**Tratamento das disautonomias na doença de Parkinson**

**COORDENADORES**

Elizabeth M.A. Barasnevicius Quagliato

Profa. De Neurologia do Departamento de Neurologia da FCM/ UNICAMP

Ailton de Souza Melo

Prof. de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**COMPOSIÇÃO**

André Carvalho Felício

Médico e pesquisador do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo. Doutor em ciências pela UNIFESP, São Paulo. Ex-fellow pela University of British Columbia, Canadá

Arlete Hilbig

**Professora Associada de Neurologia - Departamento de Clínica Médica da UFCSPA (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre)**

João Carlos Papaterra Limongi

Meedico assistente da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da USP

Marcia Rubia Rodrigues Gonçalves

Médica Assistente do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**INTRODUÇÃO**

Os sintomas motores da doença de Parkinson (DP), que, na maioria das vezes, conduzem ao seu diagnóstico, traduzem um processo degenerativo com alguns anos de duração. O compromentimento de outras áreas além da via dopaminérgica nigroestriatal, aliado ao envolvimento do sistema nervoso autonômico, são responsáveis por múltiplos sinais e sintomas não-motores da doença, alguns dos quais podem preceder em anos os sintomas motores, como já foi relatado em estudos histológicos por Braak et al 1,2. As manifestações autonômicas da DP são disfagia, disfunções cardiovasculares, urogenital, termorregulatória, respiratória e gastrointestinal l3. Os sintomas autonômicos podem anteceder os motores, e ocorrem, com proporções diversas, em todas as fases da doença 4,5.

A degeneração inicial que ocorre na DP, precedendo os sintomas motores em cerca de seis anos, inicia-se provavelmente no bulbo olfatório e núcleo ambíguo, acometendo fibras do IX e X nervos cranianos. Evidências atuais mostram maior suscetibilidade dos neurônios situados nessas áreas para a degeneração neurofibrilar e a inclusão citoplasmática dos corpos de Lewy, favorecendo o estresse oxidativo e a morte neuronal precoce e seletiva. A deflagração desse processo, porém, ainda não está bem esclarecida 6.

**DISFAGIA- AILTON MELO**

A deglutição é o fenômeno responsável por conduzir o bolo alimentar da boca até o estômago, proteger e limpar as vias aéreas7. Quando in"uen- ciada por dano neurológico, mecânico ou psicogênico, a deglutição pode comprometer a nutrição, a hidratação, as vias respiratórias, o prazer ali- mentar e o convívio social do indivíduo8.

As alterações na fase oral da deglutição na DP envolvem a organização e a ejeção do bolo alimentar para a orofaringe9 e são atribuídas às bradici- nesias e rigidez10,11. Na fase faríngea, são comumente descritos a presença de resíduos em valécula e recessos piriformes, o atraso no início da elevação laríngea e os episódios de penetração e aspiração silentes11,12.

Através do exame de video!uoroscopia, Nagaya et al.13 identi"caram na fase oral da deglutição: di"culdades em controlar o bolo alimentar na cavida- de oral, escape precoce, festinação lingual, deglutição fracionada e presença de resíduos na cavidade oral após a deglutição. Na fase faríngea, foi constata- da a presença de resíduos em valécula e recessos piriformes, bem como atra- so no início da elevação laríngea, penetração laríngea e aspiração brônquica.

Como principais consequências da disfagia entre os portadores de DP, citam-se as infecções de vias aéreas recorrentes, episódios de broncoaspira- ção e maior frequência de broncopneumonias aspirativas10.

Todos os estudos que investigaram se a levodopa é superior a placebo no tratamento da disfagia da DP não demonstraram qualquer evidência de melhora com essa substância.

**Quais são as técnicas para reabilitação da deglutição na DP?** As técnicas para reabilitação da disfagia orofaríngea são de"nidas como compensatórias ou reabilitadoras14,15. A terapia compensatória não altera a "siologia da degluti- ção e inclui mudanças posturais, estímulos sensitivos, alteração do volume e consistência do bolo alimentar. Os benefícios dessas técnicas são imediatos, porém não resultam em alteração permanente para a deglutição do paciente.

Gage e Storey (2004)16 realizaram uma revisão sistemática sobre reabili- tação na DP. Nos dois estudos encontrados, o efeito bené"co da intervenção foi demonstrado pelo relato subjetivo aliado ao uso de tecnologias como a video!uoroscopia e eletromiogramas. Em um dos estudos foram avaliados os efeitos da técnica de Lee Silverman (LSVT) na deglutição e na voz de indiví- duos com DP. Foram realizadas 16 sessões ao longo de quatro semanas com o tempo de cada sessão variando entre 50 e 60 minutos. Os resultados com relação à deglutição demonstraram melhora na mobilidade da língua e farin- ge, diminuição do tempo de trânsito oral e melhora da e"ciência faríngea17.

**SIALORREIA**

As glândulas parótidas e submandibulares respondem cada uma delas por 45% deste volume, enquanto os 10% restantes são produzidos pelas glân- dulas sublinguais e glândulas salivares menores18. As parótidas são glându- las serosas e produzem uma saliva !uida e aquosa, rica em ptialina, que umedece a boca, dilui os alimentos para facilitar a mastigação e remove partículas de alimentos da cavidade bucal. As submandibulares e sublin- guais são glândulas mistas e produzem tanto saliva serosa como saliva mu- cosa, uma secreção viscosa e espessa importante para a formação do bolo alimentar e rica em mucina. Outras funções da saliva são a facilitação da gustação, através da dissolução das substâncias alimentares, o início da di- gestão de certos hidratos de carbono, o umedecimento da mucosa bucal e a proteção dos dentes19,20.

A sialorreia ou o escape extraoral e não intencional de saliva pode re- sultar tanto das alterações de sensibilidade, mobilidade e coordenação das estruturas orofaciais responsáveis pela deglutição, como da produção au- mentada da saliva, devido ao uso de medicamentos ou problemas dentários e gástricos21,22. Medicamentos como tranquilizantes e colinesterásicos, que aumentam direta ou indiretamente a atividade secretora da via parassim- pática, além de enfermidades esofágicas obstrutivas e in!amatórias, podem resultar em hipersecreção salivar23. Outros fatores, como processos in!ama- tórios da cavidade oral e dos dentes, alterações oclusais e ortodônticas, bem como sequelas cirúrgicas de ressecções e reconstruções na região da cabeça e pescoço, também contribuem para o aumento da produção de saliva21.

Entre os portadores de DP e outras enfermidades neurológicas, a sia- lorreia é um sintoma comum e frequentemente atribuído à diminuição da taxa de deglutição voluntária, fraqueza e incoordenação dos músculos fa- ríngeos. Os dé"cits cognitivos e as alterações posturais acentuam este pro- blema. O comprometimento das habilidades necessárias para transportar a saliva da boca até o estômago promove a estase, a sialorreia e o aumento do risco de aspiração traqueal e de pneumonias22,24-27.

A sialorreia tem forte impacto negativo na qualidade de vida dos seus portadores. Provoca problemas de higiene oral, com rachaduras e macera- ção da região perioral, acompanhada de odor desagradável e umedecimen- to de roupas e objetos. Motivos pelos quais cria barreiras para a educação e a reabilitação dos pacientes, e termina por contribuir fortemente para es- tigmatizar e isolar estes indivíduos21,22.

**Quais são os tratamentos da sialorreia na DP?** O tratamento da sialorreia com medicamentos anticolinérgicos apresenta e"cácia parcial e nem sem- pre é bem tolerado, principalmente pelos idosos28-30. Como efeitos colate- rais, são descritas, entre outros, alucinações, confusão mental, retenção urinária e arritmia cardíaca29,30. Por sua vez, procedimentos cirúrgicos, como transposição dos ductos excretores ou ressecção glandular, bem como o uso de radiação local das glândulas salivares, são procedimentos invasivos oca- sionalmente considerados e aceitos pelos pacientes18,28.

A partir de 1997, a aplicação de toxina botulínica (TB) nas glândulas parótidas e submandibulares começou a ser descrita como um método e!caz e seguro para o tratamento da sialorreia em pacientes adultos com enfermi- dades neurológicas31,32. A e!cácia da TB foi comprovada a partir da dimi- nuição do "uxo salivar e da redução da sialorreia em diferentes graus28,29,33,34. E a segurança foi respaldada pela ausência de prejuízos em estruturas nervosas e vasculares, e infecções em ductos e glândulas salivares28,29,35.

Os ensaios realizados no período de 1989 a 2006 são unânimes quanto à segurança e à e!cácia do uso de TB. No entanto, apesar de pesquisarem o mesmo desfecho, a variedade de doses, métodos de avaliação e dados pu- blicados prejudica a comparação dos resultados. Na maioria dos estudos, o período de diminuição da sialorreia não foi avaliado de forma sistemática. Também não há dados que demonstrem associação entre a dose de TB apli- cada e as respostas obtidas na diminuição da saliva e na redução da sialor- reia. Entre os estudos, apenas dois são duplos-cegos placebo-controlados, um realizado com toxina botulínica tipo A e o outro com toxina tipo B34,36.

**Há evidências para o tratamento da disfagia e da sialorreia na DP?**

***Conclusões***

Não existem evidências que demonstram melhora em qualquer fase da deglutição do paciente com DP após uso de levodopa. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C Ensaios clínicos abertos demonstram que exercícios faríngeos me- lhoram a deglutição do paciente com DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C.

As drogas anticolinérgicas diminuem o volume de saliva em pacien- tes com DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C. Apesar de não existirem estudos randomizados para determinar se a TB é superior a placebo no tratamento da sialorreia da DP, não existem dúvidas sobre sua capacidade de diminuir o volume da sali- va nos pacientes com DP, sem, entretanto, diminuir a frequência de salivação. Estudos: Classe II. Nível de recomendação: B.

A toxina botulínica do tipo A não modi!ca os parâmetros da deglu- tição na DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C. Outros: radioterapia ou procedimentos cirúrgicos, como transpo sição dos ductos excretores ou ressecção glandular. Estudos: Classe

III. Nível de recomendação: C. ***Contexto clínico:*** A boa prática clínica recomenda exercícios faríngeos

para melhorar a deglutição do paciente com DP. Embora não altere a fre- quência da salivação, a toxina botulínica A melhora a sialorreia por dimi- nuir o volume da saliva.

**Quais tratamentos são eficazes para hipotensão ortostática?**

Hipotensão ortostática (HO) é a manifestação mais frequente de disfunção autonômica cardiovascular em pacientes com DP. A prevalência varia em diferentes estudos, de acordo com a metodologia empregada, de 14% (Bonuccelli, 2003) a 47% (Allcock, 2004), sendo a HO sintomática evidenciada em 30% de pacientes com DP patologicamente comprovada. (Magalhães M, 1995).

A HO é definida como uma redução de 20mmHg ou mais na pressão sistólica e de 10mmHg ou mais na pressão diastólica dentro de 3 minutos em ortostatismo ou *inclinação* de pelo menos 60º (Freeman, 2011). Em pacientes com DP, pode ocorrer tardiamente, em período maior que 3 minutos, e ser mais frequente após teste de inclinação do que em ortostatismo, embora os sintomas se manifestem com maior frequência no último grupo (Jamnadas-Khoda, 2009). Portanto, sugere-se que a avaliação de pacientes com DP deva incluir a medida da pressão arterial antes e após inclinação de 60º, por em torno de 5 minutos.

Os sintomas estão relacionados à redução da pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo encefálico quando o paciente assume a posição ereta e incluem, tipicamente, sensação de cabeça leve ou vazia, distúrbios visuais, pré-síncope, e síncope. Em um subgrupo de pacientes, a HO pode ser assintomática apesar de níveis tensionais muito baixos, supostamente em função de vasodilatação compensatória. Sintomas inespecíficos como fraqueza, desequilíbrio, letargia e fadiga também são comuns. Angina e oligúria com falência renal podem ocorrer por hipoperfusão cardíaca e renal, respectivamente. Dor na região subocciptal e nos ombros por baixa perfusão dos músculos cervicais podem estar presentes. A HO também acrescenta risco de quedas, com aumento de morbimortalidade associada à doença. O risco de HO sintomática está aumentado em pacientes mais idosos, com longa duração e em fases avançadas da doença, além daqueles com maiores variação da pressão na posição sentada (Ha, 2011).

Em idosos, e em especial na população com DP, a hipotensão pós-prandial e a hipertensão na posição supina, especialmente hipertensão sistólica isolada, são situações freqüentes. (Kearney, 2008). A hipotensão pós-prandial, provavelmente por vasodilatação esplâncnica, é definida como uma queda de 20mmHg na pressão sistólica, ocorrendo dentro de 2h após as refeições (Zesiewicz, 2010).

A causa provável da disautonomia cardiovascular (CV) é o dano em neurônios pós-ganglionares simpáticos, impedindo o funcionamento adequado dos reflexos cardiovasculares. Estudos histopatológicos demonstram desnervação e presença de corpos e neuritos de Lewy no coração (Kim, 2008). Lesão neuronal em centros autonômicos também deve ser considerada e contribuir para sintomas com o avanço da doença.

Hipertensão na posição supina, disfunção dos reflexos cardiovasculares e arritmias, além da própria terapêutica anti-parkinsoniana e da utilização de polifarmácia por muitos pacientes, frequentemente complicam o manejo da HO nestes pacientes. O tratamento compreende medidas farmacológicas e não farmacológicas.

**Tratamento Não Farmacológico**

Diferentes fatores podem desencadear sintomas em pacientes com disautonomia CV e a informação correta com adoção de medidas não farmacológica pode minimizar a necessidade de tratamento farmacológico, especialmente em casos pouco sintomáticos. Entretanto, não existem estudos que comprovem a eficácia de medidas não farmacológicas.

Os pacientes devem evitar mudança rápida de posição, especialmente de deitado ou sentado para em pé e devem sempre esperar alguns segundos nesta posição antes de começar a caminhar. Dormir com cabeceira elevada em 20-30 graus também pode auxiliar, evitando mudanças mais dramáticas de postura. Sempre que iniciarem os sintomas, a melhor estratégia é não permanecer em pé, procurando sentar ou deitar até melhora sintomática. O esforço durante micção ou defecação pode resultar em manobra de Valsalva com marcada redução da pressão sanguínea, precisando ser evitado com tratamento específico. Exposição a altas temperaturas, como banhos muito quentes ou sauna, e exercícios físicos vigorosos devem ser evitados pela dificuldade de regulação dos reflexos cardiovasculares, podendo desencadear sintomas.

Meia elástica ou bandagem de compressão abdominal podem ajudar a reduzir o volume de sangue venoso com melhora sintomática (Denque, 2007; Tanaka, 2007).

Uma ingestão de água de 2 a 2,5l, bem como aumento da ingesta de sal (até 8 gramas/dia) está recomendada para assegurar uma hidratação adequada (Lahrmann H, 2006). É necessário cautela em recomendar estas medidas a pacientes com insuficiência cardíaca ou hipertensão supina associada a HO.

O manejo da hipotensão pós-prandial consiste principalmente em medidas não farmacológicas, como redução do volume das refeições, redução dos carboidratos na dieta, evitar bebidas alcoólicas e recomendar que pacientes fiquem sentados após refeições.

A utilização de medicamentos para comorbidades (especialmente drogas vasodilatadoras e que causem bradicardia), assim como o tratamento específico da DP podem piorar os sintomas resultando em hipotensão severa. É fundamental uma revisão das medicações que estão sendo administradas. Korchounov et al, 2004, estudaram um grupo de pacientes com DP utilizando associação de drogas e concluiram que existe piora dos sintomas cardiovasculares com qualquer das associações estudadas, se comparada ao uso de levodopa em monoterapia. As drogas de maior impacto na função CV foram a selegilina e bromocriptina, enquanto amantadina e ropinirol tiveram menor efeito CV. Portanto, a função CV deve ser avaliada antes de decidir qual droga será adicionada ao esquema terapêutico.

**Tratamento Farmacológico**

O tratamento farmacológico tem como objetivo expandir o volume vascular total ou contrair o leito vascular que pode sequestrar volume.

1. **Fludrocortisona** é um mineralocorticóide sintético com mínimos efeitos glicocorticóides que aumenta a reabsorção renal de sódio e expande o volume plasmático. Também causa aumento da sensibilidade dos vasos sanguíneos a catecolaminas, aumentando a resistência vascular (Lahrmann, 2006).

Não existem estudos classe I e II. Um estudo classe III em pacientes com neuropatia diabética (Hoehn, 1975) e outro em pequeno número de pacientes com DP (Schoffer, 2007) mostraram um aumento na PA e melhora sintomática. Estudos pequenos, não controlados (classe IV) sugerem que ela previne sintomas relacionados à HO em DP (Kearney, 2007).

A dose inicial deve ser de 0,1mg, aumentando progressivamente até 0,2 mg, dependendo do controle dos sintomas. Os efeitos costumam iniciar em 3 a 7 dias. Deve haver cautela em pacientes com albumina sérica baixa; altas doses podem causar sobrecarga por retensão de líquidos e insuficiência cardíaca congestiva. Alimentação rica em potássio deve ser utilizada para prevenir hipocalemia. É recomendado dormir com cabeceira elevada.

2. **Desmopressina** atua nos túbulos renais prevenindo poliúria noturna e aumentando a pressão pela manhã. Pode ser utilizado na forma de spray nasal (10 a 40 µg) o via oral (100 a 400 µg). (Mostile, 2009). Hiponatremia é um efeito colateral potencial e deve ser monitorada.

3. **Midodrina** é a droga anti-hipotensiva mais utilizada nos EUA e Europa para HO. É uma pró-droga cujo principal metabólito ativo atua sobre receptores adrenérgicos pós-sinápticos produzindo vasoconstrição em arteríolas e veias, sem modificação da frequência cardíaca e sem cruzar a barreira hematoencefálica. Um grande estudo multicêntrico, controlado por placebo, randomizou um grupo heterogêneo de 171 pacientes com HO, incluindo pacientes com DP, para receber 10mg de midodrina 3x ao dia ou placebo (Low, 1997). A midodrina foi significativamente superior no controle dos sintomas e na melhora da PA, especialmente sistólica. O uso concomitante de meias compressivas ou fludrocortisona não trouxe melhora adicional (Low, 1997; Lahrmann, 2006). É recomendado em monoterapia ou terapia combinada (com fludrocortisona, p.ex.). A dose inicial é de 2,5mg duas a três vezes ao dia aumentando gradualmente até 10mg 3x dia. A hipertensão supina é um efeito adverso comum (25% casos) e pode ser severa. A última dose deve ser administrada pelo menos 4h antes de dormir e a PA deve ser monitorada. É contraindicado em doença cardíaca severa, em pacientes com história de AVC ou AITs, insuficiência renal aguda, retensão urinária, feocromocitoma e tireotoxicose.

4. **Droxidopa** é uma pró-droga convertida por descarboxilase em norepinefrina. Um estudo classe I com grupo de pacientes em hemodiálise demonstrou melhora dos sintomas (Freeman, 1999). Recentemente, estudo randomizado e placebo controlado (Kaufmann, 2014), avaliou a utilização da droxidopa em 162 pacientes com HO sintomática diagnosticados com DP, atrofia de múltiplos sistemas, falência autonômica pura (PFA), e neuropatia autonômica não diabética, e demonstrou melhora subjetiva e objetiva em 07 dias de utilização. Baseado nestes estudos classe I, a medicação foi aprovada pelo FDA, em fevereiro de 2014, para tratamento sintomático de HO neurogênica, embora ainda não existam estudos de uso em longo prazo. A dose efetiva foi de 100mg 3x/dia com incrementos de 100mg, até máximo de 600mg 3x/dia, para controle sintomático e aumento de 10mmHg na pressão sistólica em ortostatismo. A hipertensão na posição supina é o principal efeito adverso a ser monitorado.

5. **Domperidona** é um antagonista periférico de receptor D2 e foi sugerido como tratamento de HO por que receptores de dopamina pré-sinápticos em terminais simpáticos também modulam a liberação de noradrenalina. Um estudo classe III, com 17 pacientes com DP, comparou domperidona com fludrocortisona demonstrando efeito pouco melhor com domperidona. (Schoeffer, 2007)

Outros tratamentos sem evidência clara são utilizados para melhora sintomática de HO: octreotide (25-50 µg; efedrina (15mg 3X/dia); Yohimbina (6mh/dia); dihidroergotamina (3 a 5 mg/dia); eritropoetina; indometacina (75-150mg/dia).

**Conclusões:**

A midodrina é efetiva para tratamento da HO (nível A). A droxidopa é efetiva para tratamento de HO em pacientes com DP em curto prazo (nível A). Ambas as drogas não estão disponíveis no Brasil.

A fludrocortisona é possivelmente efetiva no tratamento da HO na DP (nível C). Faltam estudos randomizados e controlados.

Os dados são insuficientes para recomendar ou refutar o tratamento medicamentoso com domperidona, desmopressina ou octreotide, embora suas ações farmacológicas sejam consistentes com melhora da HO (nível U).

**Recomendações:**

A boa prática clínica recomenda que todos os pacientes sejam orientados sobre situações que potencialmente desencadeiam sintomatologia e que medidas não farmacológicas sejam adotadas. As medicações potencialmente hipotensoras devem ser identificadas e retiradas sempre que possível. A avaliação criteriosa da PA para identificar hipertensão supina associada à hipotensão ortostática deve ser realizada antes de iniciar e monitorada durante todo o tratamento farmacológico.

Existe evidência limitada que suporte o tratamento medicamentoso da HO em DP. Os estudos disponíveis em geral incluem pequenos grupos de pacientes com DP; estudos maiores agrupam populações heterogêneas, limitando uma recomendação específica para DP.

Em nosso meio, a fludrocortisona é possivelmente efetiva para tratamento farmacológico da HO na DP (nível C). Não é possível recomendar ou refutar outras intervenções farmacológicas baseados nas evidências atuais (nível U).

**Referências**

Allcock LM, Ullyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson’s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1470–1.

Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S,et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. Arch Neurol 2003;60:1400–4.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-45.

Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. Clin Auton Res 1997;7:321–6.

Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threodihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1999; 53: 2151–2157.

Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2011;161:46–48.

Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson’s disease and atypical parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders, 2011;17:625–628.

Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. Archives of Neurology 1975;32:50-51.

Jamnadas-Khoda J, Koshy S, Mathias CJ, Muthane UB, Ragothaman M, Dodaballapur SK. Are Current Recommendations to Diagnose Orthostatic Hypotension in Parkinson´s Disease Satisfactory? Movement Disorders 2009 24(12):1747-1751.

Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatich ypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Neurology 2014;83:328–335.

Kearney F, Moore A, Donegan C. Osthostatic Hypotension in older patients. Reviews in Clinical Gerontology 2007; 17:259-275.

Kim JS, Lee KS, Song IU, Kim YI, Kim SH,et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with parkinsonian midline motor symptoms. Journal of the Neurological Sciences 2008, 270:122–126.

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, 109:45-51.

Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006;13:930–6

Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng K-N, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomised double-blind multicentre study. *JAMA* 1997, 277:1046–51.

Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson’s disease–a retrospective comparison. Acta Neurol Scand 1995;91:98–102.

Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15(Suppl 3):S224-32.

Schoffer KL,Henderson RD, O’Maley K, O’Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisona, and domperidona for orthostatic hypotension in Parkinson’s disease. Mov Disorders 2007 15;22:1543-1549.

Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. Lancet 1997;349:175.

Van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisona and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. Clinical Autonomic Research 2000; 10:35-42.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. Neurology 2010;74:924-931.

**DISFUNÇÃO GASTROINTESTINAL**

***Quais são os tratamentos efetivos para disfunção gástrica?***

A disfunção gastrointestinal (DGI) na Doença de Parkinson (DP) é muito comum podendo preceder em muitos anos o início dos sintomas motores (Chaudhuri et al, 2009). Interfere significativamente com a qualidade de vida dos pacientes e suas principais manifestações clínicas envolvem todo o tubo digestivo (boca-ânus) levando a problemas dentários, diminuição da produção de saliva, sialorréia, disfagia orofaríngea, disfagia esofágica, dispepsia, constipação intestinal e perda de peso (Micieli et al, 2003; Natale et al, 2008). Eventualmente, complicações graves podem ocorrer necessitando abordagem imediata, muitas vezes com intervenção cirúrgica. Exemplos de urgências gastrointestinais na DP são o megacolon, volvo de sigmóide e perfuração de alça intestinal. Não se pode esquecer também que o próprio tratamento da DP é responsável, em parte, por esta DGI. Os anti-colinérgicos, por exemplo, levam a constipação intestinal, enquanto a levodopa pode levar a dispepsia (Pfeiffer, 2003).

Atualmente, alguns estudos sugerem que o esvaziamento gástrico lento, que tanto contribui para as flutuações motoras na DP, poderia estar relacionado a aspectos neuro-hormonais do eixo cérebro-intestino. Assim, hormônios derivados do estômago como a grelina poderiam ter relação com este fenômeno e, inclusive, com potencial terapêutico para tratar o esvaziamento gástrico lento na DP (Marrinan et al, 2014).

***Tratamento Farmacológico***

A estratégia para o tratamento baseia-se no bloqueio de receptores dopaminérgicos gástricos, acelerando o esvaziamento gástrico (Pfeiffer, 2003; Natale et al, 2008).

1) cloridrato metoclopramida e cisaprida: Estão contra-indicados porque embora bloqueiem receptores dopaminérgicos gástricos, também alcançam o Sistema Nervoso Central via barreira hematoencefálica (BHE) levando ao bloqueio de receptores dopaminérgicos estriatais e conseqüente piora dos sintomas motores parkinsonianos (classe IV).

2) domperidona (comprimidos de 10mg ou suspensão 1mg/mL. Dose máxima de 30mg/dia): ação semelhante à metoclopramida, porém não atravessa BHE, podendo ser usada com segurança (classe IV).

3) outros: vale lembrar que existem alternativas como os agonistas da motilina (eritromicina), pró-cinéticos outros como o betanecol, clonidina e como solução final marcapasso gástrico que ainda não foram estudados em DP.

***Tratamento Cirúrgico***

A terapia de estimulação cerebral profunda, do inglês, deep brain stimulation (DBS), é o tratamento de escolha para fase avançada da DP, diminuindo a gravidade dos sintomas motores, reduzindo a dose equivalente de levodopa e melhorando a qualidade de vida. Entretanto, um estudo demonstrou que o DBS dos núcleos subtalâmicos melhora o esvaziamento gástrico e, consequente, a ação de drogas antiparkinsonianas (Arai et al, 2012).

***Conclusões:*** Os dados ainda são insuficientes para recomendação de tratamento da disfunção gástrica, uma vez que não existem estudos específicos com estas medicações em DP. Embora a domperidona seja uma das drogas mais frequentemente utilizadas para tratar DGI na DP doses acima de 30mg/dia devem ser consideradas apenas em casos selecionados devido a potenciais efeitos cardiotóxicos. Nível de recomendação U (Lertxundi et al, 2013).

***Contexto clínico:*** Embora ainda não existam estudos que recomendam ou refutam o uso da domperidona nossa sugestão é usá-la como primeira opção. Não usar metoclopramida ou bromoprida devido ao risco de piorar os sintomas parkinsonianos motores. A presença de *Helicobacter pylori* também deverá ser tratada porque interfere com absorção da levodopa devido à gastroduodenite (Cersosimo et al, 2008). Recentemente, evidências começam a sugerir que o supercrescimento de bactérias no intestino delgado também seja motivo de tratamento (Fasano el al, 2014). A disfunção gástrica é em parte responsável pelas flutuações motoras e discinesias induzidas por levodopa na DP.

***Quais os tratamentos efetivos para constipação intestinal?***

***Tratamento Não-Farmacológico***

As principais medidas não farmacológicas consistem em atividade física regular, ingestão de água e dieta rica em fibras, uma vez que auxiliam na motilidade intestinal. Suplementos alimentares à base de fibras como Psyllium, metilcelulose, policarbofila são boa opção para aumentar a quantidade de fibras da dieta. Os alimentos ricos em fibras são frutas, vegetais, pão integral, nozes, legumes, cereais integrais e farelos. Alimentos funcionais (probióticos, simbióticos, prebióticos e pós-bióticos) como é o caso do Bifidobacterium animalis também auxiliam. Outra forma de facilitar o trânsito intestinal é “treinar” o hábito intestinal para ritualizar o ciclo de evacuações, uma vez que a defecação tem influência psíquica e social (Pfeiffer, 2003). Todas essas medidas são baseadas em estudos classe IV. Evidências de alguns estudos, de acordo com a mais recente metanálise da Cochrane, sugerem uma melhora significativa da constipação com o uso de fibras, em particular, Psyllium ([Coggrave](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Coggrave%20M%22%5BAuthor%5D) et al, 2013).

***Tratamento Farmacológico***

O tratamento farmacológico da constipação deve levar em conta um escalonamento da terapia, que consiste em uma sequência de agentes laxativos que auxiliam na motilidade intestinal. Os principais grupos de laxantes ou auxiliadores da motilidade intestinal classificam-se em (Jost et al, 1993; Jost et al, 1994; Eichhorn et al, 2001; Pfeiffer, 2003; Sullivan et al, 2006; Zangaglia et al, 2007; Natale et al, 2008; Mostile et al, 2009):

1) **Emolientes fecais**: aumentam a quantidade de água retida nas fezes amolecendo as fezes. No nosso meio utilizamos docusato de sódio, normalmente em associação com algum laxante de contato.

2) **Laxantes de contato**: Bisacodil (drágeas de 5mg ou supositórios de 10mg, dose máxima de 4 drágeas antes de deitar ou 1 supositório/dia).

3) **Laxantes osmóticos**: causam secreção de água pelo intestino. Dentre eles destacam-se lactulose, sorbitol, sulfato de magnésio, polietilenoglicol (em associações), manitol. Muitos laxantes osmóticos precisam de poucos dias para mostrar eficácia, e eles podem resultar em uma sobrecarga de eletrólito e de volume em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca. Além disto, também podem causar cólicas abdominais, distensão e flatulência.

4) **Toxina Botulínica:** Obstrução da via de saída das fezes na ampola ano-retal também contribui para o alentecimento do trânsito intestinal na DP. Acredita-se que isto se deve a uma distonia focal do músculo puborectalis. Assim, uma das opções terapêuticas possíveis seria aplicação de Toxina Botulínica Tipo A (Albanese et al, 2003). Obviamente, como em todo tratamento com toxina, o benefício terapêutico não é permanente, durante em média 3 meses. Um dos efeitos colaterais possíveis seria a incontinência fecal, mas também é transitório (Jost, 2010).

5) **Outros:** outros tratamentos incluem novamente a eritromicina e o betanecol, outros laxantes irritativos como o sene e o tegaserode.

***Conclusões:*** Existem 4 estudos classe III (Eichhorn et al, 2001; Jost et al, 1994; Jost et al, 1993; Sullivan et al, 2006) e 1 estudo classe II (Zangaglia et al, 2007) que avaliam a eficácia de agentes farmacológicos para constipação intestinal e 1 estudo classe III com Toxina Botulínica. Uma metanálise recente da Cochrane conclui que ainda não é possível fazer qualquer recomendação formal para o tratamento da DGI na DP com as evidências disponíveis. Assim, o manejo ainda será empírico até que futuros estudos bem desenhados e controlados estejam disponíveis ([Coggrave](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Coggrave%20M%22%5BAuthor%5D) et al, 2013). Nível de evidência C.

De acordo com o Colégio Americano de Gastroenterologia existe uma recomendação que pode servir como auxílio no manejo da constipação intestinal, mas cabe ressaltar que não se trata de uma recomendação formal para o manejo da DGI em DP (Brandt et al, 2005). Assim, os níveis de recomendação para fibras (Psyllium, Policarbofila cálcica, Metilcelulose e farelo), laxantes estimulantes e hidróxido de magnésio seriam grau B, enquanto os laxantes polietilenoglicol e lactulose e o Tegaserode seriam grau A.

***Contexto clínico:*** A maioria dos pacientes com DP refere constipação intestinal, tornando-se este o principal sintoma não-motor associado à doença. Alguns estudos mostram prevalência superior a 70% (Jost, 2010), mas se levarmos em conta a definição de constipação intestinal como sendo menos de 3 evacuações por semana, o número absoluto de acometidos é menor. Em um estudo com follow-up de 12 anos o risco relativo de desenvolver DP em quem tinha menos de 1 evacuação/dia foi 4 vezes maior do que em quem evacuava 2 ou mais vezes/dia (Abbott et al, 2001). A constipação intestinal influencia na qualidade de vida dos doentes com DP e não pode ser subestimada.

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. [Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502913) Neurology. 2001;57(3):456-62.

Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. [Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12818293) Am J Gastroenterol. 2003;98(6):1439-40

Arai E, Arai M, Uchiyama T, et al. [Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522940) Brain. 2012 May;135(Pt 5):1478-85.

Brandt LJ, Schoenfeld P, Prather CM, Quigley EMM, Schiller LR, Talley NJ. Evidenced-based position statement on the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol. 2005;100(suppl):S1-S21.

[Coggrave M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Coggrave%20M%22%5BAuthor%5D), [Wiesel PH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Wiesel%20PH%22%5BAuthor%5D), [Norton C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Norton%20C%22%5BAuthor%5D). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD002115.

[Coggrave M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Coggrave%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24420006)1, [Norton C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Norton%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24420006), [Cody JD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cody%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24420006). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13;1:CD002115.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-45.

Cersosimo MG, Benarroch EE. [Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442139) Mov Disord. 2008;23(8):1065-75.

[Eichhorn TE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Eichhorn%20TE%22%5BAuthor%5D), [Oertel WH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Oertel%20WH%22%5BAuthor%5D). Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Mov Disord. 2001;16(6):1176-7.

[Fasano A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Fasano%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23712625), [Bove F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bove%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23712625), [Gabrielli M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gabrielli%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23712625), et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Aug;28(9):1241-9.

[Jost WH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jost%20WH%22%5BAuthor%5D), [Schimrigk K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Schimrigk%20K%22%5BAuthor%5D). Cisapride treatment of constipation in Parkinson's disease. Mov Disord. 1993;8(3):339-43.

[Jost WH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Jost%20WH%22%5BAuthor%5D), [Schimrigk K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Schimrigk%20K%22%5BAuthor%5D). The effect of cisapride on delayed colonic transit time in patients with idiopathic Parkinson's disease. Wien Klin Wochenschr. 1994;106(21):673-6.

Jost WH. [Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717168) J Neurol Sci. 2010;289(1-2):69-73.

[Lertxundi U](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lertxundi%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449), [Domingo-Echaburu S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Domingo-Echaburu%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449), [Soraluce A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Soraluce%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449), [García M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Garc%C3%ADa%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449), [Ruiz-Osante B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ruiz-Osante%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449), [Aguirre C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Aguirre%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23656449). Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? Curr Drug Saf. 2013 Feb;8(1):63-8.

[Marrinan S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Marrinan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24151126), [Emmanuel AV](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Emmanuel%20AV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24151126), [Burn DJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Burn%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24151126). Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 Jan;29(1):23-32.

Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurol Sci 2003;24 Suppl 1:S32-4.

Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15(Suppl 3):S224-32.

Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. [Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557892) Neurogastroenterol Motil. 2008;20(7):741-9.

Pfeiffer RF. [Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849267) Lancet Neurol. 2003;2(2):107-116.

Sullivan KL, Staffetti JF, Hauser RA, Dunne PB, Zesiewicz TA. [Tegaserod (Zelnorm) for the treatment of constipation in Parkinson's disease.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142776) Mov Disord. 2006;21(1):115-6.

Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. [Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566120) Mov Disord. 2007;22(9):1239-44.

**DISFUNÇÃO URINÁRIA**

**A disfunção urinária é, ao lado das disfunções intestinal e sexual, um dos sintomas da chamada “disfunção pélvica orgânica”. (Sakakibara et al, 2011). Sintomas disfuncionais urinários correm em 27 a 71% dos pacientes com DP e predominam nos homens. Esta variação de frequência se deve à inclusão de outras formas de parkinsonismo e à falha na identificação dos sintomas urinários nas diversas casuísticas. Os sintomas urinários, ao contrário dos sintomas motores, apresentam pouca resposta ao tratamento dopaminérgico. (Sakakibara et al, 2011). Sua fisiopatologia envolve disfunções do sistema nervoso periférico e central, devido à perda do efeito inibitório dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra sobre o reflexo urinário, mediado por receptores D1 77,78.**

**O fator que dificulta avaliar com precisão a disfunção urinária nos pacientes com DP é que sintomas como hiperatividade do detrusor idiopática e hiperplasia benigna de próstata são frequentes nos idosos. Na maioria dos pacientes os sintomas vesicais sucedem os sintomas motores, embora sintomas urinários tem sido descritos antecedendo as manifestações motoras (Palma JA)**

**A disfunção urinária classifica-se em disfunção do armazenamento da urina (aumento da frequência miccional, noctúria, urgência e incontinência) e do esvaziamento da bexiga (demora para iniciar a micção, jato curto e esvaziamento incompleto). Sintomas obstrutivos são raros na fase inicial da DP e o volume urinário residual raramente excede 100 ml. A enurese também é rara na DP (Asahina et al)**

**Os sintomas irritativos predominam, podendo ocorrer frequência, urgência, incontinência e noctúria em 57 a 83 % dos pacientes. O estudo urodinâmico revela contrações involuntárias do detrusor nos estágios iniciais do enchimento vesical (hiperreflexia do detrusor). Os sintomas obstrutivos - esvaziamento vesical incompleto, intermitência, hesitação e fraqueza do jato urinário- são relatados por 17 a 27%, sendo mais frequentes nos homens, talvez pela sobreposição com os sintomas prostáticos 78,79,80, 81.**

**Um estudo brasileiro avaliou, do ponto de vista urodinâmico, 61 pacientes com DP e 74 controles, relatando uma prevalência de 39,3% de disfunção urinária, contra 10,8% do grupo controle82. Todos os pacientes sintomáticos apresentavam sintomas irritativos e 25% destes tinham sintomas obstrutivos relacionados à DP, sendo o mais frequente esvaziamento vesical incompleto. O sintoma irritativo mais comum foi a noctúria, seguida por frequência e incontinência urinária. A sintomatologia urinária não se associou ao sexo, duração e gravidade da doença, hipotensão postural e sintomas ortostáticos, nem aos sinais cardeais e ao tratamento com a levodopa. Somente a idade dos pacientes correlacionou-se com a disfunção urinária, o mesmo se observando no grupo controle.**

**Outra publicação correlacionou a presença dos sintomas urinários com a duração dos sintomas motores e a gravidade da DP 84. Mecanismos infravesicais, como a disfunção do esfíncter uretral ou do soalho pélvico, também podem contribuir para a disfunção urinária79.**

Um estudo brasileiro recente avaliou prospectivemente por 7 anos uma coorte de 63 pacientes com DP, analisando aspectos motores e cognitivos ao estudo urodinâmico. Observou-se piora cognitiva mais acentuada nos pacientes com hiperrreflexia do detrusor, não se observando correlação desta com os sintomas motores. (Campos-Souza N et col)

 **O manejo terapêutico das disfunções urinárias da DP é complexo, devido aos efeitos colaterais dos medicamentos, observando-se muitas vezes piora do quadro urinário após o tratamento cirúrgico da uropatia obstrutiva85. O subcomitê de Padronização de Qualidade da Academia Americana de Neurologia publicou em 2010 os parâmetros para tratar os sintomas não-motores da DP, concluindo que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar os tratamentos específicos para incontinência urinária (Nível U). Recomendou também novas pesquisas multidisciplinares direcionadas à resolução destes problemas44.**

**Quais são os tratamentos dos sintomas irritativos? A síndrome da bexiga hiperativa é uma condição comum na DP, com impacto negativo na qualidade de vida. Os sintomas de bexiga neurogênica, principalmente urgência e frequência, respondem ao tratamento com drogas anticolinérgicas, sendo as mais usadas a oxibutinina (2,5 a 15 mg/dia), a oxibutinina de longa ação e transdérmica (5 a 30 mg/dia) e a tolterodina (longa ação, 2 a 4 mg/ dia, dose única)77. Os efeitos colaterais mais comuns são jato urinário curto, boca seca, dificuldade de acomodação visual, constipação e agravamento do glaucoma.**

**Caso o tratamento com anticolinérgicos não apresente resultados sufi- cientes, pode ser adicionado um antidepressivo tricíclico, o hidrocloreto de imipramina.**

**Num estudo Classe III com 30 pacientes com DP, observou-se relaxa- mento pélvico incompleto ou retardado em 11 deles, ocorrendo melhora com apomorfina subcutânea (4 mg). Não se observou melhora da hiper- reflexia do detrusor com a apomorfina86.**

**Outro estudo urodinâmico pré e pós-apomorfina evidenciou melhora do esvaziamento vesical e do fluxo urinário, redução do volume residual pós-miccional e um alargamento do esfíncter distal da uretra 87.**

**Numa série de nove pacientes com sintomas urológicos e DP, o efeito da levodopa na hiperreflexia do detrusor foi variável, podendo melhorar ou desaparecer no período *on,* ou melhorar sob o efeito da levodopa88.**

**A injeção intravesical de toxina botulínica A (TBA) tem sido cada vez mais utilizada nos pacientes com bexiga hiperativa refratária aos anticolinérgicos. Várias publicações sugerem efeitos benéficos da aplicação intravesical nos casos de bexiga neurogênica secundária a lesões medulares. Uma revisão Cochrane concluiu que o uso terapêutico da TBA intravesical é relativamente recente, e que eventos adversos no curto e longo prazo podem ocorrer com o aumento das suas indicações. Os estudos experimentais com seguimento longo não incluíram participantes em número suficiente para garantir que não ocorram eventos adversos graves. A dose ótima de TBA que atenda aos critérios de eficácia e segurança também ainda não foi determinada. Esta revisão, no entanto, não especifica o papel da TBA na bexiga neurogênica relacionada à DP89.**

**Quais são os tratamentos dos sintomas obstrutivos? O diagnóstico etiológico da obstrução deve descartar causas estruturais, e o tratamento imediato deve restaurar a excreção urinária através de sondagem, se necessário.**

**A medicação dopaminérgica melhora o esvaziamento vesical, através do relaxamento do esfíncter estriado externo. Um estudo Classe III da pressão uretral demonstrou seu decréscimo após tratamento com levodopa em 10 pacientes com DP e sintomas urológicos, ocorrendo um aumento da pressão uretral após uma semana sem levodopa90.**

**A literatura mostra dados conflitantes sobre a dissinergia do esfíncter vesical na DP, sendo a micção descrita em algumas publicações como si- nérgica. Os alfabloqueadores agem na hipertonia uretral, com o risco de hipotensão arterial91.**

**A indicação de cirurgia prostática deve ser analisada com cautela, pre- cedida por avaliação clínica, urodinâmica e eletromiográfica, pelo risco elevado de incontinência pós-cirúrgica. Uma alternativa para o caso de obstrução prostática é a prótese endouretral91.**

**A hiporreflexia do detrusor é um sintoma raro, geralmente relacionada ao uso de anticolinérgicos, sendo indicada cateterização intermitente para prevenir infecção urinária79.**

**A estimulação do núcleo subtalâmico (NST), terapia eficaz para melho- rar o período *on* e as discinesias na fase avançada da DP, pode melhorar a função vesical. Estudos Classe IV de urodinâmica em pacientes tratados com estimulação bilateral do NST mostraram normalização da sensação de enchimento vesical 92,93.**

**A estimulação do NST modula o controle cortical da função urinária, retardando o primeiro desejo miccional e aumentando a capacidade vesical. Um estudo Classe III avaliou as mudanças do fluxo sanguíneo cerebral regional em 11 pacientes submetidos a estimulação cerebral profunda bilateral, através da tomografia de emissão de pósitrons. Seus resultados sugerem que a estimulação cerebral profunda melhora a disfunção vesical, através de facilitação do processamento da informação proveniente da bexiga 94,95.**

***Conclusões:* Não há estudos aleatorizados e controlados com anticolinér- gicos no tratamento dos sintomas irritativos, mas seu mecanismo de ação e uso clínico disseminado são consistentes com resultados benéficos - dados insuficientes, Nível de evidência U. Não existem evidências suficientes para tratar a incontinência urinária na DP com apomorfina, toxina botulínica intravesical ou estimulação cerebral profunda - dados inadequados ou conflitantes - Nível de evidência U.**

***Contexto clínico:* Os anticolinérgicos benficiam os sintomas irritativos que geram incontinência urinária na DP, são amplamente usados e podem causar quadro confusional na DP**

**Novas Referências 2014**

Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, IodiceV , Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology.

 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:674–680.

Campos-Sousa NR, Quagliato EMAB, Almeida KJ, de Castro IAD, Campelo V. Urinary dysfunction with detrusor hyperactivity in women with Parkinson's disease cannot be blamed as a factor of worsening motor performance. Arq. Neuro-Psiquiatr. vol.71 no.9A São Paulo Sept. 2013 http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130101

 [Palma](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palma%20JA%5Bauth%5D) JA,  [Kaufmann](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaufmann%20H%5Bauth%5D) H. Autonomic disorders predicting Parkinson disease. [Parkinsonism Relat Disord. Jan 2014; 20(0 1): S94–S98.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24262198)

 [Sakakibara](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sakakibara%20R%5Bauth%5D) R,  [Kishi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kishi%20M%5Bauth%5D) M,  [Ogawa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ogawa%20E%5Bauth%5D) E, [Tateno](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tateno%20F%5Bauth%5D) F,  [Uchiyama](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Uchiyama%20T%5Bauth%5D) T,  [Yamamoto](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamamoto%20T%5Bauth%5D) T,  [Yamanishi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamanishi%20T%5Bauth%5D) T. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. Parkinsons Dis. 2011; 2011: 924605.

**DISFUNÇÃO SEXUAL**

**Quais tratamentos são eficazes para a disfunção sexual na DP?** A disfunção sexual é um problema frequente, porém pouco investigado na DP. Disfun- ção erétil e alteração da ejaculação foram descritos em 79% dos homens com DP e redução da libido em 44%; em mulheres a diminuição da libido ocorre em mais de 70%96.

A disfunção na DP é multifatorial: além da contribuição do compro- metimento autonômico na doença, depressão, idade, comorbidades, uso de medicamentos, alteração da imagem corporal e dependência do compa- nheiro completam o quadro97,98.

A principal manifestação da disfunção sexual na DP é a diminuição da li- bido em mulheres e a disfunção erétil em homens55. No entanto, outras quei- xas comuns são: em mulheres, di"culdade em atingir o orgasmo, redução do desejo sexual e insatisfação sexual e, em homens, além da disfunção erétil, insatisfação sexual, ejaculação precoce e di"culdade em atingir o orgasmo99.

Há poucos estudos terapêuticos envolvendo a disfunção sexual na DP. O tema muitas vezes não é abordado durante as consultas médicas de ro- tina como deveria, porque tanto pacientes como médicos frequentemente "cam constrangidos em conversar a respeito100.

O foco principal dos estudos é o tratamento da disfunção erétil, que engloba o uso de inibidores da fosfodiesterase (principalmente a sildena"- la), agonistas dopaminérgicos, reposição de testosterona, estimulação cere- bral profunda e administração intracavernosa de prostaglandina E1. A dis- função erétil é de"nida como incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana su"ciente para desempenho sexual satisfatório (NIH).

O inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, citrato de sildena"la, é a droga mais usada para o tratamento de disfunção erétil mundialmente, na popu- lação geral e também na DP55. O uso de inibidores da fosfodiesterase na DP já se mostrou seguro, porém pode desencadear hipotensão ortostáti- ca101, particularmente em pacientes com DP e disautonomia, portanto o médico deve aferir a pressão arterial em decúbito e em pé antes de prescre- ver o medicamento. A sildena"la e os demais medicamentos do grupo ini- bem a fosfodiesterase GMP-cíclica especí"ca, aumentando o relaxamento

Doença de Parkinson – Recomendações 115

do corpo cavernoso mediado por óxido nítrico102. Há dois estudos Classe IV avaliando o uso de sildena!la em pacientes com DP103,104, na dose de 50 a 100 mg, que observaram melhora da função sexual nos pacientes com DP, sem efeitos colaterais signi!cativos. Hussain et al.105 observaram me- lhora signi!cativa na capacidade de obter e manter uma ereção após 10 semanas de tratamento ativo com sildena!la em 12 pacientes com DP, ini- ciando com 50 mg e titulando até 100 mg, com alterações mínimas na pressão arterial (estudo Classe II)105.

A apomor!na já foi usada para disfunção erétil em indivíduos sem DP e em pacientes parkinsonianos já se descreveu que ela causa ereção penia- na62. O sítio de ação da apomor!na é o núcleo paraventricular do hipo- tálamo. A apomor!na sublingual na dose de 2 a 4 mg se mostrou e!caz no tratamento da disfunção erétil, como indicado pelos resultados de um estudo duplo-cego multicêntrico de 8 semanas por Dula et al.106, porém este estudo não avaliou especi!camente pacientes com DP106.

Um único relato de caso foi publicado de um paciente com ação bené- !ca potencial do ropinirol em paciente com DP e disfunção erétil107.

Alguns estudos mostram que a de!ciência de testosterona seria um fa- tor adicional na explicação da alta frequência de disfunção erétil em pa- cientes com DP, já que ela afeta 20 a 25% dos homens acima de 60 anos na população geral e é causa documentada de depressão, fadiga, diminui- ção da libido e redução do desempenho no trabalho108. Alguns autores su- gerem que homens mais velhos com DP e sintomas não-motores refratários devem ser investigados para de!ciência de testosterona antes de se atribuir os sintomas à DP. Em estudo de Okun et al.109, 5 mg de gel tópico de tes- tosterona administrados diariamente para homens com DP e de!ciência de testosterona melhoraram os sintomas da de!ciência da mesma (Classe IV).

Em pacientes com DP e disfunção erétil, sem resposta à farmacotera- pia oral, a administração intracavernosa de prostaglandina E1 ativa é uma alternativa possível110. Já se demonstrou benefício também da estimulação cerebral profunda sobre a disfunção erétil em homens com DP, particular- mente naqueles com menos de 60 anos (estudo Classe IV)111. Finalmen- te, como último recurso, para pacientes que não respondam ao tratamento convencional, a prótese peniana pode representar uma opção55.

Hipersexualidade é descrita na DP e faz parte da síndrome de desregula- ção dopaminérgica, geralmente em associação com terapia dopaminérgica, particularmente os agonistas37. Em caso de hipersexualidade, além de mo- di!car a terapia dopaminérgica, podem ser prescritos antipsicóticos atípi- cos, como a clozapina. Em caso de hipersexualidade ativa e repetida, pode

116 Doença de Parkinson – Recomendações

114 Doença de Parkinson – Recomendações

112 Doença de Parkinson – Recomendações

ser necessária uma terapia antiandrogênica. Já foi descrito também um caso de hipersexualidade tratada com donepezil em um paciente com DP97. ***Conclusão:*** Os estudos avaliando o tratamento da disfunção sexual na DP são escassos e abordam basicamente a conduta na disfunção erétil. O citrato de sildena!la é possivelmente e!caz para tratamento da disfunção sexual na DP (Nível C). Não há estudos com outros inibidores de fosfo- diesterase. Não há evidências su!cientes da e!cácia do uso de outras estra- tégias nesta população, incluindo apomor!na, agonistas dopaminérgicos e

estimulação cerebral profunda. ***Contexto clínico:*** Questionamento acerca de disfunção sexual deve fazer

parte da avaliação de rotina dos pacientes com DP. Antes de se atribuir a queixa a um quadro de disautonomia, devem ser excluídas outras causas, como depressão e efeitos colaterais de medicamentos.

**DISTÚRBIOS DA TERMORREGULAÇÃO**

**Quais tratamentos são e!cazes para os transtornos da termorregulação?** A pre- sença de hiperidrose e de distúrbios da termorregulação na DP tem sido descrita ao longo do tempo. Entretanto, apenas nos últimos anos esses sin- tomas têm sido objeto de maior atenção. Estudos recentes estimam que 2/3 dos pacientes com DP apresentam sudorese excessiva, que pode estar presente tanto na fase o\_ como durante períodos de discinesias da fase *on112-114.* Pacientes que evoluem com deterioração de !m de dose frequen- temente apresentam aumento episódico da sudorese ou outros transtornos da termorregulação. Estudo com medidas sequenciais de sudorese em pa- cientes com #utuações motoras com deterioração de !m de dose demons- trou que os níveis de sudorese são maiores nos períodos de maior escore na escala UPDRS115.

Quando comparados com controles normais, pacientes na ausência de medicação apresentam maior intensidade de sudorese, enquanto após a me- dicação a sudorese era igual aos controles116. Por outro lado, a suspensão abrupta da medicação dopaminérgica pode causar sudorese intensa, hiper- termia, taquipneia, taquicardia e alterações cognitivas. Em casos mais graves, pode ocorrer rabdomiólise. Essas observações sugerem que a levodopa de- sempenha papel importante na regulação dos mecanismos termorregulatórios em pacientes com DP. Como forma frustra da síndrome neuroléptica malig- na, a hipertermia isolada pode ocorrer 10-15 dias após início de tratamento com clozapina ou após retirada abrupta de anticolinérgicos e amantadina117.

Sanghera et al.118 relataram paciente com DP que apresentava sudorese profusa generalizada que desapareceu após estimulação do núcleo subtalâ-

Doença de Parkinson – Recomendações 117

mico. A sudorese retornava quatro horas após se desligar o gerador de pul- so e cessava novamente após este voltar a ser ligado.

Estudos não controlados, com poucos pacientes, mostraram moderada e!cácia de agentes como cloreto de alumínio, anticolinérgicos (glicopir- rolato), iontoforese e toxina botulínica para o tratamento de hiperidrose focal55,119.

***Conclusão:*** Embora vários estudos abertos, não controlados sugiram be- nefício da levodopa no controle da sudorese excessiva e de uma série de subs- tâncias como cloreto de alumínio e glicopirrolato no tratamento da hiperi- drose focal, não existem estudos controlados para o tratamento dos distúrbios da termorregulação na DP (estudos Classe IV, Nível de recomendação U).

***Contexto clínico:*** A levodopa e outros agentes dopaminérgicos podem aliviar, ou raramente acentuar, os sintomas. A !siopatologia dos transtor- nos da termorregulação na DP provavelmente envolve múltiplos mecanis- mos neurais. O hipotálamo depende de modulação dopaminérgica para seu funcionamento normal e parece desempenhar papel central nessa disfun- ção. Entretanto, algumas áreas corticais, tálamo, tronco cerebral e medula espinal provavelmente desempenham papel complementar para a regulação da temperatura corporal63.

O tratamento mais efetivo para sudorese excessiva e disfunção termor- regulatória da DP consiste no ajuste das doses de medicação dopaminér- gica120. Quando a hiperidrose é focal, o tratamento pode ser feito com agentes tópicos que incluem: cloreto de alumínio, anticolinérgicos (glico- pirrolato) e iontoforese (técnica não-invasiva que utiliza corrente elétrica contínua). A toxina botulínica tem sido usada para hiperidrose axilar, pal- mar e plantar com bons resultados.

Dificuldades respiratórias na Doença de Parkinson (DP)

Quais tratamentos são eficazes para as dificuldades respiratórias na DP ?

As dificuldades respiratórias na DP podem ser divididas em obstrução de vias aéreas superiores, desordens restritivas, complicações da terapia medicamentosa e broncoaspiração.

A obstrução das vias aéreas superiores manifestam-se por hipofonia, flutter respiratório e distonia.

A hipofonia é a manifestação mais frequente de obstrução de vias aéreas superiores afetando mais de 70% dos pacientes em intensidade variável, muitos pacientes podem ser assintomáticos, sendo o diagnóstico possível somente por espirometria nos casos iniciais. Graus acentuados de hipofonia podem associar-se a um padrão monotonal da voz e dificuldades articulatórias e tendência a correr com as palavras (taquifemia , festinação oral) sendo de ocorrência mais comum em pacientes mais idosos em fases mais avançadas da doença principalmente nas formas rígido acinética da doença.(1). A hipofonia é comparada à hipocinesia e bradicinesia dos membros sendo pior no estágio off.(2).

Provavelmente associa-se a múltiplos mecanismos incluindo rigidez e fatigabilidade dos músculos tireoaritenoideos durante a vocalização, possivelmente secundário à eferência fásica irregular do globo pálido para o córtex motor suplementar. Um estudo de grupo submeteu 94 pacientes com DP com queixas relacionadas à voz, em diferentes estágios da doença (utilizando a escala de Hoehn & Yahr) à eletromiografia laríngea. Detectou-se que em 91,5% desses pacientes havia hipercontratilidade laríngea durante o repouso de voz a despeito da severidade da doença.(3).

O fluter respiratório caracteriza-se por oscilações rítmicas superpostas das cordas vocais e das estruturas supraglóticas com frequência de 4-8 Hz semelhante ao tremor de repouso na DP. Como a hipofonia, acredita-se ser consequência direta da disfunção dos gânglios da base sendo o tratamento semelhante.(2)

A distonia pode afetar os músculos cervicais, orofaríngeos e laríngeos e dispnéia secundária a esse tipo de distonia tem sido descrita na DP.

Qual o tratamento recomendado para a obstrução das vias aéreas superiores na DP?

A terapia dopaminérgica pode melhorar a hipofonia em casos leves suportando a noção que esse sintoma é uma manifestação da hipocinesia subjacente ou rigidez envolvendo os músculos orofaríngeos e laríngeos.(2) Contudo, nos casos mais severos, o acometimento da fala não é responsivo à levodopa, sendo interpretado como progressão da doença com alterações em sistemas não dopaminérgicos. Portanto, o efeito de medicação dopaminérgica nos diferentes parâmetros da fala permanece inconclusivo.

Foram relatados resultados favoráveis, mas ainda com pequeno número de pacientes através de método de tratamento intensivo e dirigido especificamente para o tratamento de voz na DP denominado Lee Silverman Voice Treatment (LSVT). O objetivo é aumentar a intensidade vocal através do incremento do esforço fonatório, melhorando a articulação, expressão facial e a deglutição.(6) Contudo, há várias técnicas de terapias de fala direcionadas à DP. Essas técnicas foram comparadas analisando publicações realizadas até 2011 por Herd et al, 2012. Foram analisados 6 ensaios que incluíam o método LSVT e variantes concluindo que não há dados suficientes sobre a superioridade de um ou outro método de terapia de fala devido ao pequeno número de pacientes.

Skodda (4) realizou uma revisão de literatura até 2012 em relação ao efeito do DBS nos distúrbios da voz em pacientes com DP revisando 35 publicações sendo que a maioria dos procedimentos foi realizada no núcleo subtalâmico (479 pacientes). Concluiu que o impacto desse procedimento na disartrofonia pode ser variável e ainda não está esclarecido.

Alguns estudos mostram melhora da disartria com frequências de estimulação mais baixas como o de Moreau et al (5), mas muitas vezes o paciente pode evoluir com ininteligibilidade da fala após estimulação cerebral profunda, contrabalançando os benefícios motores do procedimento. Até agora, os mecanismos responsáveis pela piora da disartria após a estimulação não são totalmente compreendidos, mas é possível que ocorra uma combinação de disartria hipocinética preexistente fazendo parte da progressão não dopaminérgica progressiva da doença associado com microlesões e efeitos da estimulação em áreas adjacentes. Outros estudos são necessários para esclarecer o impacto da estimulação cerebral profunda na fala de pacientes com DP.

Há ainda pequeno número de relatos e pacientes tratados com cálcio ou injeções de colágeno na laringe, o que pode melhorar a aproximação das cordas vocais aumentando o volume da voz, assim como tratamentos com estimulação transmagnética repetitiva, porém esses efeitos podem ser transitórios.(8, 4).

Conclusão: Os estudos avaliando o tratamento da obstrução das vias aéreas na DP abordam basicamente a hipofonia que é mais prevalente. Não há estudos controlados, todos Classe IV e nível de evidência U.

Contexto clínico: Clinicamente os pacientes devem ter a medicação antiparkinsoniana optimizada, encaminhados para fonoterapia e analisados cuidadosamente quanto a presença de distonia cervical ou orofaríngea relacionada ou não a flutuações da medicação.

Quais os tratamentos recomendados para problemas respiratórios restritivos na DP?

A frequência de problemas respiratórios restritivos na doença de Parkinson varia muito devido a definição desse problema e ainda à variabilidade nos estudos em relação ao momento que o paciente está sendo examinado, em *on* ou *off.* Os pacientes podem apresentar dispnéia aos esforços que progressivamente evolui para dispnéia em repouso. O diagnóstico pode ser confirmado por provas de função pulmonar que detectam um padrão restritivo, o qual tem correlação com outros sintomas que são marcos de doença avançada como quedas e freezing na marcha.

O mecanismo dessas desordens respiratórias não são completamente entendidos e tem sido atribuídos a rigidez dos músculos respiratórios e bradicinesia, assim como, diminuição da complascência da parede torácica. Embora alguns estudos tenham sugerido que haja uma fraqueza muscular mimetizando uma condição neuromuscular periférica ainda há poucas evidências a respeito de fraqueza miopática na doença de Parkinson. (9).

Em relação à reposição dopaminérgica Monteiro et al, 2012 realizaram uma revisão sistemática da literatura avaliando o efeito da levodopa na função respiratória em pacientes com DP, incluindo 4 ensaios clínicos englobando 73 pacientes. Os resultados dessa revisão sistemática sugerem que a levodopa melhorou parâmetros como CFC (capacidade vital forçada) e PFE (pico de fluxo expiratório), enquanto não foi observado alteração em outros parâmetros como VEF1 (volume expiratório forçado em 1 segundo) e CVF (capacidade vital forçada). Os autores concluíram que esses achados podem fornecer alguma evidência indireta em relação à eficácia da levodopa em parâmetros restritivos de função pulmonar (10).

Outras causas de dificuldades respiratórias restritivas na DP são deformidades da caixa torácica que podem ocorrer na evolução da doença como *dropped head,* cifoescoliose e camptocormia contribuindo para a dificuldade respiratória restritiva em alguns pacientes com DP limitando a expansão da caixa torácica e reduzindo o volume pulmonar.

O mesmo ocorre com o aparecimento de algumas distonias e, nesses casos a toxina botulínica pode ser útil no tratamento de algumas distonias cervicais e de tronco levando a melhor expansão da caixa torácica.(11)

Há ainda alguns poucos relatos de melhora de camptocormia com neuroestimulação (12)

Conclusão: Os estudos avaliando o tratamento das dificuldades restritivas na DP são restritos, Classe IV com nível de evidência U.

Contexto clínico: A boa prática clínica recomenda a optimização da terapia dopaminérgica e a investigação detalhada da causa da restrição respiratória. Nos casos de detecção de distonia o tratamento deve seguir a recomendação de toxina botulínica para as mesmas.

Quais os tratamentos recomendados para as dificuldades respiratórias decorrentes das complicações da terapia medicamentosa para a DP?

Os problemas respiratórios relacionados a complicações da terapia de reposição dopaminérgica compreende uma série de discinesias, entre elas as discinesias respiratórias que podem interferir com o padrão respiratório normal resultando em dispnéia, taquipnéia ou um padrão respiratório errático ou irregular. Ainda, a levodopa pode induzir distonia oromandibular ou laríngea levando a comprometimento das vias respiratórias superiores. Geralmente, essas alterações são vistas no estado *on* tendendo a desaparecer com o final do efeito da medicação. Contudo, podem ocorrer sintomas semelhantes no estado *off* relacionados à distonia laríngea, estridor, bradicinesia e rigidez da parede torácica. Podem ser observados ainda, outros sintomas do estado *off* como sensação de encurtamento da respiração como um ataque de pânico(1).

A fisiopatologia dessas discinesias não difere das outras observadas na doença. Além disso, a dopamina está envolvida na função tanto de quimiorreceptores periféricos e dos encontrados no centro respiratório no tronco encefálico. Quando há hipóxia, há aumento de síntese e liberação de dopamina endógena pelas células do glomo carotídeo, sendo que a redução da quimiosensibilidade periférica pode explicar a redução da resposta ventilatória à hipóxia na DP.(1)

Complicações respiratórias também podem decorrer de suspensão aguda da terapia antiparkinsoniana levando a exacerbação dos sintomas parkinsonianos incluindo comprometimento obstrutivo das vias aéreas superiores e síndrome neuroléptica maligna. Como ocorre na obstrução das vias aéreas superiores vista espontaneamente na doença, provavelmente o mecanismo seja a disfunção dos gânglios da base, o que pode ser uma evidência para a responsividade da obstrução das vias aéreas superiores às medicações antiparkinsonianas (2).

Outra complicação relacionada à terapia da DP é a fibrose pulmonar que foi descrita em pacientes com DP em uso de agonistas dopaminérgicos derivados de ergot como bromocriptina ou pergolide e pode levar a sintomas respiratórios. Essa alteração não tem sido descrita em pacientes usando levodopa ou agonistas dopaminérgicos não ergolíneos e tem sido cada vez menos frequentes devido ao abandono do uso da classe dos derivados de ergot.

Esse quadro geralmente desenvolve-se dentro de 3 anos do início do tratamento mas intervalos maiores já foram relatados. Tipicamente, os pacientes desenvolvem dispnéia com ou sem tosse e os exames de imagem mostram alteração pulmonar intersticial e os testes de função pulmonar apontam para um padrão restritivo. Alguns casos de biópsia mostraram fibrose pleural e pulmonar e inflamação crônica. O mecanismo dessa complicação ainda não é totalmente compreendido, mas, sabe-se que os agonistas dopaminérgicos derivados do ergot ativam receptores 5HT-2B ricamente expressados no tecido pulmonar e induzem mitogênese de fibroblastos e fatores de crescimento de tecido conectivo (1).

Conclusão e contexto clínico: o tratamento das complicações respiratórias secundárias a complicações da terapia com levodopa são os mesmos discutidos no capítulo de estratégias terapêuticas para flutuações motoras e discinesias. Quanto às complicações relacionadas a suspensão da terapia a mesma deve ser reintroduzida e quando houver evidência de drogas que comprovadamente causem iatrogênia as mesmas devem ser suspensas.

Quais os tratamentos recomendados para evitar a broncoaspiração na DP?

A pneumonia aspirativa decorrente de dificuldades de deglutição associada a DP é a causa mais frequente de morte nos pacientes com estimativa de até 70% dos casos.

A deglutição normal requer estimulação sensorial e muscular da larínge e faringe além da correta coordenação entre a deglutição e os músculos respiratórios. Com a progressão da DP a mastigação e a deglutição são afetadas pela bradicinesia, rigidez e discinesias. Além disso, pode haver prejuízo sensorial no território do nervo glossofaríngeo e do vago contribuindo para disfagia.

Estima-se que 60% dos pacientes com DP apresentem alteração na deglutição em exames de videodeglutograma (1), o que pode levar a acúmulo de salivação e aspiração de saliva e conteúdo alimentar. Outros mecanismos alterados são: coordenação entre respiração e deglutição, os pacientes engolem com maior frequência durante a inspiração e com menores volumes correntes e tem mais inalação pós deglutição e apresentam menor tempo de apnéia da deglutição na inspiração comparada à da expiração . A tosse torna-se mais fraca devido a rigidez da parede torácica e da diminuição do componente sensorial do reflexo de tosse. Toda essa cascata cria um cenário de risco aumentado de aspiração e pneumonia.

Conclusão: O tratamento da pneumonia aspirativa nos pacientes com DP não difere do preconizado em pacientes sem DP com a mesma idade. Como já discutido, optimização da terapia com levodopa pode ajudar alguns parâmetros restritivos respiratórios (10)

Na literatura há a citação de várias medidas visando a prevenção de aspiração como: medicações anticolinérgicas de efeito periférico como atropina, gel de propantelina, toxina botulínica nas glândulas salivares, espessantes para líquidos, chicletes para melhorar a frequência da deglutição, mudança de posição da cabeça durante a deglutição e fonoterapia (1). Todos os trabalhos Classe IV, Nível de evidência U.

Contexto clínico: Os pacientes devem ser avaliados individualmente quanto ás medidas de prevenção de aspiração mais adequadas.

Quais tratamentos são eficazes para o tratamento de distúrbios respiratórios na DP?

Quando a dispneia puder ser atribuída à deterioração de fim de dose, a adição de um inibidor da COMT ou de um agonista dopaminérgico de meia-vida mais longa pode aliviar o sintoma(13).

Disartrofonia associada a distúrbios respiratórios apresenta melhora parcial com o tratamento farmacológico adequado.

O controle das discinesias pode melhorar a disfunção respiratória.

Conclusão: Diversas medidas podem ser úteis para o tratamento dos distúrbios respiratórios associados à DP. Entretanto, faltam estudos controlados para o tratamento desses transtornos (estudos Classe IV, Nível de recomendação U).

Referência Bibliográficas:

1. Mehanna, R and Jankovic J. Respiratory problems in neurologic movement disorders. Parkinsonism and Related disorders. 2010;16, 628-638,.

2.Ho AK, Bradshaw JL, Iansek R. For better or worse: the effect of levodopa on speech in Parkinson’s disease. Mov Disord 2008; 23(4):574-80

3. Zarzur, AP, Duprat Ade C, Cataldo BO, Ciamoi, D, Fonoff E. Laryngoscope. 2014, 124(3): 725-729.

4. Skodda Sabine. Effect of Deep Brain Stimulation Performance in Parkinson’s Disease. Parkinsons Dis 2012; nov (21)

5. Moreau C, Pennel-Ployart O, Pinto S, Plachez A, Annic A, Viallet F, Destee A, Defebvre L. Modulation of dysarthrophonia by low frequency STN-DBS in advanced Parkinson’s disease. Mov Disord 2011, 26(4); 659-663.

6. Sapir S, Ramig LO, Fox CM. Intensive voice treatment in Parkinson’s disease: Lee Silverman Voice Treatment. Exp Rev Neurother 2011, 11; 815-830

7. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, Clarke CE. Cochrane Database Syst Rev, Cochrane Movement Disorders Group. 2012

8.Hill AN, Jankovic J, Vuong KD, Donovan D. Treatment of hypophonia with collagen vocal cord augmentation in patients with parkinsonism. Mov Disord 2003;18(10):1190-1192.

9. Jankovic, J. Hetereogeneous Etiology and Pathogenesis of Parkinsonian Deformities. Mov Disord 2010;25 (5), 527-528.

10. Monteiro L, Souza-Machado, A, Valderramas S, Melo A. The effect of levodopa on pulmonar function in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 2012, 34(5): 1049-1055.

11. Glass GA, Ku S, Ostrea JL, Heath S, Larson PS. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15(8):610-613.

12. Reese R, Knudsen K, Falk D, Mehdorn HM, Deuschl G, Volkman J. Motor outcme of dystonic camptocormia treated with pallidal neurostimulation. Parkinsonism Related Disord 2014, 20(2): 176-179.

13. Khan W, Naz S, Rana AQ. Shortness of breath, a “wearing-off” symptom in Parkinson’s disease. Clin Drug Invest 2009;29(10):689-691.

**REFERÊNCIAS**

1. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson’s disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). Mov Disord 2006; 21:800-808.
2. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease. Eur J Neurol 2008;15(Suppl 1): S14-S22.
4. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:323-332.
5. Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson’s disease. Int J Neurosci 1994;74:9-16.
6. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the develop- ment of Parkinson’s disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004;318:121-134.
7. Douglas CR. Fisiologia da deglutição. In: Douglas CR (Ed), Pato!siologia oral. São Pau- lo: Pancast, 1998:273-285.
8. Furkim AM, Silva RG. Programas de reabilitação em disfagias neurogências. Frontis Ed, 1999.
9. Yamada EK, Siqueira KO, Xerez D, Koch HA, Costa MM. ["e in#uence of oral and pharyngeal phases on the swallowing dynamic]. Arq Gastroenterol 2004;41:18-23.
10. Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Par- kinson’s disease. Neurol Science 2002;23:121-122.
11. Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, et al. Swallowing di\_culty in Parkinson’s disease. Clin Neurol Neurosurg 1997;99:106-112.
12. Ali GBN, Wallace KL, Scharwartz R, DeCarle DDJ, Zagam AS, Cook AJ. Mechanisms of oral pharyngeal dysphagia in pacients with Parkinson’s disease. Gastroenterology 1996;110: 383-392.
13. Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A. Video#uorographic study of swallowing in Par- kinson’s disease. Dysphagia 1998;Spring 13(2):95-100.
14. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kahrilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by video#uoroscopy and videoendoscopy. Folia Phoniatr Logop 1998;50:311-319.
15. Easterling C, Grande B, Kern M, Sears K, Shaker R. Attaining and maintaining isomet- ric and isokinetic goals of the Shaker exercise. Dysphagia 2005;20:133-138.
16. Gage H, Storey L. Rehabilitation for Parkinson’s disease: a systematic review of available evidence. Clin Rehabil 2004;18:463-482.
17. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, et al. Swallowing and voice e\_ects of Lee Silver- man Voice Treatment (LSVT): a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:31-36.
18. Dogu O, Apaydin D, Sevin S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus blind in- traparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients  with Parkinson’s disease. Clin Neurol Neurosurg 2004;106(2):93-96.
19. Madeira CM. Boca. In: Madeira CM (Ed). Anatomia da face: bases anátomo-funcionais  para a prática odontológica. São Paulo: Sarvier, 1998:97-113.

20. !iessen L, Oliveira MG. Deglutição. Revista Odonto Ciência 1998;26:69-81. 21. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management chal-

lenge. Am Fam Phisician 2004;69(11):2628-2634. 22. Manrique D. Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes

com esclerose lateral amiotró"ca. Rev Bras Otorrinolaringol 2005;71(5):566-569. 23. Boyce HW, Bakheet MR. A review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyn-

geal and esophageal disease. J Clin Gastroenterol 2005;39(2):89-97. 24. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infec-

tion in Parkinson’s disease patients? Parkinsonism Relat Disord 2008;14(8):646-648. 25. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Silent aspiration in Parkinson’s disease patients with

diurnal sialorrhea. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:117-119. 26. Nobrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A. Is drooling sec-

ondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson’s disease? Parkinsonism Relat

Disord 2008;14:243-245. 27. Nobrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Enzo A, Melo A. Does botulinum toxin decrease

frequency and severity of sialorrhea in Parkinson’s disease? J Neurol Sci 2007;253:85-87. 28. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling sa-

liva in Parkinson’s disease. Neurology 2000;54:244-247. 29. Friedman A, Potulska A. Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhea and results

of treatment with botulinum toxin. Parkinsonism Relat Disord 2001;7(4):329-332. 30. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guid- ede botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. J Neurol

Neurosurg Psychiatry 2001;70(4):538-540. 31. Bushara KO. Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-

botulinum toxin A injections of the parotid glands. Med Hypotheses 1997;48:337-339. 32. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson’s disease with botulinum toxin. Mov Dis-

ord 1999;14(6):1057. 33. Marks L, Weinreich J. Drooling in Parkinson’s disease: a novel tool for assessment of

swallow frequency. Int J Lang Commun Disord 2001;36l:288-291. 34. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluated the e\_cacy and safety of botu- linum toxin type A in the treatmente of drooling in parkinsonism. Mov Disord

2003;18(6):685-688. 35. Giess R, Naumann M, Wernwe E, Riemann R, Beck M, Puls I, Reiners C, Toyka KV.

Injections of botulinum toxin A into salivay glands improve sialorrhea in amyotrophic

lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychistry 2000;69(1):121-123. 36. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum

toxin B for sialorrhea in Parkinson’s disease. Neurology 2004;62(1):37-40. 37. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson’s disease:

diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-245. 38. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Di\_erential e\_ects of various treatment com-

binations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson’s disease. Acta Neurol

Scand 2004;109:45-51. 39. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, et al.

Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. Arch Neurol 2003;60:1400-1404. 40. Allcock LM, Ullyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson’s disease. J Neurol Neurosurg Psy-

chiatry 2004;75:1470-1471. 41. Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in patho-

logically con"rmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson’s disease: a retro- spective comparison. Acta Neurol Scand 1995;91:98-102.

Doença de Parkinson – Recomendações 121

1. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guide- lines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006;13:930-936.
2. Kearney F, Moore A, Donegan C. Osthostatic hypotension in older patients: reviews in Clinical Gerontology 2007;17:259-275.
3. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miya- saki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Quality Standards Subcommittee of the American Acad- emy of Neurology Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74(11):924-931.
4. Mathias CJ. Autonomic disease: clinical features and laboratory evaluation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(Suppl III):iii31–iii41.
5. Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:195-204.
6. Jamnadas-Khoda J, Koshy S, Mathias CJ, Muthane UB, Ragothaman M, Dodaballapur SK. Are current recommendations to diagnose orthostatic hypotension in Parkinson’s disease satisfactory? Mov Disord 2009;24(12):1747-1751.
7. Kim JS, Lee KS, Song IU, Kim YI, Kim SH, et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. J Neurol Sciences 2008 270:122-126.
8. Van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisona and sleeping in the head- up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. Clin Au- ton Res 2000;10:35-42.
9. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA.E\_cacy of compression of di\_erent capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypoten- sion. Clin Auton Res 1997;7:321-326.
10. Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with in#atable abdominal band. Lancet 1997;349:175.
11. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-#uorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1975;24:381-384.
12. Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension: treatment with #udrocortisone.  Arch Neurol 1975;32:50-51.
13. Scho\_er KL, Henderson RD, O’Maley K, O’Sullivan JD. Nonpharmacological treat-  ment, #udrocortisona, and domperidona for orthostatic hypotension in Parkinson’s dis-  ease. Mov Disord 2007;15(22):1543-1549.
14. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson’s disease.  Parkinsonism Relat Disord 2009;15(Suppl 3):S224-S232.
15. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng K-N, McElligott MA. E\_cacy of midodrine vs.  placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomised double-blind multicentre  study. JAMA 1997;277:1046-1051.
16. Akizawa T, Koshikawa S, Iida N, et al. Clinical e\_ect ts ofL-threo-3, 4-dihydroxyphenyl-  serine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. Nephron 2002;90:384-390.
17. Freeman R, Landsberg L, Young J. $e treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threodihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover  trial. Neurology 1999;53:2151-2157.
18. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, et al. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS;  droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. Clin Auton Res 2001;11:235-242.
19. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. Circulation 2003;108:724-728.

122 Doença de Parkinson – Recomendações

120 Doença de Parkinson – Recomendações

118 Doença de Parkinson – Recomendações

1. Kaufmann H. !e discovery of the pressor e\_ect of DOPS and its blunting by decar- boxylase inhibitors. J Neural Transm Suppl 2006;70:477-484.
2. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: dopamin- ergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol 2009;8:464-74.
3. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson’s dis- ease. Neurol Sci 2003;24 Suppl 1:S32-4.
4. Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson’s disease and the gut: a well known clinical association in need of an e\_ective cure and explanation. Neurogas- troenterol Motil 2008;20(7):741-749.
5. Pfei\_er RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease. Lancet Neurol 2003;2(2): 107-116.
6. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. Mov Disord 2008;23(8):1065-1075.
7. Jost WH, Schimrigk K. Cisapride treatment of constipation in Parkinson’s disease. Mov Disord 1993;8(3):339-343.
8. Jost WH, Schimrigk K. !e e\_ect of cisapride on delayed colonic transit time in patients with idiopathic Parkinson’s disease. Wien Klin Wochenschr 1994;106(21):673-676.
9. Sullivan KL, Sta\_etti JF, Hauser RA, Dunne PB, Zesiewicz TA. Tegaserod (Zelnorm) for  the treatment of constipation in Parkinson’s disease. Mov Disord 2006;21(1):115-116.
10. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, Bru- netti G, Pacchetti C. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson’s disease: a  randomized placebo-controlled study. Mov Disord 2007;22(9):1239-1244.
11. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson’s disease with botulinum neurotoxin A. Am J Gastroenterol  2003;98(6): 1439-1440.
12. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease. J Neurol Sci 2010;289(1-  2):69-73.
13. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkin-  son’s disease and multiple system atrophy. Mov Disord 2001;16(6):1176-1177.
14. Coggrave M, Wiesel PH, Norton C. Management of faecal incontinence and con- stipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev.  2006;(2):CD002115.
15. Brandt LJ, Schoenfeld P, Prather CM, Quigley EMM, Schiller LR, Talley NJ. Evidenced-  based position statement on the management of chronic constipation in North America.  Am J Gastroenterol. 2005;100(Suppl):S1-S21.
16. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti  A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future  risk of Parkinson’s disease. Neurology 2001;57(3):456-462.
17. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson’s disease. Mov  Disord 2009;24(6):793-800.
18. Singer C, Weiner WJ. Autonomic dysfunction in men with Parkinson disease. Eur Neu-  rol 1992;32:134-140.
19. Singer C. Urological dysfunction. In: Pfei\_er RF, Bodis-Wollner I (Eds). Parkinson’s dis-  ease and nonmotor dysfunction. Human Press, New Jersey, USA, 2005.
20. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson’s disease by the Inter-  national Prostate Symptom Score. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:429-433.
21. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire- based assessment of pelvic  organ dysfunction in Parkinson’s disease. Auton Neurosci 2001;92:76-78.
22. Campos-Sousa RN, Quagliato EMAB, da Silva BB, Carvalho Jr. RM, Ribeiro SC, Car- valho DFM. Urinary symptoms in Parkinson’s disease: prevalence and associated factors.  Arq Neuropsiquiatr 2003;61(2-B):359-363.

Doença de Parkinson – Recomendações 123

1. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with Parkinsonism who should not have urological surgery. Brit J Urol 1997;80:100-104.
2. Araki I, Kitahara M,Tomoyouki O, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinsons dis- ease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol 2000;164:1640-1643.
3. Vassel P, Robain G, Pichon J, Chartier-Kastler E, Ru\_on A .Lower urinary tract dys-  function and parkinsonian syndromes. Prog Urol 2007;17(3):393-398.
4. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neuro-physiological evaluation in Parkinsons disease and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:  507-511.
5. Christmas TJ, Chapple CR, Lees AJ, et al. Role of subcutaneous apomorphine in par-  kinsonian voiding dysfunction. Lancet 1998;2:1451-1453.
6. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, ET al. Micturition disturbance in Parkinson’s  disease. Brit J Urol 1985;57:652-656.
7. Duthie James B, Herbison G Peter, Wilson David Iain, Wilson Don. Botulinum tox-  in injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database of Sys- tematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub3.
8. Ras S. Parkinsonism and neurogenic bladder: experimental and clinical observations. Urol Res 1976;4:133-138.
9. Soler JM, Le Portz B. Bladder sphincter disorders in Parkinson’s disease. Ann Urol (Par- is) 2004;38(Suppl 2):S57-S61.
10. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR, Werdelin L. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson’s disease:e\_ects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. Mov Disord 2007;22:220-225.
11. Seif C, Herzog J, van der HC, et al. E\_ect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. Ann Neurol 2004;55:118-120.
12. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR.Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson’s disease. Brain. 2006;129(Pt 12):3366-3375.
13. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Improved sensory gating of urinary bladder a\_er- ents in Parkinson’s disease following subthalamic stimulation. Brain 2008;131:132-145.
14. Pfei\_er RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson’s disease. Mov Disord 2010;25(Suppl 1):S94-S97.
15. Scheiber-Nogueira MC. Sexualité et troubles du comportment sexuel dans la maladie de Parkinson. Rev Neurol 2008;164:185-190.
16. Lucon M, Pinto ASS, Simm RF, Haddad MS, Arap S, Lucon AM, Barbosa ER. Aval- iação da disfunção erétil em pacientes com doença de Parkinson. Arq Neuropsiquiatr 2001;59 (3A):559-562.
17. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson’s disease. J Sex Mar #er 2004;30:95-105.
18. Bronner G. Practical strategies for the management of sexual problems in Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15(Suppl 3):S96-S100.
19. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease. J Neurol 2009;256 (Sup- pl 3):S293-S298.
20. O’Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildena$l in Parkinson’s disease. J Neu- rol Neurosurg Psychiatry 2002;72:681.
21. Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildena$l citrate (Viagra) for the treatment of erec- tile dysfunction in men with Parkisnon’s disease. Mov Disord 2000;15:305-308.
22. Rafaelle R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunettoa MB, Rampelloa L, et al. Ef- $cacy and safety of $xed-dose oral sildena$l in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson’s disease. Eur Urol 2002;41:382-386.

124 Doença de Parkinson – Recomendações

1. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dys- function with sildena!l citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson’s disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. J Neurol Neuro- surg Psychiatry 2001;71:371-374.
2. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O’Neil J, Buttler S. E\_cacy and safety of !xed-dose and dose optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction: the Apomorphine Study Group. Urology 2000;56:130-135.

107.Fine J, Lang AE. Dose-induced penile erections in response to ropinirole therapy for Parkinson’s disease. Mov Disord 1999;14:701-702.

1. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male pa- tients with Parkinson disease due to testosterone de!ciency: a common unrecognized comorbidity. Arch Neurol 2002;59:807-811.
2. Okun M, Walter BL, McDonald WM, Tenover JK, Green J, Juncos J, DeLong MR. Bene!cial e\_ects of testosterone replacement for the non-motor symptoms of Parkinson’s disease. Arch Neurol 2002;59:1750-1753.
3. Basson R. Sexuality and Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord 1996;2:177-185.
4. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, pesare M, Cinquepalmi A, et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J  Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1260-1264.
5. Hillen ME, Sage JI. Nonmotor $uctuations in patients with Parkinson’s disease. Neurol-  ogy 1996;47:1180-1183.
6. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor $uctuations in Parkinson’s disease: fre-  quent and disabling. Neurology 2002;59:408-413.
7. Witjas T, Kaphan E, Regis J, et al. E\_ects of chronic subthalamic stimulationon nonmo-  tor $uctuations in Parkinson’s disease. Mov Disord 2007;22:1729-1734.
8. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Sweating in  Parkinsonian patients with wearing-o\_. Mov Disord 2007;22(6):828-832.

116.Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL. Paroxysmal drenching sweats in idiopathic par-

kinsonism: Response to propranolol. Neurology 1982;32(2):A162. 117. Lowee CM, Grube RR, Scates AC. Characterization and clinical management of clozap-

ine-induced fever. Ann Pharmacoter 2007;41:1700-1704. 118.Sanghera MK, Ward C, Stewart RM, Mewes K, Simpson RK, Lai EC. Alleviation of

drenching sweats following subthalamic deep brain stimulation in a patient with Parkin-

son’s disease: a case report. J Neurol Sci 2009;285(1-2):246-249.

1. Grunfel A, Murray CA, Solish N. Botulinun toxin for hyperhidrosis: a review. Am J Clin  Dermatol 2009;10:87-102.
2. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson’s disease. J Neurol 2006;253(Suppl 7:  S42-S47.
3. Khan W, Naz S, Rana AQ. Shortness of breath, a ‘wearing-o\_’ symptom in Parkinson’s  disease. Clin Drug Invest 2009;29(10):689-691.
4. Kim HJ, Jeon BS. Acute respiratory failure due to vocal cord paralysis in a patient with  Parkinson’s disease. Mov Disord 2009;24(12):1862-1863.

123.Gross RD, Atwood Jr. CW, Ross SB, Eichhorn KA, Olszewski JW, Doyle PJ. %e co-

ordination of breathing and swallowing in Parkinson’s disease. Dysphagia 2008;23(2):

136-145.

1. Pal PK, Sathyaprabha TN, Tuhina P, %ednnarasu K. Pattern of subclinical pulmonary  dysfunctions in Parkinson’s disease and the e\_ect of levodopa. Mov Disord 2007;22(3):  420-424.
2. De Letter M, Santens P, De Bodt M, Van Maele G, Van Borsel J, Boon P. %e e\_ect of  levodopa on respiration and word intelligibility in people with advanced Parkinson’s dis- ease. Clin Neurol Neurosurg 2007;109(6):495-500.