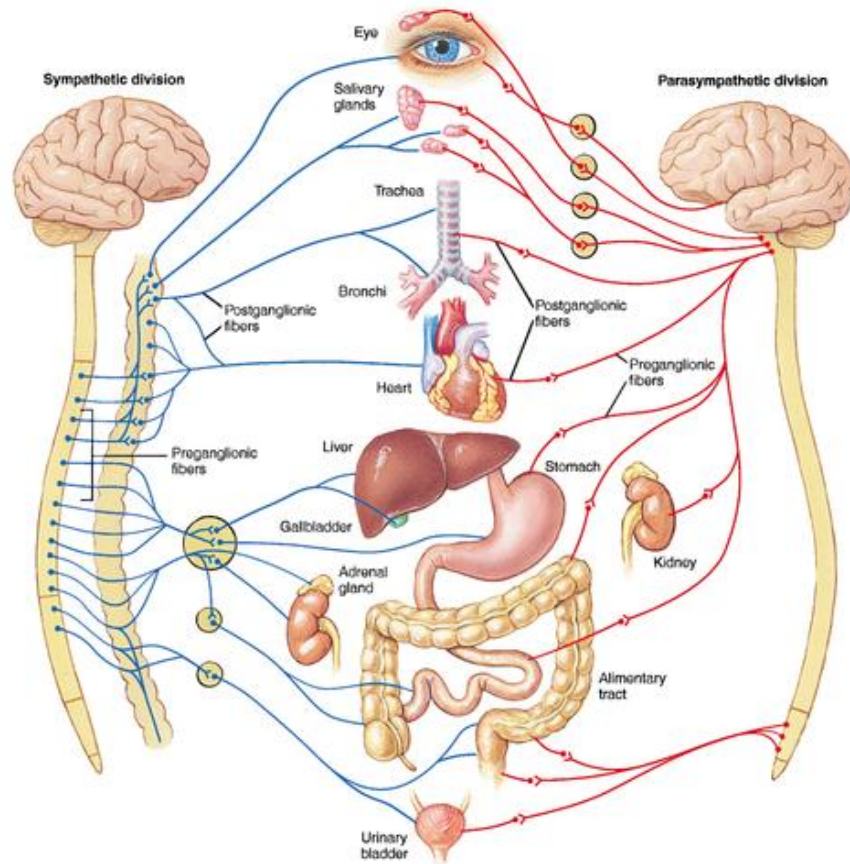


Figura 1: Distribuição esquemática do SNA simpático (tóraco-lombar) e parassimpático (crânio-sacral). Extraído do site www.mhhe.com/socscience/intro/ibank/set4.htm

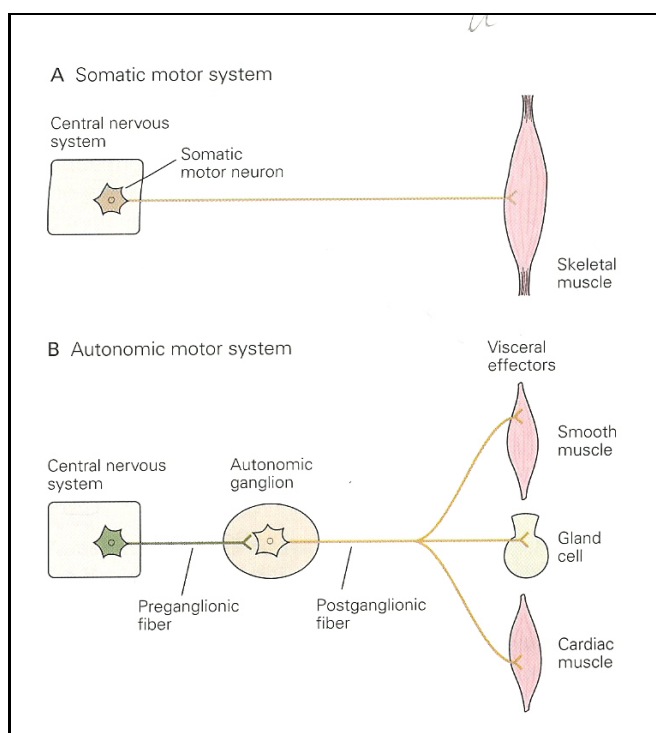


Figura 2: Organização anatômica das vias motoras somáticas e viscerais (autônômicas).

Extraído de Kandel et al, 2001)

A divisão entérica tem a maior autonomia do que as anteriores e compreende um grande e auto-suficiente sistema, possuidor de mínimas conexões com o resto do sistema nervoso. Consiste, portanto, de neurônios motores e sensitivos do trato gastrointestinal que media os reflexos digestivos (IVERSEN et al., 2001).

A relação entre as vias simpáticas e parassimpáticas não é tão simples e independente como sugerida por Cannon (1914). Ambas divisões são tonicamente ativas e operam conjuntamente, uma com a outra, e com o sistema motor somático, para a regulação da maioria dos comportamentos, tanto em situações normais, quanto em situações de emergência. Embora várias funções viscerais sejam controladas predominantemente por uma ou outra divisão, e embora tanto o sistema simpático como o parassimpático freqüentemente exerçam efeitos opostos nos tecidos-alvo por eles inervados, é o balanço da atividade entre estes dois que auxilia na manutenção de um

ambiente estável face às mudanças das condições ambientais externas (IVERSEN et al., 2001).

A organização anatômica do SNA

Os neurônio motores dos sistemas simpático e parassimpático estão localizados fora da medula espinhal, mais precisamente no gânglio autonômico (FIGURA 1). Os neurônio motores autonômicos, também chamados de neurônios pós-ganglionares, são ativados pelos axônios dos neurônios centrais (pré-ganglionares), cujos corpos celulares estão localizados na medula espinhal ou tronco encefálico, da mesma forma que os neurônios motores somáticos. Assim sendo, no sistema motor visceral, a sinapse no gânglio autonômico se dá entre o neurônio eferente com corpo celular localizado no SNC (neurônio pré-ganglionar) e o neurônio pós-ganglionar, que inerva o alvo tecidual periférico.

Os sistemas nervosos simpático e parassimpático apresentam componentes sensitivos interoceptivos claramente definidos e que produzem uma aferência ao SNC e desempenham um importante papel nos reflexos autonômicos. Adicionalmente, algumas fibras sensitivas que projetam-se para a medula espinhal através das raízes posteriores também enviam ramos nervosos para o gânglio autonômico, formando então um circuito reflexo que controla algumas funções autonômicas viscerais (ver a seguir “Impulsos sensitivos e a ocorrência de reflexos autonômicos”), em um nível inconsciente.

Achados recentes da anatomia funcional da lâmina I do sistema espinho tálamo-cortical indicam que a interocepção deve ser redefinida como uma condição fisiológica de todo o organismo, e não simplesmente da víscera em questão. O sistema é uma via aferente homeostática que transmite sinais de aferências primárias de curto de pequeno diâmetro que representam o status fisiológico de todos os tecidos do corpo.

A inervação dos tecidos-alvo pelos nervos autonômicos também difere marcadamente da inervação dos músculos esqueléticos pelos nervos motores somáticos. Diferentemente dos músculos esqueléticos que apresentam regiões pós-sinápticas específicas (as placas motoras), as células-alvo das fibras nervosas autonômicas não possuem sítios pós-sinápticos especializados, tais como as zonas ativas dos neurônios motores somáticos. Ao invés disso, suas terminações nervosas apresentam vários entumescimentos (varicosidades) onde são acumuladas substâncias neurotransmissoras contendo vesículas (IVERSEN et al., 2001). A noradrenalina é o mensageiro químico principal do sistema nervoso simpático, enquanto que a acetilcolina é o do sistema nervoso parassimpático (MCLEOD et al., 1987; GOLDSTEIN, 2002). Conseqüentemente, a transmissão sináptica ocorre em múltiplos sítios ao longo dos terminais axônicos altamente ramificados dos neurônios autonômicos. Assim, os neurotransmissores podem difundir-se por grandes distâncias (até centenas de nanômetros) para alcançar seus alvos. Em contraste com a comunicação ponto-a-ponto que ocorre no SNS, os neurônios do SNA exercem um controle mais difuso sobre os tecidos-alvo, de forma que uma pequena quantidade de fibras motoras altamente ramificadas pode regular a função de uma grande quantidade de fibras musculares lisas de tecido glandular.

Vias autonômicas simpáticas

O sistema nervoso simpático apresenta ambas vias centrais e periféricas. O centro principal de controle deste sistema é o hipotálamo, mas há conexões com a formação reticular bulbar, córtex orbifrontal, giro do cíngulo, córtex cerebral, amígdala, ínsula e em outros sítios menos importantes. Vias descendentes procedentes do hipotálamo, formação reticular bulbar antero-lateral, núcleo do trato solitário, núcleos serotoninérgicos da rafe e outros sítios fazem sinapse com as células das colunas intermediolaterais, que

se estendem de T1 a L2 (MCLEOD et al., 1987). Os axônios destes neurônios deixam a medula espinhal através da raiz anterior e inicialmente acompanham o trajeto do nervo espinhal (FIGURA 3). Eles então separam-se dos axônios motores somáticos e dividem-se em dois ramos comunicantes brancos: um deles faz sinapse com um neurônio pós-ganglionar dentro do gânglio autonômico paravertebral e o outro segue em direção aos gânglios prevertebrais e medula adrenal.

O neurônio pós-ganglionar, por sua vez, passa a ser chamado de ramo comunicante amielínico cinza, que se ramifica em fibras pós-ganglionares que irão inervar os órgãos efetores.

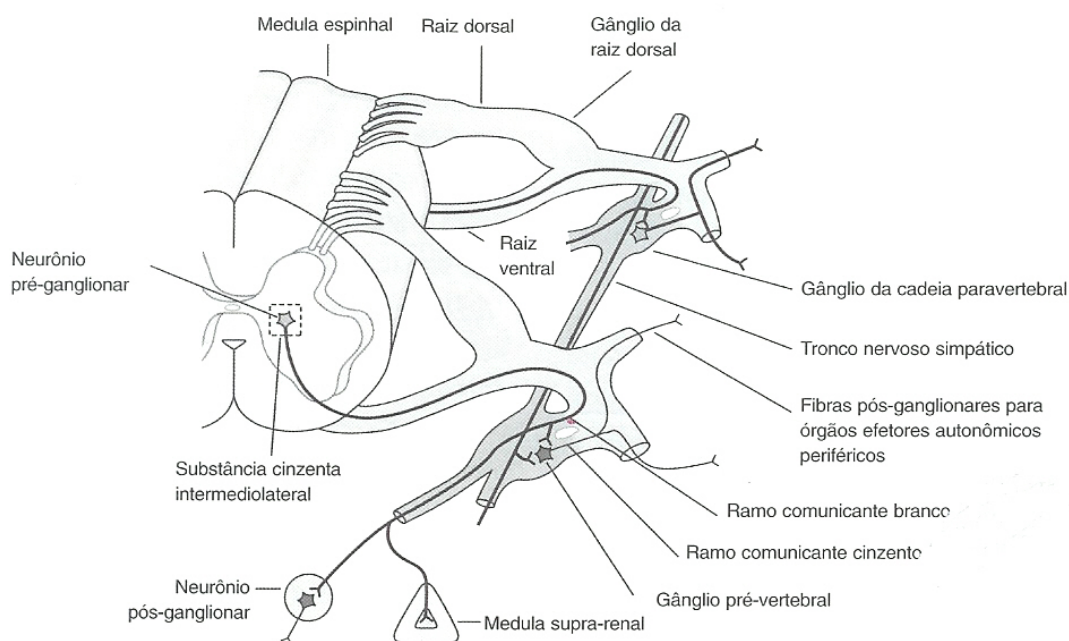


Figura 3: Organização anatômica dos axônios pré e pós-ganglionares simpáticos. Extraído de Burst, 2000.

Como já supracitado, as fibras pré-ganglionares do sistema nervoso simpático são colinérgicas e as pós-ganglionares, adrenérgicas, exceto pelas fibras pós-ganglionares colinérgicas que inervam as glândulas sudoríparas.

Neurônios pré-ganglionares do SNA simpático

A maioria dos neurônios pré-ganglionares são fibras mielinizadas de curto diâmetro e de alta velocidade. Cada fibra pré-ganglionar faz sinapse com vários neurônios pós-ganglionares no sistema nervoso simpático, na proporção de 1:10. Esta divergência permite a atividade coordenada nos neurônios simpáticos em vários níveis espinhais distintos. Um grupo de fibras pré-ganglionares passa através dos gânglios simpáticos e ramos dos nervos esplâncnicos para fazer sinapse com os neurônios de gânglios prevertebrais, como já falado, tais como os gânglios celíaco, mesentérico superior e inferior. Os neurônios, nestes gânglios, inervam o sistema gastrointestinal, órgãos gastrointestinais acessórios, tais como pâncreas e fígado, rins; bexiga e genitália.

Um outro grupo de fibras pré-ganglionares corre através do nervo esplâncnico torácico no abdome e inerva a medula adrenal.

Neurônios pós-ganglionares do SNA simpático

Os axônios dos neurônios pós-ganglionares são muito pouco mielinizados e deixam o gânglio através dos ramos cinzentos. As células pós-ganglionares que inervam as estruturas da cabeça estão localizadas no gânglio cervical superior, que é uma extensão rostral da cadeia simpática. Os axônios destas células percorrem ao longo dos ramos da artéria carótida ao seus alvos ao nível cefálico. As fibras pós-ganglionares que

inervam o resto do corpo, trafegam pelos nervos espinhais em direção aos seus alvos compondo 8% do diâmetro dos mesmos.

Neurônios dos gânglios torácico superior e cervical inervam vasos sanguíneos cranianos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos e glândulas e órgãos viscerais da cabeça e tórax (incluindo as glândulas lacrimais e salivares, coração, pulmões e vasos sanguíneos). Neurônios dos gânglios torácico inferior e paravertebrais inervam vasos sanguíneos periféricos, glândulas sudoríparas e músculo liso pilomotor.

Porção supra-segmentar do SNA

A coordenação do SNA é possibilitada por estruturas do tronco encefálico e lobo frontal altamente interconectadas que formam uma rede autonômica central. O componente chave desta rede é o núcleo do trato solitário, que recebe aferência visceral dos nervos cranianos VII, IX e X, usando esta informação para modular a função autonômica de duas formas: (1) projetando neurônios em vias que distribuem as informações sensitivas viscerais no cérebro e outras que controlam as respostas autonômicas simples e (2) agindo como integrador da função autonômica com respostas endócrinas e comportamentais mais complexas, processo pelo qual o hipotálamo desempenha importante papel (CHAUDHURI, 2001).

Na primeira forma em que o núcleo do trato solitário usa a informação visceral para modular a função autonômica, há o envolvimento das seguintes estruturas: bulbo anterolateral, núcleo ambíguo, núcleo motor dorsal do vago, núcleo parabraquial,

substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo, córtex e amígdala, conforme FIGURA 4.

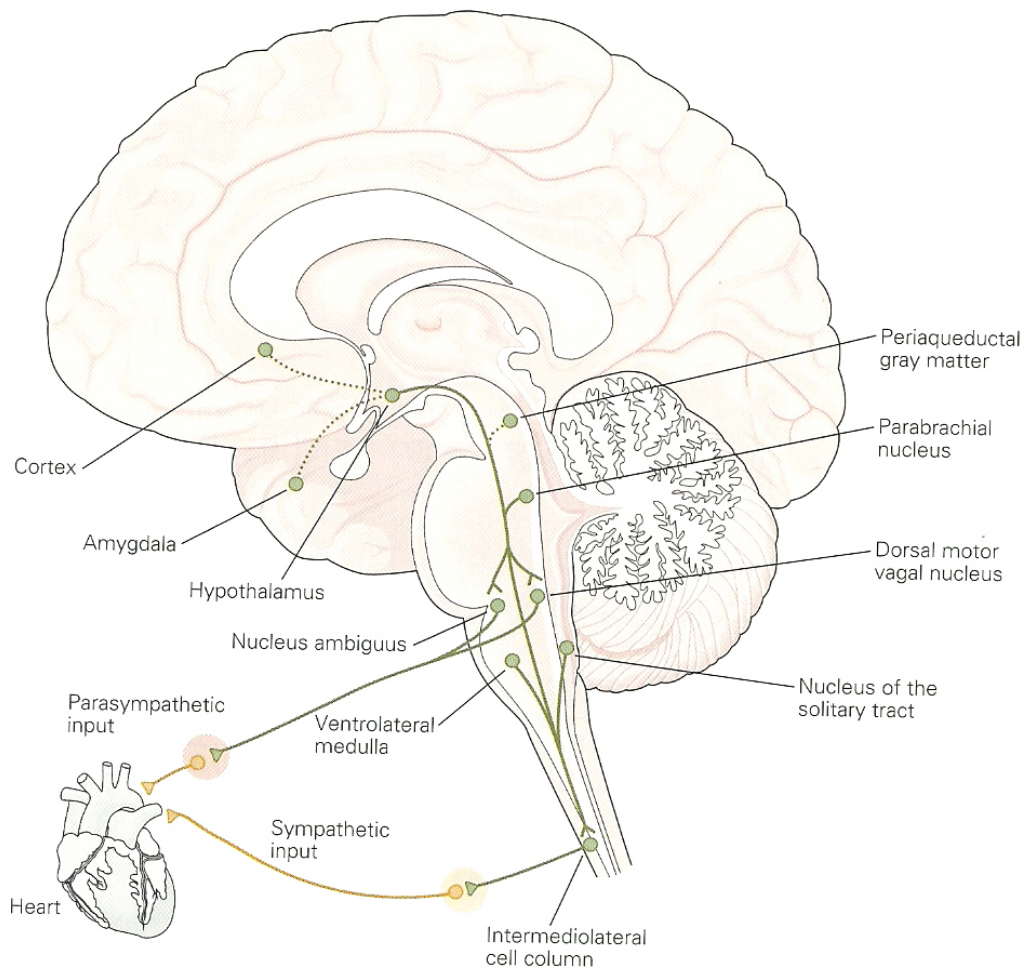


Figura 4: Centros autonômicos e suas vias no controle da função cardíaca

Assim, lesão ou interrupção de qualquer uma destas estruturas ou vias (ascendentes e descendentes), que passam pelo hipotálamo, podem desencadear respostas disautonômicas (IVERSEN et al., 2001).

O Hipotálamo: centro primordial do controle do SNA

O Hipotálamo integra funções autonômicas e endócrinas com o comportamento, a partir de cinco necessidades fisiológicas básicas (IVERSEN et al., 2001): (1) controle da pressão arterial e eletrólitos, através da ingestão hídrica e salina com intuito de manter osmolaridade e tônus vasomotor; (2) regulação da temperatura corporal, através da procura por ambientes mais frios ou quentes; (3) fornecimento de energia para o metabolismo através da regulação da ingestão, digestão e taxa metabólica; (4) regulação da reprodução através do controle hormonal, gravidez e lactação e (5) respostas emergenciais ao estresse, incluindo repostas imunológicas e físicas ao estresse ao controlar fluxo sanguíneo aos músculos e/ou outros tecidos e secreção de hormônios adrenais.

O hipotálamo pode ser anatômica e funcionalmente dividido em três regiões: anterior, média e posterior, conforme FIGURA 5).

- Divisão Anterior: área pré-óptica – integração dos diferentes tipos de informação sensitiva para julgamento de desvio de limites biológicos. Controla pressão arterial, ciclos de atividade, temperatura corporal, vários hormônios e reprodução;

- Divisão Posterior: corpo mamilar, provavelmente relacionado com mecanismo sono/vigília

- Divisão Média: contém os núcleos dorsomedial, ventromedial, paraventricular (controle hipofisário anterior e posterior), supraóptico e arqueado. O núcleo paraventricular contém neurônios (parvocelulares) que inervam tanto neurônios pré-ganglionares simpáticos quanto parassimpáticos na medula espinhal e bulbo, desempenhando um papel na resposta do SNA, conforme FIGURA 5:

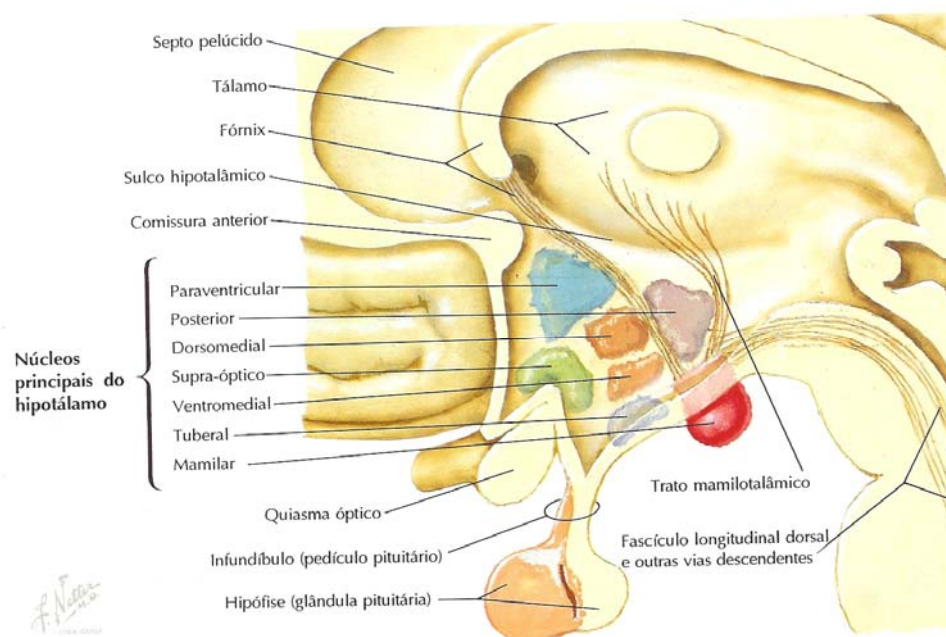


Figura 5: Hipotálamo e seus núcleos: o núcleo paraventricular (em azul) contém neurônios simpáticos e parassimpáticos que se conectam ao bulbo e medula espinhal. Extraído de Netter, 1996

O hipotálamo, portanto, age sobre o SNA como modulador dos circuitos reflexos viscerais que é basicamente organizado no ao nível do tronco encefálico através de duas formas. Primeiro, se projeta para três regiões importantes no tronco encefálico e na medula espinhal:

a) projeção ao núcleo do trato solitário, o grande receptor sensitivo visceral, que por sua vez age sobre o núcleo do nervo vago e outros neurônios parassimpáticos do tronco encefálico, controlando a temperatura, frequência cardíaca, pressão arterial e respiração

b) projeção à região antero-rostral do bulbo que controla os impulsos pré-ganglionares da função simpática. Ao estimularmos a porção lateral do hipotálamo, que conecta-se com esta porção do tronco encefálico, geramos uma à ativação simpática

generalizada, caracterizada por piloereção, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, sudorese e dilatação pupilar.

c) projeção direta sobre a via autonômica da medula espinhal.

Hipotálamo e sistema termoregulatório

Mesmo que a excitação sistêmica do sistema termoregulatório originado no hipotálamo usualmente envolva vias parassimpáticas e mesmo que as glândulas sudoríparas também sejam estimuladas por agonistas parassimpáticos (acetilcolina, pilocarpina), é provável que as descargas eferentes sejam primordialmente carreadas através das vias simpáticas. O controle central é então regulado através da função aferente de receptores cutâneos e temperatura corporal (TURKKA & MYLLYLA, 1987).

Impulsos sensitivos e a ocorrência de reflexos autonômicos

Com intuito de manter a homeostase o SNA responde a vários diferentes tipos de impulsos sensitivos. Alguns destes são somatossensitivos, como por exemplo, um estímulo nocivo que ativa neurônios simpáticos que regulam a vasoconstrição local, necessária para a redução de sangramento quando a barreira cutânea é lesada. Ao mesmo tempo, o estímulo ativa fibras aferentes nociceptivas no trato espinotalâmico com colaterais axônicas para uma área bulbar ventrolateral rostral que coordena os reflexos autonômicos gerando ativação simpática difusa e conseqüente aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, com intuito de aumentar a perfusão arterial e preparar o indivíduo para fuga ou uma defesa vigorosa.

Reflexos glandulares

O papel usual do SNA é controlar uma variedade de reflexos oculares e viscerais. Alguns destes reflexos são relativamente rápidos, como por exemplo, o ajuste do tamanho pupilar em resposta a luz. Outros, tais como a secreção glandular ou respostas gastrointestinais a comida são lentas. Algumas funções corporais estão sobre controle duplo dos sistemas motores somáticos e autonômicos.

A atividade simpática geralmente reduz a secreção glandular uma vez que produz vasoconstrição, enquanto que a estimulação parassimpática produz aumento do fluxo sanguíneo local e promovendo a secreção. No entanto, as glândulas sudoríparas são uma exceção a esta regra, uma vez que a estimulação simpática promove sudorese através do neurotransmissor acetilcolina e não noradrenalina.

Disfunção autonômica

A disfunção autonômica ou disautonomia é um distúrbio em que alterações na atividade do SNA adversamente afetam a saúde (GOLDSTEIN , 2003). A maior causa de disautonomia é secundária (GOLDSTEIN, 2002), tal como é visto em pacientes usuários de medicamentos antidepressivos, antipsicóticos, antihipertensivos ou antineoplásicos, alcoolistas, portadores de diabetes melito, amiloidose, mieloma múltiplo, trauma raquimedular e algumas condições vasculares e/ou inflamatórias (CHAUDHURI, 2001). Menos comumente, as disautonomias refletem uma anormalidade primária do sistema autonômico ou da regulação destes sistemas. Ambos os tipos de anormalidade parecem ocorrer na DP (GOLDSTEIN, 2003).

Às vezes a insuficiência autonômica pode dominar a apresentação clínica e não ter causa claramente conhecida; a esta situação denomina-se de Insuficiência Autonômica Crônica Primária ou Disfunção Autonômica Pura (GOLDSTEIN, 2002), uma

condição considerada de ocorrência rara e que pode tratar-se na verdade de uma atrofia de múltiplos sistemas ainda não diagnosticada (CONSENSUS STATEMENT ON THE DEFINITION OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION, PURE AUTONOMIC FAILURE, AND MULTIPLE SYSTEM ATROPHY, 1996).

Manifestações clínicas da disautonomia

Disfunção autonômica pode envolver tanto o sistema nervoso central quanto o periférico (MCLEOD & TUCK, 1987) e manifesta-se clinicamente por uma grande variedade de sintomas. O mais importante destes sintomas é a hipotensão postural, que pode resultar em síncope ou pré-síncope (CHAUDHURI, 2001).

As disfunções autonômicas podem variar de episódios transitórios em pessoas saudáveis até como coadjuvantes de doenças neurodegenerativas progressivas; de condições em que a função autonômica alterada desempenha papel fisiopatológico primário ou que piora uma patologia independente (GOLDSTEIN, 2002)

Sabendo que o neurotransmissor noradrenalina é o mensageiro químico principal do sistema nervoso simpático, enquanto que a acetilcolina é o do sistema nervoso parassimpático, Goldstein (2003) propôs uma subdivisão didática relativa às porções acometidas deste sistema e suas respectivas sintomatologias associadas, conforme abaixo (TABELA 1):

Tabela 1: Sinais e sintomas conforme acometimento do SNA porções simpática ou parassimpática (Modificado de GOLDSTEIN, 2003)

Função autonômica	Sinais e sintomas
Hipofunção parassimpática colinérgica	<i>constipação, boca seca, frequência cardíaca constante, retenção urinária e distensão vesical e, no homem, disfunção erétil;</i>

Hiperfunção parassimpática colinérgica	<i>vasodilatação, hipotonia muscular, bradicardia, contração da bexiga com incontinência urinária e aumento do peristaltismo.</i>
Hipofunção simpática colinérgica	<i>diminuição da sudorese (anidrose)</i>
Hiperfunção simpática colinérgica	<i>aumento da sudorese</i>
Hipofunção simpática adrenérgica	<i>intolerância e hipotensão ortostática, disfunção ejaculatória (MATHIAS, 1998)</i>
Hiperfunção simpática adrenérgica	<i>taquicardia, midríase, diminuição da peristalse, controle esfinteriano, piloereção;</i>

Avaliação clínica e laboratorial da disfunção autonômica

O envolvimento autonômico deve ser definido como alteração mensurável da função simpática ou parassimpática avaliados por diferentes testes clínicos, bioquímicos e eletrofisiológicos (ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002).

Além da anamnese e do exame físico focados, vários testes simples, mas informativos, podem ser utilizados para confirmar uma impressão clínica e auxiliar no diagnóstico de disfunção autonômica. Ademais, exames complementares, algumas vezes invasivos, também podem fazer parte desta avaliação (TABELA 2). Dentre as várias manobras de exame físico, as respostas pressóricas e frequência cardíaca à mudança de decúbito, constituem os testes mais simples e informativos de avaliação de função autonômica à disposição do clínico (HIRASHIMA et al., 1996). Com relação aos exames complementares, na avaliação destes pacientes, a determinação da resistência cutânea, também tem demonstrado ser um teste acurado (HIRASHIMA et al., 1996; CHOI, 1998). Outro teste importante avaliando a função sudomotora é a resposta a parassimpaticomiméticos (tais como, a acetilcolina ou a pilocarpina), que depende de um reflexo axonal e está reduzido ou ausente nas lesões simpáticas pós-ganglionares, e não nas lesões pré-ganglionares e centrais (MCLEOD & TUCK, 1987).

Tabela 2. Testes clínicos de função autonômica (MCLEOD & TUCK, 1987)

Testes não-invasivos

Tilt-test
Resposta da frequência cardíaca ao decúbito
Exercícios isométricos
Variação da frequência cardíaca com a respiração
Teste de sudorese: por exemplo, resposta cutânea simpática
Níveis de noradrenalina e vasopressina plasmáticos

Testes Invasivos

Manobra de Valsalva
Sensibilidade Baroreflexa
Infusão de drogas pressóricas

Outros Testes de controle vasomotor

Imersão da mão em água quente
Teste pressórico ao frio
Estresse emocional

Teste de inervação pupilar

Cocaína a 4%
Adrenalina a 0.1%
Hidroxianfetamina 1%
Metacolina 2.5%
Pilocarpina 0.125%

Resposta cutânea simpática - generalidades

A RCS pode ser definida como uma alteração transitória do potencial elétrico da pele sobre a palma da mão ou sola do pé, reflexamente evocado por uma variedade de estímulos internos ou externos aplicados (FAGIUS & WALLIN, 1980). Tais estímulos

incluem tosse ou inspiração profunda, estímulo doloroso ou impulsos elétricos aplicados aos nervos periféricos (SHAHANI et al., 1984). A RCS reflete alterações de voltagem devido à ativação sincronizada das glândulas sudoríparas écrinas palmares ou plantares sob o controle do sistema nervoso simpático (UNCINI et al., 1988). Após a sua primeira descrição por Tarchanoff em 1890, a RCS tem sido extensivamente utilizada em pesquisas neurofisiológicas, tendo sido melhor quantificada a partir de 1984 através dos trabalhos de Shahani (1984) e Knezevic e Bajada (1985) (UNCINI A et al., 1988). Experimentos animais têm sugerido que os prováveis moduladores supra-segmentares da RCS são o hipotálamo posterior ou a formação reticular mesencefálica (UNCINI et al., 1988).

A maioria dos estudos de neurocondução avalia apenas as fibras de condução rápida e não considera as fibras não-mielinizadas, ou de condução mais lenta, constituintes do SNA, tais como as fibras simpáticas (SHAHANI et al., 1984; DUMITRU & ZWARTS, 2002). Neste sentido a RCS é um teste eletrofisiológico que avalia atividade reflexa das vias sudomotoras simpáticas (SHAHANI et al., 1984; CHOI, 1998; HIRASHIMA et al., 1996; MARINIS, 2000), tanto da porção pós-ganglionar, em particular nos pacientes com neuropatia diabética e alcoólica, quanto indiretamente na função pré-ganglionar, já que encontra-se freqüentemente alterado em algumas patologias do SNC, tais como esclerose múltipla e outras mielopatias. Assim, este exame tem sido utilizado em vários distúrbios neurológicos periféricos ou centrais (CHOI, 1998), no entanto sua validade como parâmetro diagnóstico foi primeiramente descrita na avaliação de neuropatias periféricas axonais (FAGIUS & WALLIN, 1980; SHAHANI et al., 1984; NIAKAN & HARATI, 1988).

A RCS, independente da maneira como é obtida (estímulo elétrico, doloroso etc) inclui três fases: (1) somática aferente, (2) central e (3) eferente (FAGIUS & WALLIN, 1980).

A fase aferente é o tempo da transmissão do impulso do sítio de estimulação ao SNC, onde os mesmos são integrados no hipotálamo para controle da sudorese termorregulatória (TURKKA & MYLLYLA, 1987).

A fase eferente consiste de neurônios pré e pós-ganglionares. Como as fibras pré-ganglionares, por serem curtas e mielinizadas e portanto de alta velocidade, seu tempo de condução por motivos práticos, é incluído na fase central. É predominantemente formada pelas células da coluna intermediolateral da medula espinhal, de T1 a L2 (WANG et al, 1993). Assim, a fase eferente acaba correspondendo ao tempo de condução das fibras simpáticas pós-ganglionares ou fibras C, amielínicas de baixa velocidade, sendo responsável por cerca de 42-67% do tempo da latência total e ao retardo ao nível da junção neuro-glandular (UNCINI et al., 1988; TZENG et al., 1993).

Assim, a RCS é teste que avalia conjuntamente as funções simpáticas pré e pós-ganglionares, em que sua latência reflete a somação do tempo de condução aferente, o tempo de processamento central e o tempo de condução das vias simpáticas eferente comuns finais, sendo a última porção mais importante.

Resposta cutânea simpática - técnica

Um estimulador é posicionado sobre o nervo mediano, no punho, ou no nervo fibular/tibial, ao nível do tornozelo. Um estímulo é aplicado ao nervo com uma intensidade de corrente de cerca de 30-100 mA, ou o suficiente para provocar uma sensação desconfortável no paciente. Em seguida, um potencial é registrado na região palmar ou plantar, decorrente de alterações locais da resistência da pele em resposta à ativação sudomotora. Em função da habituação demonstrada pelo método, vários estímulos são provocados, com uma pausa de pelo menos 30 segundos entre cada um. Já que o RCS é presente em indivíduos saudáveis, a perda ou ausência de potencial, bem como valores acima (latência) ou abaixo (amplitude) dos percentis 95 e 5, respectivamente, é interpretada como um sinal patológico (DUMITRU & ZWARTS, 2002).

Com relação à análise da latência, Tzeng et al. (1993) observou que a mesma é sempre constante à despeito da doença em questão, sendo portanto um parâmetro não valorizável. No entanto, vários estudos não concordam com este achado e incluem a análise da latência do potencial em suas análises da RCS (ISHIDA et al., 1990; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; BRAUNE, 1997; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002).

Por fim existe uma certa controvérsia com relação aos parâmetros de anormalidade da RCS considerados. Alguns autores acreditam que por ser uma técnica muito sujeita a influências externas do meio ambiente esta só deveria ser valorizada como anormal se ausente (SHAHANI et al., 1984; UNCINI et al., 1988; WANG et al., 1993; CHOI, 1998;), na chamada análise qualitativa da RCS. No entanto, outros autores encontraram diferenças significativas entre as médias dos valores de amplitude e latência em algumas situações clínicas (MANO et al., 1994; DENISLIC, MEH 1996; HIRASHIMA et

al., 1996; BRAUNE, 1997; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002).

Síndromes extrapiramidais e disautonomia

Das síndromes extrapiramidais, a DP e AMS são as mais importantes causas de disautonomia, podendo ser distinguidas uma da outra pela precocidade e intensidade dos fenômenos disautonômicos (BORDET et al., 1996; CHAUDHURI, 2001). Outras doenças degenerativas podem estar associadas a fenômenos disautonômicos, tais como demência por corpúsculos de Lewy (KUZUHARA et al., 1996) e a doença de Wilson (PORTALA, et al., 2000). Com relação às distonias, doença de Huntington e a paralisia supranuclear progressiva, os achados disautonômicos são raros e controversos (GUTRECHT, 1992).

Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma doença degenerativa do SNC de etiologia indeterminada, caracterizada pela tríade tremor, rigidez e bradicinesia. Acomete aproximadamente 3% da população acima dos 65 anos, sendo que a mortalidade é 2-5 vezes maior nas pessoas afetadas que na população controle, reduzindo dramaticamente a expectativa de vida nesta faixa etária (GELB et al., 1999; SCHESTATSKY & RIEDER, 2004). A DP é decorrente da morte progressiva de neurônios dopaminérgicos, localizados predominantemente na substância negra mesencefálica e conseqüente diminuição da influência dopaminérgica da substância negra sobre o estriado. Ou seja, ocorre uma redução da modulação dopaminérgica estriatal, acarretando as alterações motoras conhecidas, uma vez que o estriado possui papel-chave no controle e ajuste das vias motoras cerebrais. (SCHESTATSKY & RIEDER, 2004). É estimado que, por ocasião do

início dos sinais parkinsonianos, cerca de 60 a 80% desta população neuronal tenha sido irreversivelmente danificada. A presença de inclusões eosinofílicas, conhecidas como corpúsculos de Lewy, nos neurônios em processo de degeneração, é a marca patológica da doença, sendo considerada como critério diagnóstico definitivo, quando identificada nos pacientes com DP provável (GELB, et al., 1999).

Doença de Parkinson e disautonomia

A disfunção autonômica na doença de Parkinson foi descrita primeiramente pelo próprio James Parkinson em 1817, na sua célebre monografia “Shaking Palsy” (SCHESTATSKY & RIEDER, 2004), quando descreveu: “(...) *os intestinos necessitam de estimulantes medicinais de considerável potência, (...) a urina sai involuntariamente, (...) a saliva drena continuamente da boca (...)*”.

De fato, a insuficiência autonômica é freqüentemente vista em pacientes com parkinsonismo (TURKKA & MYLLYLA, 1987; BENARROCH & CHANG, 1993; DENISLIC & MEH, 1996; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002), sendo mais freqüente em pacientes com atrofia de múltiplos sistemas (BORDET et al., 1996) e geralmente resultante de disfunção ou desregulação de um ou mais componentes do SNA (simpática noradrenérgico/colinérgico e/ou parassimpático colinérgico) (GOLDSTEIN, 2003). No entanto, alguns autores discordam deste achado, ao demonstrar a raridade deste envolvimento autonômico nesta síndrome através de alguns relatos (HUGHES et al., 1992; MERELLO et al., 1992; THOMAIDES et al., 1993; CHURCHYARD et al., 1997; CHOI, 1998; FISCHER et al., 2001).

Os sintomas disautonômicos mais comuns nos pacientes com DP são constipação, incontinência urinária, hipotensão ortostática ou pós-prandial, intolerância ao frio ou ao calor e sinais físicos, tais como diminuição dos ruídos hidroaéreos e ocorrência

de hipotensão ortostática (MARTIGNONI et al., 1995; MATHIAS, 1998), esta última atribuída à desnervação cardíaca simpática pós-ganglionar (GOLDSTEIN, 2003). Zarkrzewska-Pniewska & Jamrozik (2002), acrescenta que a disfunção vesical, intestinal e os distúrbios sudomotores são igualmente implicados na sintomatologia disautonômica nestes pacientes, embora os estudos a respeito sejam inconsistentes e controversos (ISHIDA et al., 1990; WANG et al., 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HAAPANIEMI & KORPELAINEN, 2000). Uma teoria da fisiopatogênese da sintomatologia sudomotora é a da hipersensibilidade desnervatória por lesão central da via autonômica, proposta por Turkka & Myllyla (1987), após estudo em que constataram aumento da sudorese nos pacientes parkinsonianos com relação aos controles através de um método evaporímetro.

Da mesma forma que existe a controvérsia sobre a ocorrência aumentada ou não de fenômenos disautonômicos nos pacientes com DP, alguns outros trabalhos de análise objetiva de função autonômica variam marcadamente quanto ao grau e intensidade de alterações autonômicas através de exames laboratoriais específicos, de leve a grave acometimento do SNA (MARINIS, 2000; CHAUDHURI, 2001). Tais discrepâncias podem ser atribuídas à presença ou ausência de disfunção autonômica clinicamente manifesta, idade e duração de doença (ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002).

Acredita-se que a dopamina desempenhe papel na regulação autonômica do tronco encefálico, uma vez que foram constatadas abundantes fibras imunoreativas a este neurotransmissor presentes em centros autonômicos na mesma estrutura, tais como complexo dorsal vagal, núcleos medianos da rafe, núcleo trigeminal espinhal e núcleo paragigantocelular de ratos (KITAHAMA et al., 2000). Além disso, é sabido que os pacientes com DP apresentam lesões no hipotálamo e locus ceruleus, núcleos da rafe, (ISHIDA et al., 1990), bem como área parabraquial, núcleo motor dorsal do vago (CHOI et al., 1998), estruturas estas que contribuem para o controle autonômico. Mais

especificamente no sistema nervoso autônomo simpático, os corpúsculos de Lewy têm sido encontrados na porção simpática do hipotálamo, células coluna intermediolateral da medula espinhal e em gânglios simpáticos (HIRASHIMA et al., 1996; FUSINA et al., 1999). Entretanto, a disfunção autonômica nos pacientes parkinsonianos pode ter causa multifatorial, incluindo os efeitos de terapia antiparkinsoniana prolongada sobre o SNA (ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002).

Assim, as síndromes parkinsonianas da DP e AMS permanecem como os distúrbios de movimento mais comumente associados a disfunção autonômica, e esforços no auxílio do diagnóstico acurado in vivo destes dois distúrbios têm sido focados em técnicas que auxiliam a identificação e natureza de disautonomia. Entretanto, uma das limitações destas técnicas com relação à acurácia diagnóstica é a inevitável heterogeneidade patológica destes distúrbios e da falta de suficiente sensibilidade e especificidade das investigações especializadas (CHAUDHURI, 2001).

Resposta cutânea simpática e doença de Parkinson

Ao revisar os oito principais estudos que avaliam o papel da RCS na DP observou-se uma grande variedade de protocolos de estimulação e registro, critérios de anormalidade da RCS, não realização de estudos de neurocondução na maioria deles, não interrupção de medicações influenciadoras da função autonômica e problemas amostrais (em alguns trabalhos observou-se número insuficiente de controles, bem como ausência de informação sobre a gravidade dos pacientes envolvidos no estudo (WANG et al., 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE, 1997; CHOI, 1998; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). Tais limitações estão ilustradas na TABELA 3.

	No de pacientes	Idade média (anos)	ESCHY (média)	Duração da doença (anos)	Uso de medicações	Neurocondução	Intensidade e duração de estímulo	Critérios utilizados de anormalidade da RCS
Wang, 1993	62 DP e 62 controles	65,6	2,5	4,7	Interrupção – dopa 24h, anticolinérgicos 2 dias bromocriptina 7 dias	NR	50-150V; 200µs	Ausência de resposta (em sensibilidade de 50 µV)
Mano, 1994	38 DP e 16 controles	65,6	Ignorado	Ignorado	Vigência de - dopa	NR	16mA;0,1ms	Comparação das médias dos valores das latências e amplitudes
Denislíc, 1996	23 DP e 41 controles	60,5	2,3	5,7	Vigência de – dopa; sem exclusão de pacientes em uso de anticolinérgicos	NR	250V;0.5-1 ms	Comparação das médias dos valores das latências e amplitudes
Hirashima, 1996	83 DP e 20 controles	65	Ignorado	Ignorado	Vigência de - dopa	NR	50-150V, em 200µs aplicados no nervo supraorbitário na frente	Normal, resposta alterada e baixa resposta; Comparação das médias dos valores das latências
Braune, 1997	50 DP e 50 controles	63	Ignorado	Ignorado	Vigência de - dopa	Realizada	30mA; 0.2 ms	Comparação das médias dos valores das latências e amplitudes
Choi, 1998	37 DP e 33 controles	65,3	Ignorado	5,5	Interrupção de uso 12 horas antes	NR	Ignorado	Perc 5% e 95% para alteração. Comparação das médias dos valores das latências e amplitudes
Fusina, 1999	25 DP e 25 controles	68,6	2,0	Ignorado	Vigência de - dopa	Realizada	Intensidade suficiente para percepção; 0.2 ms	Comparação das médias dos valores das latências e amplitudes
Zakrzewska, 2002	26 DP e 24 controles	61,6	Ignorado	4,9	Vigência de - dopa	NR	10-12 mA; 0.2 ms	Ignorado

No entanto, de maneira geral, todos os estudos apresentam diferenças estatisticamente significativas de pelo menos um parâmetro da RCS com relação aos controles, embora não possam ser consideradas conclusões definitivas sobre o verdadeiro papel da RCS na avaliação autonômica dos pacientes portadores da DP pelas limitações expostas na TABELA 3.

Por fim, apesar desta variabilidade de achados, Valls-Solé (2000) considera que os exames eletrofisiológicos podem fornecer informações relevantes sobre as anormalidades funcionais dos pacientes com parkinsonismo e seu uso combinado (com técnicas eletrofisiológicas variadas) pode contribuir para o diagnóstico da doença, a sua correta classificação e diferenciação de outras patologias com apresentação clínica semelhante.

OBJETIVOS

GERAL:

- Avaliar o papel da RCS na avaliação da função autonômica na DP

ESPECÍFICO:

Principal

- Verificar se existe alteração da RCS nos pacientes com DP em relação aos controles

Secundários

- Verificar se existe associação da RCS alterada com variáveis relativas à doença de Parkinson (características clínicas, sintomas disautonômicos, uso de drogas antiparkinsonianas) e a testes de função autonômica, tais como a hipotensão postural e a variação do intervalo R-R.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guiei JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996 May;11(3):268-72.

Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1997 May; 95(5):293-7.

Brust JCM. A prática da neurociência. 1ª ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso ed; 2000 p185.

Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and in the major emotions. *Am J Physiol* 1914;33:356-72.

Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2001 Aug;14(4):505-11.

Choi B. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med Jour* 1998; 39(5): 439-445.

Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1997;63:228-34.

Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996 May; 46(5):1470.

Denislis M, Meh D. Sympathetic skin response in parkinsonian patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36:231-5.

Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):529-33.

Douglas J. Gelb, MD, PhD; Eugene Oliver, PhD; Sid Gilman, MD. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.

Dumitru D, Zwarts MJ. Special nerve conduction techniques. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ, editors. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc; 2002. p.252-3.

Duus P. Diagnóstico topográfico em Neurologia. 3^a ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 1985. p.186-99.

Fagius J, Wallin BG. Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. *J Neurol Sci* 1980;47:433-48.

Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108(2):205-13.

Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardeli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:358-266.

Goetz CG, Lütge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*. 1986 Jan;36(1):73-5.

Goldstein DS. Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med*. 2002;137:753-763.

Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003;2:669-76.

Gutrecht JA. Autonomic cardiovascular reflexes in progressive nuclear palsy. *J Auton Nervous Syst* 1992;39:29-35.

Haapaniemi TH, Korpelainen JT. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2000 Dec;10(6):337-42.

Hirashima F, Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996 Feb-Mar;93(2-3):127-32.

Hughes AJ, Daniel DE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55:181-184.

Ishida G, Nakashima K, Takahashi K. Skin nerve sympathetic activity reflex latency in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1990 Feb;81(2):121-4.

Iversen S, Iversen L, Saper CB. The autonomic nervous system and the hypothalamus. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of Neural Science*. 4th ed. McGraw-Hill; 2001. p.960-981.

Johns DR, Gress DR, Shahani BT, Young RR. Electrophysiologic evaluation of autonomic function in the Parkinson's disease. *Muscle Nerve*, 1986;9:657(A).

Kitahama K, Nagatsu I, Gelfard M, Maeda T. Distribution of dopamine-immunoreactive fibers in the rat brainstem. *J Clin Neuroanat* 2000;18:1-9.

Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2004 Jan;109(1):45-51.

Kuzuhara S, Yoshimura M, Mizutani T et al. Clinical features of diffuse Lewy body disease in the elderly. Analysis of 12 cases. In: *Dementia with Lewy bodies: clinical, pathological and treatment issues*. Perry RH, McKeith IG, Perry EK (editors). Cambridge: Cambridge University Press; 1996.pp153-170.

Langley JN. The autonomic nervous system in health and disease. *Brain* 1903;26:1-26.

Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer RF. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol* 1994;241:573-6.

Marinis M. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord* 2000 Nov; 15(6): 1215-20.

Martignoni E, Pacchetti C, Godi L, Micieli G, Nappi G. Autonomic disorder's in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;45:11-19.

Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in parkinsonian patients. *Clin Neurosci* 1998;5:153-66.

McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987 Jun;21(6):519-29.

Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. *Clin Auton Res* 1992;2:215-219.

Netter FH. *Atlas de Anatomia Humana*. 8a ed. Porto Alegre: Artmed; 1995. p140.

Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988;11(261-264).

Portala K, Westmark K, von Knorring L, Ekselius L. Psychopathology in treated Wilson's disease determined by means of CRPS expert and self ratings. *Acta Psychiatr Scand* 2000;68:238-241.

Schestatsky P, Rieder CRM. Doença de Parkinson. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.p 826-36.

Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 May;47(5):536-42.

Thomaides T, Bleasdale-Barr K, Chaudhuri RK et al. Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, and pure autonomic failure. *J Neurol* 1993;43:900-4.

Turrka JT, Myllyla VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987;26:1-7.

Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol*. 1993;33(1):65-8.

Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci*. 1988 Nov;87(2-3):299-306.

Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, Wu ZA. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disor*, 1993;8(2):151-57.

Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*, 2002;179-183.

ARTIGO EM INGLÊS

Evaluation of Sympathetic Skin Response in Parkinson´s disease

Pedro Schestatsky M.D.^{1*}, João Arthur Ehlers M.D.²,
Carlos Roberto de Mello Rieder Phd², Irenio Gomes Phd²

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Serviço de
Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil.

**Corresponding author (Pedro Schestatsky): Rua São Francisco, 906/703, Porto Alegre-RS 90620-070, Brazil. Tel +55-51-9981-41-01; fax 2101-8752; email adress: lonfra@hotmail.com*

ABSTRACT

Introduction: Sympathetic skin response (SSR) is an electrophysiological test used to evaluate the reflex activity of sympathetic sudomotor pathways that can help in the understanding of autonomic dysfunction irrespectively of its etiology. There is no clear definition on the role of SSR in the evaluation of patients with Parkinson's disease (PD). This is due to methodological diversity of several studies and to the discrepancy among their results. The present study was undertaken as an attempt to help define the role of SSR in the objective evaluation of autonomic dysfunction and its relation to other variables in PD.

Methods: A cross-sectional study was performed in which SSR was assessed in patients with PD from a movement disorders clinic in a general hospital. Patients included in the study did not present any other potential factors contributing to autonomic dysfunction. The latencies and amplitudes obtained were compared to values obtained in healthy controls in the same age range. A study of parasympathetic function (R-R interval analysis) was also undertaken in these patients and its results were compared with SSR findings.

Results: Forty-six patients and 64 controls were studied. Significant differences were found between the two groups in upper limb amplitudes, upper limb latencies and lower limb amplitudes, but not in lower limb latencies. However, there was no association of these parameters with other tests performed to evaluate autonomic dysfunction. There was a significant difference in mean upper and lower limb amplitudes between patients with severe disease (Hoehn & Yahr scale >2) and those with mild or moderate disease. Alterations were also greater in older patients and in those with late onset of PD.

Conclusions: There is a significant association between altered SSR and PD, especially among patients with older age, greater severity of PD and later onset of disease. Therefore, SSR is a useful test which can provide additional information on cholinergic sympathetic function in patients with PD, even in the absence of other clinical or electrophysiological signs of autonomic dysfunction.

Keywords: sympathetic skin response, neurophysiological study, Parkinson's disease, autonomic nervous system, autonomic dysfunction, dysautonomia.

INTRODUCTION

Autonomic dysfunction is frequently observed in Parkinson's disease (TURKKA & MYLLYLA, 1987; BENARROCH & CHANG, 1993; DENISLIC & MEH, 1996; CHOI, 1998; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002; KORCHOUNOV et al., 2003; SCHESTATSKY & RIEDER, 2004). However, there is controversy on the best way to obtain objective proof of this observation, as the use of tests to evaluate autonomic function has yielded discrepant results (JOHNS et al., 1986; HUGHES et al., 1992; MERELLO et al., 1992; THOMAIDES et al., 1993; CHURCHYARD et al., 1997; BRAUNE, 1997; CHOI, 1998; FISCHER et al., 2001). Sympathetic skin response (SSR) is a simple and accurate electrophysiological test (HIRASHIMA et al., 1996; CHOI, 1998; GOMES et al., 2000) used to evaluate the reflex activity of sudomotor sympathetic pathways, and it can help in the diagnosis of dysautonomia irrespectively of its etiology (UNICINI et al., 1988; VALLS-SOLÉ, 2000). SSR has been studied in Parkinson's disease (PD) since 1990 (ISHIDA et al.). However, the results of eight studies found in the literature are compromised by methodological issues (WANG et al., 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE, 1997; CHOI, 1998; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). There is great variability in diagnostic criteria, sample sizes and protocols among these studies, with resulting discrepancies in their findings. Additionally, in most of these studies, nerve conduction tests were not performed, the severity of PD was unknown and antiparkinsonian medications were not discontinued among the participants. Moreover, the association of SSR results with clinical aspects of PD was also not well established.

This study aims to evaluate the presence of alterations of SSR in patients with PD as compared to healthy controls, as well as to identify associations of these alterations with clinical aspects of the disease and other tests of autonomic function.

METHODS

We studied patients diagnosed with PD (GELB et al., 1999) in the movement disorders clinic of a university hospital in southern Brazil from December 2002 to November 2004. All patients with no exclusion criteria who agreed to participate in the study were examined consecutively in a cross-sectional design. Exclusion criteria were as follows: a) vascular, pharmacological or atypical parkinsonism; b) presence of other diseases potentially involving the autonomic nervous system (ANS); c) use of drugs influencing the ANS; e) polyneuropathy detected by nerve conduction studies; f) absence of signed informed consent. Besides these patients, we also studied healthy controls of the same age range, consisting of individuals referred for electromyography and nerve conduction studies who did not present findings of peripheral nerve disease or clinical conditions potentially associated with autonomic dysfunction.

Patients who met criteria for the study were scheduled for clinical assessment through a questionnaire on parkinsonism and dysautonomic symptoms, including the Hoehn & Yahr Scale (HYS) (HOEHN & YAHR, 1967). Blood pressure measurements, electrocardiogram (ECG) and SSR were performed after discontinuation of all antiparkinsonian medications for 14 hours.

Blood pressure measurements were performed with patients laying down and after 2 and 5 minutes standing upright. Orthostatic hypotension was defined as a decrease of 20mmHg or more in systolic blood pressure or 10mmHg or more in diastolic blood pressure in either one of the upright measurements, according to a consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy (1996).

ECG and SSR recordings were performed by a trained neurophysiologist, blinded with respect to the clinical evaluation of the patients, using a *Medelec Synergy*®

electroneuromyography equipment. ECGs were recorded over a 5-second screen with simultaneous recording of respiratory movement by the use of an elastic belt, with filter settings of 0.1Hz and 30Hz. The average interval between R waves was recorded, and R-R interval variation was defined as the difference between the average of the 6 longest intervals during expiration and the average of the 6 shorter intervals during inspiration. Interval variations of less than 10 beats per minute were considered as abnormal. (MCLEOD & TUCK, 1987; ANDRESEN et al., 1995)

SSR evaluation was performed under suitable environmental conditions (WANG et al., 1993; MANOI et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE, 1997; CHOI, 1998; FUSINA et al., 1999). Bilateral upper limb and left lower limb studies were performed in PD patients, while left upper limb and left lower limb studies were performed in controls, as there are no significant differences between SSR values for both sides of the body in normal individuals (UNCINI et al., 1988; BRAUNE, 1997). Upper limb recordings were performed with surface electrodes placed on the palmar region (second interdigital space, 3 cm proximally to the metacarpophalangean articulation), with reference electrodes placed on the distal phalanx of the third digit. Lower limb recordings were performed on the plantar region (first interdigital space, 3cm proximally to the metatarsophalangean articulation), with reference electrodes placed in the distal phalanx of the second digit. A 10-second screen was used for lower limbs and a 5-second screen was used for upper limbs, with 200-1000 μ V sensitivity and filter settings of 0.1Hz and 20kHz. Electric stimuli were administered on the contralateral limb, with an intensity of 100mA and a duration of 0.2ms. Five recordings were performed for each limb, with a minimum interval of 30s between stimuli. The widest amplitude response and its corresponding latency were used for each limb. For patients in whom both upper limbs were studied, the limb presenting the widest amplitude was used. Amplitudes and

latencies were defined as abnormal when they were lower than 1st percentile and higher than the 99th percentile from the normal group, respectively.

The data were entered in Microsoft Excel 2003 and later transferred to SPSS 10.0 for Windows. Comparisons between latencies were performed using Student's *t*-test, while amplitudes were compared using Mann-Whitney's *U*-test. Correlations between continuous variables were performed using Spearman's correlation coefficient (amplitudes) and Pearson's correlation coefficient (latencies). Categorical variables were analyzed using a chi-square test. A *p* value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Forty-six PD patients aged 39 to 82 years old were studied (mean age=63.7±11.3 years old); 58.5 % of these were male and 41.3% were female. The mean age of disease onset was 56.7±11.5 years old, with an average time of disease of 6.9±4.1 years. The mean score on the HYS was 2.7±1.0 and, while the mean score on the Daily Living Activities Scale was 74.1%±20.9%. Mean weight and height were 66.9±12.6kg and 164.9±7.3cm, respectively, with a resulting body mass index of 24.5±3.7. There was no difference between PD patients and controls (64 subjects) with regard to age ($p=0.434$), sex distribution ($p=0.127$), weight ($p=0.171$) and height ($p=0.205$).

Nearly half of the sample (52.2%) presented mild to moderate disease, defined as HYS scores between 1 and 2, while 47.8% were classified as having severe disease (HYS>2). Most patients mentioned tremor as their initial symptom (80.4%). The predominant parkinsonian form was tremor (41.3%), while the mixed form (tremor/rigidity and bradykinesia) was present in 39.1% and the rigid/akinetic form in 19.6%.

Antiparkinsonian drugs used by the patients were L-dopa (87%), dopamine agonists (17.4%), COMT (catechol-O-methyl transferase) inhibitors (15.2%), amantadine (10.9%), selegiline (2.2%) and others (6.5%). Among patients taking L-dopa, the mean duration of use was 43.9±37.8 months

The most common dysautonomic symptoms, in order of decreasing frequency, were sexual dysfunction in men (80.8%), excessive salivation (69.6%), constipation (56.5%), urinary incontinence (47.7%), voiding urgency (45.5%), dizziness (26.1%), excessive sweating (19.6%), voiding difficulty (4.5%) and fecal incontinence (4.3%). Orthostatic hypotension was observed in 42.2% of the assessed patients, while abnormal R-R Interval variation was found in 50%.

In 77.1% of cases, abnormal SSR latencies and/or amplitudes were found for at least one of the studied limbs (according to abnormal values considered on TABLE 1). No significant difference was found between the responses from both sides of upper limbs within PD patients ($p=0.818$ for latency; $p=0.371$ for amplitude).

Significant differences between cases and controls were found in upper limb amplitude ($p<0.001$) and latency ($p=0.003$) and in lower limb amplitude ($p<0.001$), but not for mean lower limb latency (TABLE 2).

There was no statistically significant difference in mean SSR values between patients with and without orthostatic hypotension, or between patients with and without abnormal R-R interval variation (TABLE 3). Similarly, there was no correlation between SSR values and R-R interval variation ($r_s=0.223$; $p=0.192$).

In TABLE 4, SSR parameters are shown in relation to clinical features, severity of disease and therapeutic response. The only statistically significant association found was related to disease severity, with patients with more severe disease ($HYS>2$) presenting lower SSR amplitudes in lower limbs than those with mild to moderate disease ($p=0.009$). The frequency of SSR alterations in patients with severe disease was also greater than in those with mild to moderate disease ($\chi^2 =5.62$; $p=0.018$ ”).

There was no statistically significant association between dysautonomic symptoms and SSR values. However, a trend of lower amplitudes in upper limbs was observed in patients with urinary incontinence ($p=0.051$), excessive salivation ($p=0.059$) and excessive sweating ($p=0.051$) (TABLE 5). Of all antiparkinsonian medications used, only dopamine agonists were significantly associated with higher amplitudes in the upper limbs ($p=0.034$) (TABLE 6).

In the control group, there was no statistically significant correlation between age and SSR amplitudes of lower ($p=0.765$) and upper limbs ($p=0.156$). On the other hand, there was a significant inverse correlation between SSR and age, age of onset and duration of PD (TABLE 7). When analysis was stratified for severity of disease, correlations between SSR and patient age and between SSR and age of onset of disease remained significant in both limbs among patients with severe disease, and in upper (but not lower) limbs among patients with mild to moderate disease. After stratification for severity, there was no statistically significant correlation between SSR amplitudes and duration of PD (TABLE 8).

Presence of orthostatic hypotension or abnormal R-R intervals was not significantly associated with clinical parkinsonian features, dysautonomic symptoms or use of antiparkinsonian medication, as analysed through a chi-square test.

DISCUSSION

In the present study, we found clear evidence that SSR is altered in most patients with PD. These results are in agreement with other authors who also showed altered SSRs in this group of patients (WANG et al, 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE, 1997; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). However, these studies disagree on the frequency of autonomic dysfunction, probably due to methodological differences concerning abnormality criteria, stimulation and recording protocols and patient samples. These differences, therefore, limit the comparisons which can be drawn between our work and these previous studies.

With regard to the SSR protocol, we believe that higher intensity stimuli, such as those we used in our study (100 mA), can reduce the chance of false-positive results, as greater stimulus intensities lead to greater amplitude responses (FUSINA et al., 1999). In this way, the alterations found in the test become more reliable concerning sudomotor sympathetic autonomic dysfunction. As for the criteria used to define SSR as abnormal, some authors (SHAHANI et al., 1984; UNCINI et al., 1988; WANG et al., 1993, CHOI, 1998) argue that only an absent response should be considered abnormal, due to the variability in SSRs among normal subjects. This variability, however, can be minimized using the highest amplitude response from 5 separate stimulations. In our study, we found an elevated prevalence of 61% of patients with response amplitudes below the lowest amplitude found among controls (data not shown). We believe that values filling this criterion indicate that autonomic dysfunction is very likely and that they can be used to define the presence of an abnormality. Regarding SSR latencies, our study is in

agreement with various authors (ISHIDA et al., 1990; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; BRAUNE, 1997; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002), who found significantly prolonged latencies among PD patients. However, we observed this delay only in patients with low SSR amplitudes. Amplitude, thus, seems to be a more sensitive parameter for the detection of autonomic dysfunction, as in many cases it was found to be reduced even in the presence of a normal latency, a finding also observed by Tzeng et al. (1993). Therefore, we agree with other authors in considering amplitude as the SSR parameter having the greatest sensitivity to identify autonomic dysfunction (MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE, 1997; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). We did not analyze SSR's waveforms in PD patients, a technique which has been developed by some authors in patients with peripheral neuropathy (TOYOKURA & TAKEDA, 2001; BRASIL-NETO & CARNEIRO, 2004) and healthy individuals (TOYOKURA, 1998).

Although the intrinsic limitations involving the use of a questionnaire and the subjectivity of dysautonomic symptoms should be taken into account, we found no correlation between alterations in SSR and symptoms of autonomic dysfunction, except for a trend of significance for the correlations with excessive salivation, excessive sweating and urinary incontinence. Such an association could perhaps be found to be significant if a larger sample had been studied. On the other hand, the fact that an association between SSR and several manifestations of autonomic dysfunction was not easily found (WANG et al., 1993; FUSINA et al., 1999) is not surprising, as sympathetic denervation is known to be heterogeneous among different body organs (GOLDSTEIN, 2002). Concerning the specific case of excessive sweating, we found that there was a trend of diminished SSR amplitudes among patients with this complaint. This apparently contradictory finding could be related to the fact that this complaint is more commonly related to increased sweating

in the face and upper trunk, which is described by some authors as common among patients with PD (TURKKA & MYLLYLA, 1987; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996). This could mean that this increased sweating in these specific body regions could be a form to compensate the absence of the same phenomena in the extremities (MANO et al, 1994; APPENZELLER et al., 1971; GOETZ et al., 1986).

In our patients, we have not identified an association of SSR with clinical aspects of PD such as initial signs and symptoms or predominant features of disease (i.e, tremor and/or rigidity/akynetic forms) an aspect which was not well studied by other authors. However, we found a correlation between SSR values and severity of disease, as well a correlation of these values with patient age, which remained significant after stratification for severity. A correlation between late-onset disease and greater SSR dysfunction was also found among patients with severe disease. This could be due to a confusion bias caused by the older age of late-onset patients or could be also related to the finding of Diederich et al. (2003), who have observed a more aggressive PD behavior concerning some forms of motor dysfunction among patients with a later onset of the disease.

The absence of an association between SSR parameters with most antiparkinsonian drugs could be related to the fact that these medications were discontinued 14 hours before the study, and therefore do not necessarily indicate that these drugs do not interfere with autonomic dysfunction. Similarly, the fact that higher amplitudes were found among patients using dopamine agonists could be related to the fact that a trend towards less severe disease was found among these patients ($p=0.065$ – data not shown).

Using our own criteria (TABLE 1), we found that SSR was altered in 71.7% of all PD patients in our study, in comparison to 50% of patients with altered R-R interval variation and to 42.2% of patients with orthostatic hypotension. SSR, therefore, seems to

be more sensitive in detecting autonomic dysfunction, as suggested by Hirashima et al. (1996). Moreover, it was the only parameter that was significantly associated with disease severity, and it showed a trend towards an association with some autonomic symptoms. Interestingly we did not find a correlation between SSR values, R-R interval variations and orthostatic hypotension. This discrepancy is in agreement with Wang et al. (1993), who found that degeneration of sympathetic and parasympathetic pathways in PD do not necessarily occur simultaneously. However, although alterations in SSR were more prevalent than orthostatic hypotension in our study, this does not mean that sudomotor dysfunction precedes vasomotor alterations, once the latter is usually subject to compensation by several mechanisms, even when cardiovascular innervation is compromised. On the other hand, an abnormal SSR reflects a more local alteration in sudomotor function which can only be compensated by increased sweating in other parts of the body (i.e. face and upper trunk), an aspect which was not evaluated in our study in more details.

Since SSR depends on a reflex involving afferent, efferent and central integration fibers, alterations in this test could be due to a lesion in any of these levels (UNCINI et al., 1988). The fact that sensitive and motor nerve conduction studies were normal in our patients and most of them showed an abnormal SSR, does not exclude the possibility of peripheral involvement, since nerve conduction studies are not able to evaluate small, non-myelinated postganglionic fibers. Alterations in postganglionic fibers have been suggested by some authors as a possible cause of SSR alterations in PD, especially in more advanced stages of the disease, even though some patients with altered responses in the initial stages of the disease did not show evidence of small fiber dysfunction measured by other methods (MANO et al., 1994; HIRASHIMA et al., 1996).

In conclusion, we have found that PD is related to the occurrence of symptomatic or asymptomatic sympathetic autonomic dysfunction, which can be objectively measured by SSR. Additionally, we have observed that these alterations were greater in patients with more severe disease, older age and later onset of disease, and perhaps in those with some clinical symptoms of dysautonomia (excessive salivation, excessive sweating and urinary incontinence). We also found that these SSR alterations were not associated with the presence of R-R interval variations and orthostatic hypotension. We believe, therefore that SSR is a useful method to provide information on sympathetic function among patients with PD, even in the absence of other clinical or electrophysiological signs of autonomic dysfunction.

REFERENCES

- Andresen D, Brüggemann T, Behrens S, Ehlers C: Heart rate response to provocative maneuvers. In: Malik M, Camm AJ (eds): Heart rate variability. Armonk, NY. Futura Publishing Company Inc, pp 267-274; 1995.
- Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. Arch Neurol. 1971 Jan;24(1):50-7.
- Benaroch EE, Chang FLF. Central autonomic disorder. J Clin Neurophysiol 1993;10:39-50.
- Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. Acta Neurol Scand 1997 May; 95(5):293-7.
- Brasil-Neto JP, Carneiro CR. Monophasic negative sympathetic skin responses and autonomic dysfunction in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2004;29(2):330-1.
- Choi B. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. Yonsei Med Jour 1998; 39(5): 439-445.
- Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurgery and Psychiatry 1997;63:228-34.

Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996 May; 46(5):1470.

Denislic M, Meh D. Sympathetic skin response in parkinsonian patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36:231-5.

Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):529-33.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.

Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108(2):205-13.

Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardeli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:358-266.

Goetz CG, Lütge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*. 1986 Jan;36(1):73-5.

Goldstein DS. Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med*. 2002;137:753-763.

Gomes I, Nora DB, Becker J, Ehlers JAC, Schwartz I, Giugliani R, Ashton-Prolla P, Jardim L. Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 214: 21-25

Hirashima F, Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996 Feb-Mar;93(2-3):127-32.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.

Hughes AJ, Daniel DE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992;55:181-184.

Ishida G, Nakashima K, Takahashi K. Skin nerve sympathetic activity reflex latency in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1990 Feb;81(2):121-4.

Johns DR, Gress DR, Shahani BT, Young RR. Electrophysiologic evaluation of autonomic function in the Parkinson's disease. *Muscle Nerve*, 1986;9:657(A).

Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jan;109(1):45-51.

Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer RF. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol* 1994;241:573-6.

- McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987 Jun;21(6):519-29.
- Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. *Clin Auton Res* 1992;2:215-219.
- Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 May;47(5):536-42.
- Schestatsky P, Rieder CRM. Doença de Parkinson. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.p 826-36.
- Thomaides T, Bleasdale-Barr K, Chaudhuri RK et al. Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, and pure autonomic failure. *J Neurol* 1993;43:900-4.
- Toyokura M. Waveform and habituation of sympathetic skin response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Apr;109(2):178-83.
- Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol*. 2001 Jul;112(7):1229-36.
- Turrka JT, Myllyla VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987;26:1-7.

Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol.* 1993;33(1):65-8.

Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci.* 1988 Nov;87(2-3):299-306.

Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, Wu ZA. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disor,* 1993;8(2):151-57.

Valls-Solé J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin.* 2000;30:352-67.

Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders,* 2002;179-183.

TABLE 1: Normal values of SSR, obtained from the 1st percentile (amplitude) and 99th percentile (latency) found among 64 normal subjects:

SSR parameters	Normal SSR
Latency (lower limbs)	< 3000 ms
Latency (upper limbs)	< 1700 ms
Amplitude (lower limbs)	> 290 μ V
Amplitude (upper limbs)	> 650 μ V

TABLE 2 – Comparison of mean SSR values between PD patients and controls

SSR parameters	Cases		Controls		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>s.d.</i> ***	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i>	
Latency (lower limbs)*	32	2220.00 ± 411.88	53	2105.28 ± 349.50	0.174
Amplitude (lower limbs)**	46	514.98 ± 649.24	53	1450.83 ± 1200.38	<0.001
Latency (upper limbs)*	45	1539.33 ± 219.52	47	1383.83 ± 131.36	0.003
Amplitude (upper limbs)**	46	1871.50 ± 1982.21	47	2499.13 ± 1593.65	<0.001

*Student's *t*-test**Mann-Whitney *U*-test****m*, mean; *sd*, standard deviation

TABLE 3 – Comparison of mean SSR values between PD patients with and without alterations on orthostatic hypotension and R-R interval variation measurements.

SSR parameters	WITH ALTERATION		WITHOUT ALTERATION		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>s.d.</i> ***	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>s.d.</i>	
ORTHOSTATIC HYPOTENSION					
Latency (lower limbs)*	12	2042.92 ± 343.96	20	2326.25 ± 420.25	0.058
Amplitude (lower limbs)**	19	393.89 ± 533.91	26	484.04 ± 673.60	0.530
Latency (upper limbs)*	18	1480.56 ± 134.82	26	1557.69 ± 236.91	0.220
Amplitude (upper limbs)**	19	1835.53 ± 343.96	26	1960.92 ± 2023.85	0.927
R-R INTERVAL VARIATION					
Latency (lower limbs)*	13	2112.69 ± 357.19	13	2367.31 ± 480.23	0.138
Amplitude (lower limbs)**	18	459.56 ± 528.41	18	377.50 ± 461.05	0.791
Latency (upper limbs)*	18	1565.83 ± 219.93	18	1534.44 ± 226.68	0.676
Amplitude (upper limbs)**	18	1664.11 ± 1861.97	18	2332.17 ± 2170.55	0.293

*Student's *t*-test

**Mann-Whitney *U*-test

****m*, mean; *sd*, standard deviation

TABLE 4 – Comparison of mean SSR values between PD patients with different clinical features

	Lower limb latency (ms)*			Lower limb amplitude (μV)**			Upper limb latency (ms)*			Upper limb amplitude (μV)**		
	N	m ± s.d.	p	n	m ± s.d.	p	n	m ± s.d.	p	n	m ± s.d.	p
Initial signs and symptoms:												
Tremor	25	2180.6 ± 418.3	0.314	37	491.4 ± 666	0.478	36	1546.9 ± 237.8	0.647	37	1794.2 ± 418.3	0.513
Rigidity/Bradykinesia	7	2360.7 ± 383.3		9	209.7 ± 164.1		9	1508.9 ± 127.5		9	2189.2 ± 2289.6	
Initial response to L-dopa:												
Good	18	2301.4 ± 472.2	0.214	29	467.0 ± 735.7	0.518	28	1537 ± 217.6	0.715	29	1950.1 ± 2065.4	0.276
Poor	11	2096.8 ± 310.6		14	365.6 ± 326.6		14	1563.9 ± 237		14	1339.2 ± 1714.1	
Predominant feature:												
Rigidity/akynetic	6	2379.2 ± 416.5	0.190	9	190.2 ± 178.5	0.205	9	1571.7 ± 179.4	0.239	9	1880.8 ± 2411.7	0.562
Tremor	14	2328.6 ± 419.1		19	567.8 ± 770.8		19	1522.6 ± 205.4		19	2152.5 ± 2140.8	
Current response to L-dopa:												
Good	14	2351.4 ± 422.9	0.807	20	497.1 ± 779.2	0.848	20	1496 ± 174.3	0.545	20	2307.9 ± 2046.7	0.055
Poor	16	2154.1 ± 382.7		24	404.8 ± 466.9		23	1568.7 ± 217.8		24	1630.8 ± 1952.3	
PD severity:												
Severe (HY>2)	12	2229.2 ± 506	0.924	22	223.4 ± 350.9	0.009	21	1589.3 ± 276.1	0.174	22	1530.5 ± 1927.1	0.09
Mild-moderate (HY≤2)	20	2214.5 ± 358.5		24	631.4 ± 730.2		24	1495.6 ± 147.1		24	2184 ± 2020.8	

*Student's *t*-test

**Mann-Whitney *U*-test

***m, mean; sd, standard deviation

TABLE 5: Comparison of mean SSR values of PD patients with and without various dysautonomic symptoms

	Lower limb latency (ms)*			Lower limb amplitude (μ V)**			Upper limb latency (ms)*			Upper limb amplitude (μ V)**		
	N	m \pm s.d.	<i>p</i>	n	m \pm s.d.	<i>p</i>	n	m \pm s.d.	<i>P</i>	n	m \pm s.d.	<i>p</i>
Excessive sweating:												
Yes	5	2354 \pm 260.1	0.437	9	167 \pm 235.3	0.116	8	1615 \pm 253	0.287	9	1149.8 \pm 1728.6	0.051
No	27	2195.2 \pm 433.3		37	501.8 \pm 656.3		37	1523 \pm 211.9		37	2047 \pm 2021.3	
Constipation:												
Yes	16	2150.9 \pm 422	0.351	26	449.8 \pm 699.4	0.597	26	1549.2 \pm 242.6	0.728	26	1676.6 \pm 1907	0.308
No	16	2289.1 \pm 402.9		20	418.7 \pm 487.6		19	1525.8 \pm 189		20	2124.9 \pm 403	
Excessive salivation:												
Yes	19	2135 \pm 355.7	0.162	32	347.2 \pm 466	0.086	31	1570.7 \pm 203	0.157	32	1588.1 \pm 2056.4	0.059
No	13	2344.2 \pm 469.4		14	639.9 \pm 840.9		14	1470 \pm 245.9		14	2519.1 \pm 1693.4	
Urinary incontinence:												
Yes	11	2162.7 \pm 365.5	0.623	21	288.7 \pm 399.8	0.108	20	1609.3 \pm 230	0.067	21	1364.3 \pm 1584.5	0.051
No	20	2241.5 \pm 449.5		23	539.5 \pm 717.3		23	1484.1 \pm 206.6		23	2350.9 \pm 2270.3	
Sexual dysfunction:												
Yes	14	2189.3 \pm 329.2	0.817	21	339.4 \pm 476.8	0.659	21	1558.6 \pm 243.4	0.497	21	1385.5 \pm 1830	0.705
No	2	2020.00 \pm 183.85		5	275.4 \pm 394.6		5	1586 \pm 189.4		5	1667 \pm 2245.8	
Dizziness:												
Yes	10	2218 \pm 382.7	0.986	12	366.1 \pm 442.4	0.889	12	1542.1 \pm 216.8	0.960	12	2024.3 \pm 1737.6	0.491
No	22	2220.9 \pm 433.2		34	461.1 \pm 663.4		33	1538.3 \pm 223.8		34	1817.6 \pm 2083.3	

*Student's *t*-test**Mann-Whitney *U*-test

***m, mean; sd, standard deviation

TABLE 6 - Mean SSR values in PD patients using different antiparkinsonian medications

	Lower limb latency (ms)*			Lower limb amplitude (μ V)**			Upper limb latency (ms)*			Upper limb amplitude (μ V)**		
	n	m \pm s.d.	p	n	m \pm s.d.	p	n	m \pm s.d.	P	n	M \pm s.d.	p
Amantadine:												
Yes	2	2475 \pm 318.2	0.374	5	96.6 \pm 140.4	0.084	5	1587 \pm 172.8	0.612	5	1246 \pm 854.4	0.918
No	30	2203 \pm 416		41	477.7 \pm 633.1		40	1533.4 \pm 225.8		41	1947.8 \pm 2071.8	
L-dopa:												
Yes	26	2261 \pm 426.3	0.248	40	447.8 \pm 650.7	0.453	39	1546.5 \pm 201.1	0.580	40	1827.7 \pm 2007.2	0.644
No	6	2042.5 \pm 311		6	359.3 \pm 201.1		6	1492.5 \pm 337.2		6	2163.3 \pm 1954.2	
Dopamine agonists:												
Yes	6	2176.7 \pm 245.3	0.780	8	359.4 \pm 285.7	0.618	8	1515.6 \pm 184.6	0.740	8	3200.6 \pm 2471.7	0.034
No	26	2230 \pm 444.7		38	452.5 \pm 660.3		37	1544.5 \pm 228.3		38	1591.7 \pm 1777.8	
Tolcapone:												
Yes	4	2272.5 \pm 541.5	0.790	6	284.8 \pm 234.7	0.861	6	1581.7 \pm 299.9	0.617	6	1677.8 \pm 2817.1	0.203
No	28	2212.5 \pm 402.2		40	459 \pm 647		39	1532.8 \pm 208.9		40	1900.5 \pm 1873.4	

*Student's *t*-test**Mann-Whitney *U*-test

***m, mean; sd, standard deviation

TABLE 7: Correlations of SSR values with age, age of onset and duration of PD among patients

n	SSR Amplitude	Age		Age of onset		Duration of PD	
		r_s^*	p	r_s	p	r_s	p
46	Upper limb	-0.526	<0.001	-0.430	0.003	-0.251	0.093
	Lower limb	-0.453	0.002	-0.341	0.020	-0.300	0.043

*Spearman's correlation coefficient

TABLE 8 – Correlation between SSR values and age, age of onset and duration of PD after stratification by disease severity.

Severity	SSR amplitude	Age		Age of onset		Duration of PD	
		r_s^*	P	r_s	p	r_s	p
Mild or moderate (n=24)	Upper limb	-0.408	0.048	-0.332	0.114	-0.148	0.489
	Lower limb	-0.071	0.742	-0.023	0.916	-0.184	0.390
Severe (n=22)	Upper limb	-0.552	0.008	-0.481	0.023	-0.201	0.370
	Lower limb	-0.819	<0.001	-0.639	0.001	-0.217	0.332

*Spearman's correlation coefficient

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Artigo em português

Avaliação da Resposta Cutânea Simpática na doença de Parkinson

Pedro Schestatsky^{1*}, João Arthur Ehlers²,
Carlos Roberto de Mello Rieder², Irenio Gomes¹

¹Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

**Autor para correspondência: Rua São Francisco, 906/703, Porto Alegre-RS 90620-070, Brasil. Tel +55-51-9981-41-01; fax 2101-8752; endereço eletrônico: lonfra@hotmail.com*

RESUMO

Introdução: A resposta cutânea simpática (RCS) é um teste eletrofisiológico utilizado para avaliar a atividade reflexa das vias sudomotoras simpáticas, que pode auxiliar no entendimento disfunção autonômica à despeito de sua etiologia. Não há uma clara definição sobre o papel da RCS na doença de Parkinson (DP). Isto é devido a uma grande diversidade metodológica vista em vários trabalhos e à discrepância entre seus resultados. Este estudo foi realizado na tentativa de melhor definir o papel da RCS na avaliação objetiva da disfunção autonômica e sua relação com outras variáveis relativas à DP.

Métodos: Realizou-se um estudo transversal onde a RCS foi avaliada em pacientes com DP procedentes de um ambulatório de distúrbio de movimento de um hospital universitário. Os pacientes incluídos no estudo não apresentavam qualquer outra condição potencial de disfunção autonômica. As latências e as amplitudes obtidas nestes pacientes foram comparadas com indivíduos saudáveis de faixas etárias similares. Estudo da função autonômica parassimpática (análise do intervalo R-R) foi também, realizado nos pacientes com DP e seus resultados foram comparados com a RCS.

Resultados: quarenta e seis pacientes com DP e 64 controles foram estudados. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os dois grupos nas latências e amplitudes da RCS dos membros superiores e inferiores, exceto na latência dos membros inferiores. Entretanto, não houve associação destes parâmetros com os demais testes autonômicos realizados. Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios da amplitude dos membros superiores e inferiores nos pacientes com doença grave ($ESCHY > 2$) em relação àqueles com doença leve a moderada; e também naqueles pacientes mais idosos e com início tardio de doença.

Conclusões: Existe associação significativa entre RCS alterada e DP, especialmente entre aqueles pacientes com idade avançada, maior gravidade de doença e com maior idade de início. Desta forma, a RCS constitui um exame útil como informação adicional sobre função simpática colinérgica nos pacientes portadores da DP, mesmo na ausência de sinais e sintomas de disfunção autonômica ou de alterações em outros exames eletrofisiológicos.

Palavras-chave: Resposta Cutânea Simpática, estudos neurofisiológico, doença de Parkinson, Sistema Nervoso Autônomo, disfunção autonômica, disautonomia.

INTRODUÇÃO

A disfunção autonômica é freqüentemente vista na doença de Parkinson (TURKKA & MYLLYLA, 1987; BENARROCH & CHANG, 1993; DENISLIC & MEH, 1996; CHOI et al., 1998; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002; KORCHOUNOV et al., 2003; SCHESTATSKY & RIEDER, 2004). No entanto, há controvérsias quanto à comprovação objetiva deste fato, uma vez que a utilização de testes avaliam a função autonômica apresentam resultados discordantes (JOHNS et al., 1986; HUGHES et al., 1992; MERELLO et al., 1992; THOMAIDES et al., 1993; CHURCHYARD et al., 1997; BRAUNE et al., 1997; CHOI et al., 1998; FISCHER et al., 2001). A Resposta Cutânea Simpática (RCS) é um teste eletrofisiológico simples e acurado (HIRASHIMA et al., 1996; CHOI et al., 1998; GOMES et al., 2000), utilizado para avaliar a atividade reflexa das vias sudomotoras simpáticas, podendo auxiliar no diagnóstico das disfunções autonômicas à despeito de sua etiologia (UNCINI et al., 1988; VALLS-SOLÉ, 2000). A RCS tem sido estudada na doença de Parkinson (DP) desde 1990 (ISHIDA et al.). Entretanto, os resultados dos achados dos oito trabalhos encontrados na literatura científica disponível são comprometidos por questões metodológicas (WANG et al., 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE et al., 1997; CHOI et al., 1998; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). Existe uma grande diversidade de critérios diagnósticos, tamanho de amostra e protocolos entre estes estudos, com conseqüente discrepância entre seus achados. Além disso, a associação da RCS com aspectos clínicos da DP ainda não foi bem estabelecida.

Este trabalho se propôs a averiguar a presença de alterações da RCS nos pacientes com DP, em comparação com controles sadios, bem como identificar associações destas alterações com aspectos clínicos da DP e outros teste de função autonômica.

MÉTODOS

Foram estudados pacientes com DP (GELB et al., 1999), procedentes de um ambulatório de distúrbios de movimento de um hospital universitário do sul do Brasil entre o período de dezembro de 2002 a novembro de 2004. Todos os pacientes sem critérios de exclusão que concordaram em participar do estudo foram examinados consecutivamente através de um estudo transversal. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: a) parkinsonismo vascular, medicamentoso ou atípico; b) presença de outra doença com potencial envolvimento do sistema nervoso autônomo (SNA); c) uso de fármacos que influenciam o SNA; e) polineuropatia, detectada através de eletroneuromiografia; f) não assinatura do consentimento esclarecido. Além desses pacientes, foram estudados controles da mesma faixa etária encaminhados para a realização de eletroneuromiografia, que não apresentassem achados compatíveis com doença do Sistema Nervoso Periférico (SNP), nem condições clínicas potencialmente associadas à disfunção autonômica.

Os pacientes que preenchiam estes critérios eram então agendados para avaliação clínica, através de preenchimento de questionário abordando questões sobre parkinsonismo e sintomas disautonômicos. Aferição da pressão arterial, eletrocardiograma (ECG) e RCS eram então realizados, após a suspensão das medicações antiparkinsonianas 14 horas antes. Foi considerada hipotensão postural quando detectada uma queda de 20mmHg ou mais na pressão arterial sistólica ou de 10mmHg ou mais na pressão arterial diastólica, de acordo com o *Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy* (1996).

Os registros do ECG e RCS foram feitos por um neurofisiologista treinado, cego em relação à avaliação clínica dos pacientes, utilizando um eletroneuromiógrafo *Medelec*

Synergy®. Os ECGs foram registrados em uma tela de 5 segundos, simultaneamente ao registro dos movimentos respiratórios, através de cinta elástica, utilizando filtragem de 0,1 a 30Hz. A média dos intervalos entre as ondas R foi registrada e a variação deste intervalo foi definida como a diferença entre a média dos 6 maiores intervalos da expiração e a média dos 6 menores intervalos da inspiração. Variações de frequências cardíacas menores do que 10 batimentos por minuto foram consideradas como anormais (MCLEOD & TUCK, 1987; ANDRESEN et al., 1995).

A avaliação da RCS foi realizada em condições ambientais adequadas (WANG et al., 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE et al., 1997; CHOI et al., 1998; FUSINA et al., 1999). Nos casos foram realizados estudos de ambos os membros superiores e do membro inferior esquerdo, enquanto nos controles foi estudado o hemitórax esquerdo, uma vez que não existem diferenças significativas dos valores da RCS com relação ao lado aferido em indivíduos normais (UNCINI et al., 1988; BRAUNE et al., 1997). Os registros dos membros superiores foram feitos com eletrodos de superfície colocados na região palmar (3cm proximal à articulação metacarpo-falangeana, no segundo espaço interdigital), com eletrodo referência na falange distal do terceiro dedo. Os registros dos membros inferiores foram feitos na região plantar (3cm proximal à articulação metatarso-falangeana, no 1º espaço interdigital), com referência na falange distal do segundo dedo. Utilizou-se uma tela de 10s para os membros inferiores e 5s para os membros superiores, com sensibilidade de 200 a 1000uV e filtros de 0,1Hz e 20kHz. Estímulos elétricos foram feitos no membro contralateral ao registro, com intensidade de 100 mA e duração de 0,2ms. Foram realizados 5 registros para cada membro estudado, com intervalo mínimo de 30s entre os estímulos, sendo escolhida a resposta com maior amplitude, medida pico-a-pico, com sua respectiva latência. Para pacientes em que ambos os membros superiores foram estudados, os valores obtidos no segmento de melhor resposta foram utilizados para análise. Amplitude

e latências foram definidas como anormais quando se apresentassem menores do que o percentil 1% ou maiores do que o percentil 99%, respectivamente.

Os dados foram digitados no programa Microsoft Excel 2003 e posteriormente transferidos ao programa estatístico SPSS 10.0 for Windows. Foram feitas análises de comparação de médias através do teste T de Student para as latências e Teste U de Mann-Whitney para as amplitudes. Para correlação entre as variáveis contínuas, foram determinados o Coeficiente de correlação para Postos de Spearman (amplitudes) e Coeficiente de correlação de Pearson (latências). As variáveis categóricas foram analisadas através do teste qui-quadrado. Foi admitida uma significância de 0,05.

RESULTADOS

Foram estudados 46 pacientes com doença de Parkinson com idade entre 39 e 82 anos (média de $63,7 \pm 11,3$ anos); 58,7% eram do sexo masculino e 41,3% do sexo feminino. A média de idade do início da doença foi de $56,7 \pm 11,5$ anos, tempo médio de doença de $6,9 \pm 4,1$ anos e média de duração de uso de levodopa foi de $43,87 \pm 37,85$ meses. A média da Escala de Hoehn & Yahr (ESCHY) apresentada pela amostra foi de $2,7 \pm 1,0$ e a média da Escala de Atividades de Vida Diária (ESCADL) de $74,1 \pm 20,9\%$. O peso médio foi de $66,9 \pm 12,6$ kg e altura $164,9 \pm 7,3$ cm, com índice de massa corporal de $24,5 \pm 3,7$. Com relação aos controles (64 indivíduos) não houve diferença significativa com relação à idade ($p=0,434$), distribuição do sexo ($p=0,127$), peso ($p=0,171$) e altura ($p=0,205$).

Aproximadamente metade da amostra apresentava doença leve-moderada (52,2%), definida como escore da ESCHY entre 1 e 2, enquanto que 47,8% foram classificados como tendo doença grave ($ESCHY > 2$). A maioria dos pacientes apresentou tremor como sintoma inicial (80,4%). O tipo de parkinsonismo predominante foi o tremor (41,3%), enquanto a forma mista (tremor/rigidez/bradicinesia) esteve presente em 39,1% e a forma rígido/acinética em 19,6% dos casos.

Os medicamentos antiparkinsonianos utilizados pelos pacientes foram levodopa (87%), agonistas dopaminérgicos (17,4%), inibidores da catechol-O-methyl transferase (15,2%), amantadina (10,9%), selegilina (2,2%) ou outros (6,5%). Naqueles pacientes na vigência levodopa o tempo médio de duração de uso foi de $43,9 \pm 37,8$ meses.

Os sintomas de disfunção autonômica mais comumente observados, em ordem decrescente de frequência, foram problemas relacionados à potência sexual (80,8%), salivação excessiva (69,6%), constipação (56,5%) incontinência urinária (47,7%), urgência miccional (45,5%), tontura (26,1%), sudorese excessiva (19,6%), dificuldade

para urinar (4,5%) e incontinência fecal (4,3%). Hipotensão postural foi detectada em 42,2% dos pacientes avaliados, enquanto anormalidades da variação do intervalo R-R foram constatadas em 50% dos mesmos.

Em 71,7% foi encontrada alteração de pelo menos um parâmetro da RCS (latência ou amplitude) em algum segmento (membros superiores ou inferiores) (TABELA 1). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos parâmetros da RCS entre os membros superiores mais e menos afetados entre os pacientes com DP ($p=0,818$ para latência; $p=0,371$ para amplitude).

Ao comparar as médias das amplitudes e latências entre casos e controles observou-se diferença estatisticamente significativa entre as amplitudes dos membros superiores ($p<0,001$) e inferiores ($p<0,001$) e latência dos membros superiores ($p=0,003$) (TABELA 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias dos valores da RCS entre pacientes com ou sem hipotensão postural, entre aqueles com ou sem alteração no intervalo R-R (TABELA 3). Da mesma forma, não houve correlação da RCS com o intervalo R-R ($r_2=0,22$; $p=0,192$).

Na tabela 4 são mostrados os parâmetros da RCS de acordo com as características clínicas, gravidade e resposta terapêutica dos pacientes com DP. A única diferença estatisticamente significativa encontrada foi com relação à gravidade da doença, em que os pacientes mais graves ($ESCHY>2$) apresentaram amplitudes menores na RCS dos membros inferiores do que os pacientes com doença leve-moderada ($p=0,009$). Da mesma forma, a frequência de alterações na RCS nos pacientes com doença mais grave foi maior do que entre aqueles com doença leve-moderada ($\chi^2=5,62$; $p=0,018$).

Não houve associação estatisticamente significativa entre sintomas de disfunção autonômica e valores da RCS. No entanto, foi observada uma tendência de menores amplitudes de potencial nos membros superiores dos pacientes que apresentaram

incontinência urinária ($p=0,051$), salivação excessiva ($p=0,059$) e sudorese excessiva ($p=0,051$) (TABELA 5). Das medicações antiparkinsonianas utilizadas, apenas o uso de agonistas dopaminérgicos foi significativamente associado com maior amplitude nos membros superiores ($p=0,034$) (TABELA 6).

No grupo controle, não houve correlação estatisticamente significativa entre idade e amplitude da RCS nos membros inferiores ($p=0,765$) e superiores ($p=0,156$). Por outro lado, houve uma correlação inversa significativa entre valores da RCS e idade e idade de início e duração da DP (TABELA 7). Quando feita a estratificação para gravidade de doença, as correlações entre a RCS a idade dos pacientes com DP e a RCS com a idade de início da doença permaneceram significativas em ambos os segmentos dos pacientes com doença grave, e nos membros superiores (e não nos inferiores) nos pacientes com doença leve-moderada. Após a estratificação por gravidade, não houve correlação estatisticamente significativa entre as amplitudes da RCS e a duração da DP (TABELA 8).

A presença de hipotensão postural ou anormalidade do intervalo R-R não foi significativamente associada com clínica parkinsoniana, sintomas de disfunção autonômica ou uso de medicações antiparkinsonianas, analisadas através do teste qui-quadrado.

DISCUSSÃO

Encontramos no presente estudo uma clara evidência de que a RCS está alterada na maioria dos pacientes com DP. Estes resultados estão em concordância com outros autores que, da mesma forma, demonstraram alteração da RCS neste grupo de pacientes (WANG et al, 1993; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE et al., 1997; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). No entanto, estes estudos divergem quanto à frequência de disfunção autonômica nestes pacientes com DP, provavelmente devido a diferenças metodológicas com relação aos critérios de anormalidade, protocolos de estimulação e registro, e tamanho amostral. Assim sendo, tais diferenças limitam comparações entre nosso trabalho e os estudos prévios.

Em relação ao método de obtenção da RCS, acreditamos que a utilização de estímulos de maior intensidade, como os que foram aplicados neste estudo (100 mA), pode evitar a ocorrência de resultados falso-positivos, já que maiores intensidades de estímulo produzem respostas de maior amplitude (FUSINA et al., 1999). Isto torna as alterações encontradas no teste mais fidedignas para uma real presença de disfunção autonômica simpática. Quanto aos critérios utilizados para definir anormalidade da RCS, alguns autores (SHAHANI et al., 1984; UNCINI et al., 1988; WANG et al., 1993, CHOI et al., 1998) preconizam que apenas a ausência de resposta seja considerada como anormal, em função da variabilidade observada na amplitude da RCS em pessoas normais. Esta variabilidade é, em parte, minimizada utilizando-se a maior amplitude de resposta de 5 diferentes estimulações separadas. Em nosso estudo, encontramos uma frequência elevada (61%) de pacientes com amplitudes de resposta abaixo do valor definido pelo percentil 1% do grupo controle (dado não mostrado). Desta forma, acreditamos que valores preenchendo estes critérios indicam alta probabilidade de

disfunção autonômica, podendo ser utilizados para definição de presença de anormalidade. Já com relação à análise da latência da RCS, nosso estudo está de acordo com vários autores (ISHIDA et al., 1990; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; BRAUNE et al., 1997; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002), que encontraram latências significativamente prolongadas entre os pacientes com DP. No entanto, observamos este prolongamento apenas nos pacientes que apresentaram baixa amplitude. Logo, este último parâmetro, parece ser mais sensível para detecção de disfunção autonômica, uma vez que o encontramos reduzido mesmo na presença de latências normais, fato também observado por Tzeng et al. (1993). Assim, concordamos com outros autores em considerar a amplitude como o parâmetro da RCS de maior sensibilidade na identificação de disfunção autonômica (MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996; HIRASHIMA et al., 1996; BRAUNE et al., 1997; FUSINA et al., 1999; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA & JAMROZIK, 2002). Não foram analisados os potenciais da RCS quanto a sua morfologia, técnica que vem sendo desenvolvida por alguns autores em pacientes com neuropatia periférica (TOYOKURA & TAKEDA, 2001; BRASIL-NETO & CARNEIRO, 2004) e em indivíduos saudáveis (TOYOKURA, 1998)

Embora as limitações intrínsecas de um questionário e a subjetividade dos sintomas de disfunção autonômica devam ser levados em consideração, no presente estudo, não houve correlação das alterações da RCS com as queixas de disfunção autonômica, apenas uma tendência de significância com salivação e sudorese excessivos e incontinência urinária. Tal associação poderia talvez ter sido encontrada com um aumento do tamanho de amostra. Por outro lado, o fato de não existir uma associação facilmente encontrada entre distintas manifestações de disfunção autonômica (WANG et al., 1993; FUSINA et al., 1999) não é surpreendente, uma vez que desnervação simpática na DP é sabidamente heterogênea entre os órgãos corporais (GOLDSTEIN, 2002). Em relação queixa específica de sudorese excessiva, observamos que houve uma tendência

de uma menor RCS em pacientes com esta queixa. Este achado, aparentemente paradoxal, pode estar relacionado ao fato de esta queixa ser mais comumente referida na face e tronco superior, fato descrito por alguns autores como um fenômeno comum nos pacientes com DP (TURKKA & MYLLYLA, 1987; MANO et al., 1994; DENISLIC & MEH, 1996). Isto pode significar que a sudorese excessiva nestas regiões corporais represente uma forma de compensação da ausência do mesmo fenômeno nas extremidades (MANO et al, 1994; APPENZELLER et al., 1971; GOETZ et al., 1986).

Em nossos pacientes não identificamos associação da RCS com a apresentação clínica da doença, tais como sinais e sintomas iniciais ou apresentações predominantes (tremor e/ou rígido-acinético), um aspecto não cuidadosamente estudado por outros autores. No entanto, observamos uma correlação da RCS gravidade da doença, bem como com idade do paciente, esta última que permaneceu significativa após a estratificação por gravidade de doença. A correlação entre início tardio de doença e maior disfunção da RCS foi também observada nos pacientes com doença mais grave. Este fato pode ser devido a uma distorção de confusão causada pela maior idade dos pacientes com doença mais grave ou pode estar relacionado aos achados de Diederich et al (2003) que observaram um comportamento mais agressivo da DP em alguns tipos de disfunção motora nos pacientes com doença de início tardio.

A ausência de associação dos parâmetros da RCS com o uso da maioria das medicações antiparkinsonianas pode estar relacionada com a suspensão das mesmas 14 horas antes dos exames e não indicam necessariamente que estas drogas não interfiram com a disfunção autonômica. Similarmente, o achado de maiores amplitudes da RCS nos pacientes usuários de agonistas dopaminérgicos, pode estar relacionado ao fato de existir uma tendência de menor gravidade nestes pacientes ($p=0,065$ – dado não mostrado).

Através de nossos critérios (TABELA1), a RCS encontrou-se alterada em 71,7% dos casos, em comparação com 50% de alteração do intervalo RR e 42,2% de ocorrência

de hipotensão postural. A RCS, conseqüentemente, parece ser mais sensível na detecção de disfunção autonômica, tal como é sugerido por Hirashima et al. (1996). Adicionalmente, a RCS foi o único teste que obteve associação significativa com gravidade da doença e tendências de associação com outros sintomas de disfunção autonômica. Interessantemente, não encontramos correlação entre os valores da RCS, variação do intervalo R-R e hipotensão postural. Esta discrepância está de acordo com os achados de Wang et al. (1993), que concluiu que os processos degenerativos do sistema simpático e parassimpático na DP não ocorrem necessariamente em paralelo. No entanto, embora as alterações da RCS tenham sido mais prevalentes em comparação com a hipotensão postural, isto não significa que a disfunção sudomotora preceda a disfunção vasomotora, uma vez que a última é usualmente compensado por vários mecanismos, mesmo quando o sistema cardiovascular está comprometido. Em contraste, uma RCS anormal reflete uma disfunção sudomotora mais localizada (HIRASHIMA et al., 1996), cuja única compensação seria a sudorese excessiva em certas partes do corpo (por exemplo, face e tronco superior), uma questão não detalhadamente avaliada no presente estudo.

Uma vez que a RCS depende de um reflexo envolvendo fibras aferentes, eferentes e de integração central, esta pode ser alterada por lesão em qualquer um desses níveis (UNCINI et al., 1988). O fato de as neuroconduções sensitivas e motoras se apresentaram normais nos pacientes avaliados e a maioria tenha apresentado RCS anormais, isto não descarta a possibilidade de um envolvimento periférico, uma vez que este exame não tem condições de avaliar as fibras finas amielínicas pós-ganglionares. O comprometimento das fibras pós-ganglionares tem sido sugerido por alguns autores ao estudarem como causa de alteração da RCS na DP, especialmente nas fases mais avançadas da doença, embora alguns pacientes com resposta alterada em estágios

iniciais, não evidenciam comprometimento dessas fibras finas aferidas por outros métodos (MANO et al., 1984; HIRASHIMA et al., 1996).

Finalmente, podemos concluir que a DP está relacionada com a ocorrência de disfunção autonômica simpática sintomática ou não, e que esta disfunção pode ser objetivamente aferida através da RCS. Adicionalmente, observamos uma maior frequência de alteração relacionada com a gravidade da DP, idade avançada e início tardio de doença e, talvez, com algumas manifestações clínicas de disfunção autonômica (salivação e sudorese excessivos e incontinência urinária). Nós também observamos que estas alterações da RCS não foram relacionadas com presença de alteração no intervalo R-R ou hipotensão postural. Acreditamos, portanto, que tal teste seja útil como informação adicional sobre a função simpática nos pacientes com DP, mesmo na ausência de outros sinais clínicos ou eletrofisiológicos de disfunção autonômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andresen D, Brüggemann T, Behrens S, Ehlers C: Heart rate response to provocative maneuvers. In: Malik M, Camm AJ (eds): Heart rate variability. Armonk, NY. Futura Publishing Company Inc, pp 267-274; 1995.
- Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. Arch Neurol. 1971 Jan;24(1):50-7.
- Benaroch EE, Chang FLF. Central autonomic disorder. J Clin Neurophysiol 1993;10:39-50.
- Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. Acta Neurol Scand 1997 May; 95(5):293-7.
- Brasil-Neto JP, Carneiro CR. Monophasic negative sympathetic skin responses and autonomic dysfunction in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2004;29(2):330-1.
- Choi B. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. Yonsei Med Jour 1998; 39(5): 439-445.
- Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurgery and Psychiatry 1997;63:228-34.

Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996 May; 46(5):1470.

Denislic M, Meh D. Sympathetic skin response in parkinsonian patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36:231-5.

Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):529-33.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.

Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108(2):205-13.

Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardeli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:358-266.

Goetz CG, Lütge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*. 1986 Jan;36(1):73-5.

Goldstein DS. Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med*. 2002;137:753-763.

Gomes I, Nora DB, Becker J, Ehlers JAC, Schwartz I, Giugliani R, Ashton-Prolla P, Jardim L. Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 214: 21-25

Hirashima F, Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996 Feb-Mar;93(2-3):127-32.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.

Hughes AJ, Daniel DE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992;55:181-184.

Ishida G, Nakashima K, Takahashi K. Skin nerve sympathetic activity reflex latency in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1990 Feb;81(2):121-4.

Johns DR, Gress DR, Shahani BT, Young RR. Electrophysiologic evaluation of autonomic function in the Parkinson's disease. *Muscle Nerve*, 1986;9:657(A).

Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jan;109(1):45-51.

Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer RF. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol* 1994;241:573-6.

McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987 Jun;21(6):519-29.

Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. *Clin Auton Res* 1992;2:215-219.

Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 May;47(5):536-42.

Schestatsky P, Rieder CRM. Doença de Parkinson. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.p 826-36.

Thomaides T, Bleasdale-Barr K, Chaudhuri RK et al. Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, and pure autonomic failure. *J Neurol* 1993;43:900-4.

Toyokura M. Waveform and habituation of sympathetic skin response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Apr;109(2):178-83.

Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol*. 2001 Jul;112(7):1229-36.

Turrka JT, Myllyla VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987;26:1-7.

Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol.* 1993;33(1):65-8.

Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci.* 1988 Nov;87(2-3):299-306.

Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, Wu ZA. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disor,* 1993;8(2):151-57.

Valls-Solé J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin.* 2000;30:352-67.

Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders,* 2002;179-183.

TABELA 1: Parâmetros de normalidade a RCS obtidos através dos percentis 1% (amplitude) e 99% (latência) dos valores obtidos dos controles saudáveis da mesma faixa etária

Parâmetros	RCS normal
------------	------------

da RCS

Latência MMII	< 3000 ms
Latência MMSS	< 1700 ms
Amplitude MMII	> 290 μV
Amplitude MMSS	> 650 μV

TABELA 2 - Comparação de valores da RCS entre pacientes com DP e controles sadios da mesma faixa etária

Parâmetros da RCS	n	Casos m ± dp***	n	Controles m ± dp	p
Latência MMII(ms)*	32	2220,00 ± 411,88	53	2105,28 ± 349,50	0,174
Amplitude MMII(ms)**	46	514.98 ± 649.24	53	1450.83 ± 1200,38	<0,001
Latência MMSS(ms)*	45	1539,33 ± 219,52	47	1383,83 ± 131,36	0,003
Amplitude MMSS(ms)**	46	1871,50 ± 1982,21	47	2499,13 ± 1593,65	<0,001

*Teste t de student

**Teste U de Mann-Whitney

***m, média e dp, desvio-padrão

TABELA 3 – Comparação de valores da RCS entre pacientes com ou sem alteração na hipotensão postural e variação do intervalo R-R

Parâmetros da RCS	COM ALTERAÇÃO		SEM ALTERAÇÃO		p
	n	m ± dp***	n	m ± dp***	
HIPOTENSÃO POSTURAL					
Latência MMII*	12	2042.92 ± 343.96	20	2326.25 ± 420.25	0.058
Amplitude MMII**	19	393.89 ± 533.91	26	484.04 ± 673.60	0.530
Latência MMSS*	18	1480.56 ± 134.82	26	1557.69 ± 236.91	0.220
Amplitude MMSS**	19	1835.53 ± 343.96	26	1960.92 ± 2023.85	0.927
VARIAÇÃO DO INTERVALO R-R					
Latência MMII*	13	2112.69 ± 357.19	13	2367.31 ± 480.23	0.138
Amplitude MMII**	18	459.56 ± 528.41	18	377.50 ± 461.05	0.791
Latência MMSS*	18	1565.83 ± 219.93	18	1534.44 ± 226.68	0.676
Amplitude MMSS**	18	1664.11 ± 1861.97	18	2332.17 ± 2170.55	0.293

*Teste t de student

**Teste U de Mann-Whitney

***m, média e dp, desvio-padrão

TABELA 4 – Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP conforme características clínicas

	Latência MMII(ms)*			Amplitude MMII(ms)**			Latência MMSS(ms)*			Amplitude MMSS(ms)**		
	n	m ± dp***	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p
Sintomas iniciais:												
Tremor	25	2180,6 ± 418,3	0,314	37	491,4 ± 666	0,478	36	1546,9 ± 237,8	0,647	37	1794,2 ± 418,3	0,513
Rigidez/Bradícinésia	7	2360,7 ± 383,3		9	209,7 ± 164,1		9	1508,9 ± 127,5		9	2189,2 ± 2289,6	
Resposta inicial à levodopa:												
Boa	18	2301,4 ± 472,2	0,214	29	467,0 ± 735,7	0,518	28	1537 ± 217,6	0,715	29	1950,1 ± 2065,4	0,276
Pobre	11	2096,8 ± 310,6		14	365,6 ± 326,6		14	1563,9 ± 237		14	1339,2 ± 1714,1	
Tipo predominante:												
Rígido/acinético	6	2379,2 ± 416,5	0,190	9	190,2 ± 178,5	0,205	9	1571,7 ± 179,4	0,239	9	1880,8 ± 2411,7	0,562
Tremor	14	2328,6 ± 419,1		19	567,8 ± 770,8		19	1522,6 ± 205,4		19	2152,5 ± 2140,8	
Resposta atual à levodopa*:												
Boa	14	2351,4 ± 422,9	0,807	20	497,1 ± 779,2	0,848	20	1496 ± 174,3	0,545	20	2307,9 ± 2046,7	0,055
Pobre	16	2154,1 ± 382,7		24	404,8 ± 466,9		23	1568,7 ± 217,8		24	1630,8 ± 1952,3	
Gravidade da DP:												
Grave (HY>2)	12	2229,2 ± 506	0,924	22	223,4 ± 350,9	0,009	21	1589,3 ± 276,1	0,174	22	1530,5 ± 1927,1	0,09
Leve-moderado (HY≤2)	20	2214,5 ± 358,5		24	631,4 ± 730,2		24	1495,6 ± 147,1		24	2184 ± 2020,8	

*Teste t de student

**Teste U de Mann-Whitney

***m, média e dp, desvio-padrão

TABELA 5: Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP entre diferentes sintomas disautonômicos

	Latência MMII(ms)*			Amplitude MMII(ms)**			Latência MMSS(ms)*			Amplitude MMSS(ms)**		
	n	m ± dp***	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p
Sudorese excessiva:												
Sim	5	2354 ± 260,1	0,437	9	167 ± 235,3	0,116	8	1615 ± 253	0,287	9	1149,8 ± 1728,6	0,051
Não	27	2195,2 ± 433,3		37	501,8 ± 656,3		37	1523 ± 211,9		37	2047 ± 2021,3	
Constipação:												
Sim	16	2150,9 ± 422	0,351	26	449,8 ± 699,4	0,597	26	1549,2 ± 242,6	0,728	26	1676,6 ± 1907	0,308
Não	16	2289,1 ± 402,9		20	418,7 ± 487,6		19	1525,8 ± 189		20	2124,9 ± 403	
Salivação excessiva:												
Sim	19	2135 ± 355,7	0,162	32	347,2 ± 466	0,086	31	1570,7 ± 203	0,157	32	1588,1 ± 2056,4	0,059
Não	13	2344,2 ± 469,4		14	639,9 ± 840,9		14	1470 ± 245,9		14	2519,1 ± 1693,4	
Incontinência urinária:												
Sim	11	2162,7 ± 365,5	0,623	21	288,7 ± 399,8	0,108	20	1609,3 ± 230	0,067	21	1364,3 ± 1584,5	0,051
Não	20	2241,5 ± 449,5		23	539,5 ± 717,3		23	1484,1 ± 206,6		23	2350,9 ± 2270,3	
Potência sexual:												
Sim	14	2189,3 ± 329,2	0,817	21	339,4 ± 476,8	0,659	21	1558,6 ± 243,4	0,497	21	1385,5 ± 1830	0,705
Não	2	2020,00 ± 183,85		5	275,4 ± 394,6		5	1586 ± 189,4		5	1667 ± 2245,8	
Tontura:												
Sim	10	2218 ± 382,7	0,986	12	366,1 ± 442,4	0,889	12	1542,1 ± 216,8	0,960	12	2024,3 ± 1737,6	0,491
Não	22	2220,9 ± 433,2		34	461,1 ± 663,4		33	1538,3 ± 223,8		34	1817,6 ± 2083,3	

*Teste t de student

**Teste U de Mann-Whitney

***m, média e dp, desvio-padrão

TABELA 6 - Comparação de valores da RCS nos pacientes com DP entre diferentes medicamentos antiparkinsonianos

	Latência MMII (ms)*			Amplitude MMII(ms)**			Latência MMSS(ms)*			Amplitude MMSS(ms)**		
	n	M ± dp***	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p	n	m ± dp	p
Amantadina:												
Sim	2	2475 ± 318,2	0,374	5	96,6 ± 140,4	0,084	5	1587 ± 172,8	0,612	5	1246 ± 854,4	0,918
Não	30	2203 ± 416		41	477,7 ± 633,1		40	1533,4 ± 225,8		41	1947,8 ± 2071,8	
Levodopa:												
Sim	26	2261 ± 426,3	0,248	40	447,8 ± 650,7	0,453	39	1546,5 ± 201,1	0,580	40	1827,7 ± 2007,2	0,644
Não	6	2042,5 ± 311		6	359,3 ± 201,1		6	1492,5 ± 337,2		6	2163,3 ± 1954,2	
Agonistas dopaminérgicos:												
Sim	6	2176,7 ± 245,3	0,780	8	359,4 ± 285,7	0,618	8	1515,6 ± 184,6	0,740	8	3200,6 ± 2471,7	0,034
Não	26	2230 ± 444,7		38	452,5 ± 660,3		37	1544,5 ± 228,3		38	1591,7 ± 1777,8	
Tolcapone:												
Sim	4	2272,5 ± 541,5	0,790	6	284,8 ± 234,7	0,861	6	1581,7 ± 299,9	0,617	6	1677,8 ± 2817,1	0,203
Não	28	2212,5 ± 402,2		40	459 ± 647		39	1532,8 ± 208,9		40	1900,5 ± 1873,4	

*Teste t de student

**Teste U de Mann-Whitney

***m, média e dp, desvio-padrão

TABELA 7 – Correlação entre valores da RCS com idade, idade do início e duração da

DP

Gravidade	Amplitude da RCS	Idade		Idade de início		Duração da DP	
		r_s^*	p	r_s	p	r_s	p
Leve a Moderado (n=24)	MMSS	-0.408	0.048	-0.332	0.114	-0.148	0.489
	MMII	-0.071	0.742	-0.023	0.916	-0.184	0.390
Grave (n=22)	MMSS	-0.552	0.008	-0.481	0.023	-0.201	0.370
	MMII	-0.819	<0.001	-0.639	0.001	-0.217	0.332

*Coeficiente de correlação de Spearman

TABELA 8 – Correlação entre valores da RCS e idade, idade de início e duração da DP após estratificação por gravidade

Gravidade	Amplitude da RCS	Idade		Idade de Início		Duração da DP	
		r_s^*	P	r_s	p	r_s	p
Leve e Moderado (n=24)	MMSS	-0,408	0,048	-0,332	0,114	-0,148	0,489
	MMIII	-0,071	0,742	-0,023	0,916	-0,184	0,390
Grave (n=22)	MMSS	-0,552	0,008	-0,481	0,023	-0,201	0,370
	MMII	-0,819	<0,001	-0,639	0,001	-0,217	0,332

*Coeficiente de Correlação de Spearman

ANEXOS

ANEXO 1: Questionário clínico: aspectos parkinsonianos e disautonômicos

NOME: _____ ID: _____

Data da coleta: ____ / ____ / _____ Prontuário HCPA: ____/____/____/____/____/____ Fone: _____

IDADE: _____ anos SEXO: ① Fem ② Masc; COR: ① Branca ② Negra ③ Mulato ④ Outra

01. Idade de início dos sintomas: _____

02. Tempo total de doença (anos): _____

03. O primeiro sintoma percebido foi:

- ① Tremor ② Rigidez ③ Bradicinesia ④ Instabilidade Postural ⑤ Não lembra

04. Lado predominante nesta ocasião: ① Direito ② Esquerdo ③ Não se aplica (se resposta 4 ou 5)

05. Que lado tem maior tremor ou rigidez atualmente? ① Dir ② Esq, ③ Ambos

06. A resposta inicial ao tratamento com levodopa foi: ① Melhora total

- ② Melhora significativa porém parcial dos sintomas ③ Sem melhora
④ Somente algum grau de melhora parcial ⑤ Não se aplica (nunca se tratou)

07. Anote outras doenças que o paciente tenha: _____ Data _____

- a) _____ /____/____
b) _____ /____/____

08. Tipo predominante de sintomatologia atual: ① Rígido/acinético ② Tremor ③ ambos

09. Há quanto tempo o paciente encontra-se em uso de levodopa? _____ meses Não usa levodopa (zero meses)

10. Que medicamentos para a Doença de Parkinson está usando?

- a) Nunca tratou b) Anticolinérgicos c) Amantadina
d) Selegiline e) Levodopa f) Agonistas dopaminérgico: qual? _____
g) Tolcapone h) Entacapone i) Outros: _____

11. Qual é a resposta motora ao atual esquema terapêutico? ① Melhora Total

- ② Melhora significativa porém parcial dos sintomas ③ Sem resposta
④ Somente algum grau de melhora parcial dos sintomas ⑤ Não se aplica (não está em tto medicamentoso)

12. Que outros medicamentos está usando?

13. NOME COMERCIAL NOME FARMACOLÓGICO DOSE INTERVALO DE DOSE

- ① _____
② _____

14. O senhor tem problemas com o suor? ① Sim ② Não [Se sim: hipohidrose ① hiperhidrose ②]

15. O senhor tem problemas para "segurar" as fezes? ① Sim ② Não

16. O senhor acha que após a doença ficou mais difícil para ir aos pés? ① Sim ② Não

17. O senhor baba de vez em quando? ① Sim ② Não

18. Dificuldade para urinar, para sair a urina? ① Sim ② Não.

Se sim: algum médico já lhe disse que o senhor tem uma próstata aumentada? ① Sim ② Não ③ Não se aplica (se NÃO na resposta acima ou se for mulher)

19. Perde urina? ① Sim ② Não [Se sim: Sem sentir vontade? ① Sim ② Não]

20. Quando tem vontade de urinar, tem que urinar logo, senão a urina sai sozinha? ① Sim ② Não

21. O senhor tem problemas com a potência sexual? ① Sim ② Não ③ Não se aplica (se for mulher)

22. 21. Se sim: ① o problema é para iniciar a ereção ② manter a ereção ③ os dois ④ Não se aplica (se NÃO na resposta anterior ou se for mulher)

23. Tem problemas para ejacular? ① Sim ② Não ③ Não se aplica (se for mulher)

24. O senhor tem tontura/desmaio frequentes? ① Sim ② Não

25. Se sim, em que situação? ① logo que se levanta ② em pé, um tempo depois ③ outra situação _____

26. Diagnóstico Final: ① D. Parkinson Idiopática: (a) Provável (b) Possível ② Parkinsonismo-plus: qual: _____

27. Escala de Hoehn e Yahr: _____ 24. Escala de "Schwab and England Activities of Daily Living": _____

➡ Medidas de PA: Deitado (após 20 min): _____; Sentado (2,5 minutos): _____; Sentado (5 minutos): _____

ANEXO 2: Critérios diagnósticos para Doença de Parkinson (GELB, 1999).

Agrupamento das manifestações clínicas para utilização diagnóstica da Doença de Parkinson:

GRUPO A: Manifestações características da doença de Parkinson

- Tremor em repouso
- Bradicinesia
- Rigidez
- Início assimétrico

GRUPO B: Manifestações sugestivas de um diagnóstico alternativo

- Manifestações não usuais no curso clínico inicial
 - Instabilidade postural proeminente nos primeiros três anos de início dos sintomas
 - Fenômeno do congelamento nos primeiros três anos
 - Alucinações não relacionadas a medicações nos primeiros três anos
 - Presença de demência precedendo sintomas motores ou no primeiro ano de doença
- Paralisia ocular supranuclear (outra do que restrição do olhar para cima ou redução da velocidade dos movimentos oculares verticais)
- Disautonomia sintomática e severa não relacionada com o uso de medicações Documentação de uma condição conhecida como causadora de parkinsonismo e plausível conexão com os sintomas do paciente (tais como lesão cerebral focal compatível com os sintomas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses)

Critérios diagnósticos de Doença de Parkinson

1. DIAGNÓSTICO POSSÍVEL

Presença de pelo menos 2 das 4 manifestações do grupo A*, sendo uma delas tremor ou bradicinesia E Ausência de qualquer uma das manifestações do grupo B* OU, se os sintomas da doença existem há menos de 3 anos, que elas não estejam presentes até o momento E Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada OU Pacientes não tenham tido um adequado tratamento com levodopa ou agonista dopaminérgico

2. DIAGNÓSTICO PROVÁVEL: ter pelo menos 3 de 4 manifestações do grupo A* estarem presentes E Nenhuma das manifestações do grupo B* estarem presentes (observação: duração dos sintomas de pelo menos de 3 anos é necessário para preencher este critério) E Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada

3. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: Todos os critérios para o diagnóstico de doença POSSÍVEL E Confirmação histopatológica do diagnóstico pela autópsia (tabela III)

Tabela III:

Critérios propostos para confirmação histopatológica da DP

- Redução substancial de células nervosas na substância negra acompanhada de gliose
- Pelo menos 1 corpúsculo de Lewy na substância negra ou no locus cerúleo (deve ser examinado pelo menos 4 diferentes seções em cada uma destas áreas antes de concluir-se que os corpúsculos de Lewy estão ausentes)
- Nenhuma evidência patológica para outra doença que produza parkinsonismo (por exemplo: Paralisia Supranuclear Progressiva, Degeneração córtico-ganglio-basal, Atrofia de Múltiplo Sistemas (observação: ao excluir outras doenças que produzam parkinsonismo deve ser, quando disponível, baseado em critérios já estabelecidos)

ANEXO 3: ESCALA DE HOEHN & YAHR

- Estágio 0:** Sem sinais da doença.
- Estágio 1:** Doença unilateral.
- Estágio 1.5:** Acometimento unilateral e axial.
- Estágio 2:** Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio.
- Estágio 2.5:** Leve acometimento bilateral, recuperação no teste de equilíbrio (“pull test”).
- Estágio 3:** Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente.
- Estágio 4:** Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio.
- Estágio 5:** Usando Cadeira de rodas ou acamado exceto se auxiliado.

ANEXO 4: ESCALA DE ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA (Schwab and England Activities of Daily Living)

100% - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras sem lentidão, dificuldade ou prejuízo. Não percebe dificuldades. Essencialmente normal.

90% - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras porém com algum grau de lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Pode tomar o dobro do tempo. Começa perceber suas dificuldades.

80% - Independente para maioria das atividades rotineiras. Toma cerca do dobro do tempo na realização das mesmas. Consciente das dificuldades e lentificação.

70% - Não é completamente independente. Maior dificuldade na realização de atividades rotineiras. Algumas atividades rotineiras tomam 3-4x mais tempo. Pode tomar grande parte do dia para realização dessas atividades.

60% - Algum grau de dependência. Pode realizar a maioria das atividades rotineiras porém com muita lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Erros; algumas atividades são impossíveis.

50% - Mais dependente. Necessita auxílio na metade das atividades rotineiras. Dificuldades em todas atividades.

40% - Muito dependente. Pode auxiliar nas atividades rotineiras porém necessitando auxílio em quase todas.

30% - Com esforço ocasionalmente (porém não sempre) realiza ou inicia algumas atividades sozinho. Necessita de muito auxílio.

20% - Não realiza nada sozinho. Pode auxiliar muito pouco em algumas atividades da rotina.

10% - Totalmente dependente, incapaz de auxiliar em atividades rotineiras.

0% - Funções vegetativas tais como deglutição e controle vesical e intestinal não são funcionantes. Restrito ao leito.

ANEXO 5: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA: RCS E AIRR

Nome: _____ No:DP _____

Peso: _____; Altura: _____

❶ **Neurocondução Sensitiva:** ① Normal ② Alterada

	Latência	Amplitude	Velocidade
Sural			
Ulnar			

❷ **Neurocondução Motora:** ① Normal ② Alterada

	Latência	Amplitude 1	Amplitude 2	Velocidade
Fibular Profundo				
Ulnar				

❸ **Resposta Cutânea Simpática:** escolher o registro de maior amplitude

	Membros Superiores				Membro Inferior (registro no Esq)	
	Direito		Esquerdo			
	Latência	Amplitude	Latência	Amplitude	Latência	Amplitude
(1)						
(2)						
(3)						
(4)						
(5)						

❹ **Análise do Intervalo R-R:**

Inspiração						Expiração					
Média						Média					

60.000/ms = FC

RR: _____

ANEXO 6 : Descrição dos testes autonômicos realizados: hipotensão postural, RCS e análise do intervalo R-R.

Hipotensão postural: primeiramente era questionado ao paciente sobre uso de cafeína ou outras medicação estimulante, bem como exercício físico vigoroso nos últimos 30 minutos. Caso não houvessem estas condições, o paciente era então acomodado na posição deitada em ambiente silencioso, com baixa iluminação, em temperatura de 24°C onde permanecia estático por 20 minutos. Após este período sua pressão arterial era aferida conforme recomendações internacionais (The sixth report of the JOINT National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. *Arc Intern Med* 1997; 157:2413-46). Este era então colocado em posição ortostática, sentado onde eram novamente aferidas as pressões arteriais, da mesma forma, nos minutos 2,5 e 5 min.

Aferição da resposta cutânea simpática: Um estimulador foi posicionado sobre o nervo mediano, no punho, ou no nervo tibial, ao nível do tornozelo e um estímulo de corrente de 100 mA foi aplicado ao nervo. Em seguida, um potencial foi registrado na região palmar ou plantar, decorrente de alterações locais da resistência da pele em resposta à ativação sudomotora. Em função da habituação demonstrada pelo método, cinco estímulos foram provocados, com uma pausa de pelo menos 30 segundos entre cada um (DUMITRU & ZWARTS, 2002). Já que o RCS é presente em indivíduos saudáveis, a perda ou ausência de potencial, bem como valores acima (latência) ou abaixo (amplitude) dos percentis 99% e 1%, respectivamente, foi interpretada como um sinal patológico.

Avaliação do intervalo RR: foi utilizado o aparelho de eletromiografia Medelec Sinergy onde foram primeiramente colocados três eletrodos dispostos em ambos os ombros e tornozelo direito com intuito de formação de uma derivação cardíaca observada no monitor da EMG. Concomitantemente colocou-se no paciente uma cinta torácica utilizada para monitorização dos movimentos respiratórios usualmente utilizada no exame de polissonografia. Esta era também conectada ao mesmo aparelho de eletromiografia, na mesma tela dos traçados eletrocardiográficos, de forma simultânea. Após calibração das sensibilidades e filtros, ao paciente era solicitado que inspirasse e expirasse lentamente, no ritmo do observador, totalizando ao final, seis ciclos inspiração/expiração. Com o auxílio do traçado dos movimentos respiratórios (curva ascendente – inspiração; curva descendente expiração), foram tabulados através do cursor de barras verticais a duração de cada intervalo R-R durante as duas fases respiratórias de 6 ciclos. Os menores intervalos R-R da inspiração e os maiores da expiração eram selecionados, tabulados em uma tabela do programa Microsoft Excel 2003. Este então, automaticamente calculava uma média aritmética da resultante dos 6 valores obtidos de cada momento respiratório, da inspiração e da expiração. O resultado da subtração das médias do segundo valor pelo primeiro foi considerado como o valor final do intervalo R-R, sendo então calculada a frequência cardíaca correspondente, cujos valores de anormalidade, considerados, segundo bibliografia adotada (MCLEOD et al., 1987; MALIK & CAMM, 1995), foram superiores a 10bpm.

ANEXO 7: TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Avaliação do Resposta Cutânea Simpática (RCS) em pacientes com Parkinsonismo

Número do participante: _____

Médico supervisor: _____

Informações ao paciente sobre o estudo

O paciente que participar deste trabalho de pesquisa, estará ciente do conteúdo do estudo através desta folha informativa.

Explicações adicionais poderão ser dadas ao paciente pelo pesquisador, caso surjam dúvidas e outros questionamentos. Em casos de esclarecimentos adicionais, poderá entrar em contato com Dr. Pedro Schestatsky (médico que realiza a pesquisa) pelo telefone: (51) 9981-4101, ou com o pesquisador responsável (Dr. Carlos Rieder, telefones: 33307158 ou 99987723).

Objetivo da pesquisa

Esta pesquisa tem como objetivo verificar se existe alteração de um exame chamado Resposta Cutânea Simpática (RCS) em pacientes com Doença de Parkinson, Parkinson Atípico e em sujeitos normais. Através deste teste, visamos auxiliar na definição de um diagnóstico mais preciso entre os diferentes tipos de parkinsonismo e, conseqüentemente, na evolução dos mesmos e no melhor entendimento do mecanismo da doença.

O que devo fazer e quais os riscos em participar?

Ao participar da pesquisa você será submetido ao exame da Resposta Cutânea Simpática. Este é um teste relativamente simples utilizado na clínica para ver a atividade reflexa do sistema nervoso na sudorese e é obtido através de estimulação elétrica. Tal estimulação é auto-limitada, de baixa intensidade, não havendo quaisquer risco de lesões permanentes.

Além do exame, será preenchido um questionário clínico pelo médico que está lhe atendendo. Isso provavelmente tomará uns 10 minutos adicionais. Não existe risco algum adicional pelo fato de estar participando da pesquisa.

Qual a contribuição do paciente com este estudo?

Através dessa pesquisa, será definido um protocolo que ajudará na melhor definição da Doença de Parkinson e Parkinsonismo Atípico, bem como um melhor conhecimento do futuro da doença e melhor entendimento dos mecanismos envolvidos, além de aprimorar a técnica de execução deste teste diagnóstico, com intuito de amplificar sua utilização em outras áreas da medicina em que se deseje avaliar a parte do Sistema Nervoso responsável pela regulação das diversas funções do corpo (o Sistema Nervoso Vegetativo).

Quais os meus direitos?

Você terá a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem explicações, e poderá obter maiores informações sobre a pesquisa com o médico que o atende.

Os registros de todos os pacientes serão examinados restritamente pelos pesquisadores. Os resultados deste estudo serão publicados em uma revista científica, porém sem identificação dos participantes.

Os pacientes desta pesquisa não terão qualquer custo adicional decorrente de sua participação. O atendimento prestado não sofrerá qualquer prejuízo, caso não queira participar do estudo.

Resumo dos Termos do Consentimento

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. Houve informações das conseqüências da minha participação neste estudo.
3. Informarei sobre o uso de medicações ao pesquisador.
4. Estou ciente que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que está desistência não irá afetar meu atendimento atual ou futuro.
5. Estou ciente que a informação em meu registro médico é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
6. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório sobre este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.