

Disautonomia na Doença de Parkinson: Avaliação Crítica e Revisão de Literatura

C. F. S. Lima *, H. B. Ferraz **, L. A. F. de Andrade ***

RESUMO

Os autores apresentam uma revisão de literatura dos fenômenos disautonômicos na doença de Parkinson. Discutem a fisiologia do controle neurogênico da pressão arterial e sua característica no paciente parkinsoniano. Correlacionam as características anatomo-clínicas mais comuns, bem como os testes diagnósticos para a caracterização da disautonomia. Abordam o tratamento atual da hipotensão ortostática.

UNITERMOS

Hipotensão Ortostática, Disautonomia, Doença de Parkinson.

INTRODUÇÃO

A existência de disautonomia em pacientes com doença de Parkinson ainda é ponto de muita controvérsia na literatura mundial. Vários trabalhos relatam uma pequena incidência destes sintomas nos parkinsonianos estudados^{9,11,12,29}, enquanto outros concluem opostamente por uma alta incidência até em casos mais precoces^{1,13,17,19,21,23,24}. O próprio James Parkinson em 1817 já relacionava alguns sintomas disautonômicos em seus pacientes²⁵. Mais recentemente, Micieli et al¹⁸ em 1987, e Singer et al^{23,24} em 1989 e 1992, corroboram a comum apresentação associada da doença de Parkinson com a disautonomia. Porém, Thomaides et al²⁶, em 1993, realizaram revisão dos trabalhos sobre incidência deste fatores associados, e concluíram que ocorre uma verdadeira discrepância dos dados obtidos, relacionando este fato às diferentes metodologias empregadas, dificultando a uniformização dos dados quanto à idade dos pacientes, estágio da escala Hoehn-Yahr, uso ou não de medicamentos que atuem no sistema nervoso autônomo. Portanto, ainda hoje é desconhecida a real incidência do envolvimento do sistema nervoso autônomo no Parkinson idiopático.

FISIOLOGIA DO CONTROLE NEUROGÊNICO DA PRESSÃO ARTERIAL E SUA CARACTERÍSTICA NO PACIENTE PARKINSONIANO

Os mecanismos de controle da pressão arterial (PA) estão relacionados ao sistema nervoso autônomo, ao sistema hormonal e ao fluxo sanguíneo renal. Porém, apenas o controle neurogênico tem sua resposta imediata à alterações de posição. O arco reflexo dos barorreceptores localizados em pontos estratégicos do sistema circulatório transmite alterações de fluxo para

* Neurologista e Estagiário do setor de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (Universidade Federal de São Paulo)

** Doutor em Neurologia - Professor da Pós-graduação em Neurologia Clínica da Escola Paulista de Medicina (Universidade Federal de São Paulo).

*** Professor Adjunto e Livre-Docente Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (Universidade Federal de São Paulo).

o tronco cerebral via IX e X pares cranianos que, através do tracto solitário, fazem conexões com centros corticais mais altos como sistema límbico e hipotálamo, e também com outros centros do tronco cerebral como o núcleo dorsal do vago, centro vasomotor, que mandam eferências para o sistema simpático e o parassimpático através do nervo vago e da coluna intermediolateral da medula. A resposta geralmente é dada pela liberação de noradrenalina, fazendo o controle da pressão arterial.⁷

O paciente parkinsoniano, por sua vez, parece ter a perda desta auto-regulação fisiológica, talvez por lesão em algum ponto deste arco reflexo. Daí poder aparecer a hipotensão ortostática e outras alterações disautonômicas. Os sintomas provenientes desta perda da auto-regulação, podem passar despercebidos até que eles se tornem mais intensos. O achado de lesões em estruturas do sistema nervoso autônomo nos pacientes parkinsonianos corrobora esta teoria.^{5,22}

DEFINIÇÃO ATUAL DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA, FALÊNCIA AUTÔNOMICA PURA, ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS, E DOENÇA DE PARKINSON COM FALÊNCIA AUTÔNOMICA

Com o intuito de uniformizar as definições acima, foi realizada uma conferência pela American Academy of Neurology⁴, em novembro de 1995. Definiu-se a hipotensão ortostática como a redução de 20mm hg na PA sistólica ou de 10mm hg na PA diastólica, após 3 minutos de posição ortostática. Como teste alternativo, pode-se realizar o "Tilt Test Table" com ângulo de 60 graus da cabeça, e espera-se resposta similar. A falência autonômica pura é uma doença idiopática, esporádica, caracterizada pela hipotensão ortostática associada a outros sintomas disautonômicos, sem evidência de nenhum outro comprometimento neurológico. Alguns pacientes com quadro clínico típico desta doença, mais tarde têm o diagnóstico final de atrofia de múltiplos sistemas. A redução do nível plasmático de norepinefrina durante posição supina é característica destes pacientes. Quanto à atrofia de múltiplos sistemas, ela é caracterizada pela tríade de disfunção autonômica, parkinsonismo, ataxia. Também é esporádica e de caráter progressivo. Quando ocorre o predomínio dos sintomas parkinsonianos, freqüentemente se usa o termo Degeneração estriato-nigral. Quando o quadro clínico é mais evidente por alterações cerebelares, usa-se o termo Atrofia Olivopontocerebelar esporádica. Por fim,

quando há o predomínio dos sintomas disautonômicos, fala-se em Síndrome de Shy-Drager.^{4,13,15,22}

CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS

O estudo de autópsia de seis pacientes com doença de Parkinson, feito por Rajput e Rozdilsky²² em 1976, mostrou, além da atrofia da substância nigra, uma grande alteração nos gânglios simpáticos, incluindo perda neuronal e também a presença de corpos de Lewy em cinco deles. Três dos seis pacientes apresentavam hipotensão ortostática e a gravidade da lesão anatomopatológica correlacionava-se com o grau da hipotensão. Concluíram então, que as lesões nos gânglios simpáticos teriam um papel principal na gênese da hipotensão ortostática nos parkinsonianos.

Goetz et al em 1986 relacionam o processo a uma lesão difusa, bilateral e simétrica, porém de localização indefinida⁵. Langston e Forno em 1978, num estudo de 30 pacientes, descrevem lesões hipotalâmicas em todos portadores da doença de Parkinson⁵. Van Dijk et al²⁹ em 1993 definiram que a causa da disfunção autonômica no parkinson idiopático podia estar relacionada à presença de corpos de Lewy e até de perda neuronal em várias estruturas do sistema nervoso simpático e também no parassimpático, tais como: núcleo dorsal motor do vago, núcleo de Edinger-Westphal, núcleo da rafe, hipotálamo, locus coeruleus, e várias outras estruturas mesencefálicas e pontinas. Lesões em vários níveis destas estruturas podem definir a disfunção autonômica no parkinsoniano.

Outra característica interessante do acometimento disautonômico no parkinsoniano foi estudada por Goetz, Lutge e Tanner⁵ em 1986, os quais questionavam se nos pacientes com doença de Parkinson clinicamente assimétrica, o comprometimento disautonômico era também concordantemente assimétrico. Avaliaram com este propósito 31 pacientes, submetendo-os a avaliação da resposta da pressão arterial à posição ortostática, manobra de valsalva, teste do reflexo de vasodilatação e sudomotor, evidenciando no final que não havia correlação topográfica do quadro motor com a disautonomia, pois a maioria dos seus pacientes tinham forma assimétrica de alteração motora e envolvimento autonômico de padrão simétrico.

A influência da levodopa nos sintomas disautonômicos nos pacientes parkinsonianos também é motivo de muita discussão^{3,5,9,12,17,18,19,21,25}. Várias respostas foram obtidas após a realização de trabalhos que enfa-

tizavam a correlação dos sintomas antes e após o tratamento tanto com a levodopa quanto com os agonistas dopaminérgicos. Autores como Appenzeller et al.¹ em 1971, baseados num estudo de 25 pacientes, concluíram a ineficácia da levodopa em relação aos sintomas disautonômicos. Esta conclusão foi repetida pelo estudo de Goetz et al.⁵ em 1986, baseado em 31 pacientes, e também por autores como Meco, Pratesi e Bonifati em 1991, que comparou reflexos cardiovasculares e a resposta a levodopa em 20 pacientes¹⁷. Deste último estudo concluiu-se que a redução da variabilidade da frequência cardíaca no repouso, na posição supina e durante a manobra de Valsalva, era diretamente proporcional ao tempo de doença, e que, havia efeitos hipotensivos pelo uso da levodopa, pois os pacientes apresentavam maior queda no teste ortostático após a terapia com a levodopa. Abriu-se então novo impasse para o estudo da disautonomia nos parkinsonianos. Como diferenciar a real causa da disautonomia nestes pacientes? Seria pela própria doença ou seria pela levodopa; ou até uma associação da idade com esses dois fatores? Tentando responder a estas perguntas, Van Dijk et al.²⁹ em 1993, tentaram correlacionar em 67 pacientes parkinsonianos e 31 participantes do grupo controle, a disfunção do sistema nervoso autônomo na doença de Parkinson, usando como variáveis a idade, as medicações, a duração da doença e sua severidade. A média de idade dos dois grupos era a mesma, e os pacientes foram divididos pelo grau de acometimento da doença de Parkinson. Todos foram submetidos a quatro tipos de testes da função parassimpática: a variação da frequência cardíaca durante o repouso, a respiração profunda, a posição ortostática, e durante a manobra de Valsalva. Também foram realizados dois testes para avaliação da função do sistema nervoso simpático: a variação da pressão arterial à posição ortostática e o teste do "handgrip" (aperto de mão sustentado por 5 minutos). As principais conclusões deste trabalho foram: 1) Houve uma consistente diminuição da resposta autonômica na doença de Parkinson quando comparada ao grupo controle; 2) A intensidade da alteração da disautonomia é diretamente proporcional ao grau de acometimento da doença de Parkinson; 3) O uso das medicações anti-parkinsonianas, como a levodopa e a amantadina, está relacionado a uma diminuição na resposta autonômica comparado aos que não estavam tomando estas medicações. Porém a idade média dos pacientes não medicados era menor que a dos que usavam a levodopa, o que poderia levar a causar indefinição nesta última conclusão. Portanto, ainda persiste a dúvida do real comprometimento autonômico secundário unicamente

à doença, e da influência da terapia com levodopa sobre estes pacientes.

Os sintomas da disautonomia nos parkinsonianos são variados. Num estudo feito por Singer et al.²³ em 1989, de um grupo de 48 pacientes parkinsonianos situados clinicamente na escala de Hoehn-Yahr entre 1 e 3, o autor encontrou uma alta incidência de sintomas disautonômicos, sendo os mais comuns: sensação de esvaziamento incompleto da bexiga (41%), incontinência urinária (45%), constipação (43.9%), disfunção erétil (60.4%). O dado mais interessante deste trabalho é o achado de que 89% dos pacientes parkinsonianos tinham algum tipo de sintoma de disautonomia. Em outro estudo sobre incidência, Meco et al.¹⁷ em 1991, baseado em 20 pacientes, 55% tinham vertigem, 30% disfunção urinária, 50% seborréia, 20% sialorréia, e 70% dos casos tinham constipação. Martignoni et al em 1995, concluiu que os distúrbios mais frequentes estariam ligados a perda do controle motor provocando a disfagia, constipação, dificuldade de esvaziamento gástrico (cerca de 73% dos pacientes). Um segundo grupo de alterações estaria relacionado a disfunção urinária, variando de 37% a 71% dos casos. E um terceiro grupo relaciona-se a falência da resposta de adaptação cardiopressora, que representa cerca de 15% dos casos, encontrada frequentemente nas formas mais tardias da doença.¹⁴

Os distúrbios da função gastrointestinal são provavelmente os sintomas disautonômicos mais encontrados no Parkinson idiopático. Destes, a constipação frequentemente se apresenta precedendo as primeiras manifestações motoras da doença. O substrato anatômico desta disfunção está relacionado a uma perda progressiva das células do plexo mioentérico⁹.

Outra questão interessante levantada por Berrios, Campbell e Politynska em 1995 é a associação da depressão com a disautonomia². O diagnóstico de depressão em pacientes com Parkinson idiopático é muito frequente. Estes autores realizaram um estudo prospectivo com 32 parkinsonianos e 32 controles. Submeteram os dois grupos aos testes de função autonômica de rotina, e também a testes de avaliação da função cognitiva e psiquiátrica (Hamilton Rating Scales for Anxiety and Depression). Perceberam que os sintomas disautonômicos eram significativamente mais frequentes nos pacientes parkinsonianos que no grupo controle. Não havia relação dos sintomas disautonômicos com as alterações vistas nos reflexos autonômicos pesquisados. Os sintomas disautonômicos estavam fortemente associados com a depressão e a ansiedade. Concluíram que, talvez, aqueles pacientes parkin-

sonianos diagnosticados como "ansiosos" ou "deprimidos", podem estar experimentando apenas os sintomas da disautonomia. Isto pode estar levando a um exagero no diagnóstico de depressão nos parkinsonianos, o que talvez explique a ineficácia dos medicamentos antidepressivos em 40-50% destes pacientes².

TESTES DIAGNÓSTICOS

A função autonômica pode ser adequadamente avaliada com os testes chamados de não-invasivos, deixando os mais invasivos para os casos de dúvida diagnóstica, o que torna mais prática a avaliação destes pacientes. As pesquisas nesta área tendem a ser feitas apenas com os testes não invasivos^{1,2,3,5,10,12,16,17,18,19,21,23,24,26,29}.

- A) Pressão arterial supina e ortostática: A variação normal esperada depende da integridade do sistema nervoso simpático, bem como dos baroreceptores. Portanto, este teste avalia a função do simpático. Deve-se aferir a pressão arterial em posição supina após cinco a dez minutos de repouso, e posteriormente com o paciente em posição ortostática, após três minutos com o braço em posição horizontal. A resposta é anormal se a pressão arterial sistólica diminuir em 20 mmhg ou a diastólica diminuir em 10 mmhg.
- B) Frequência cardíaca supina e ortostática: A resposta normal é dada pela atividade parassimpática, e abolida em lesões do vago e pela atropina. Deve-se anotar o pulso durante posição supina após cinco a dez minutos de repouso, e repetir após quinze segundos na posição ortostática. A resposta é normal se houver um aumento de onze a vinte e nove batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca de repouso.
- C) Teste do "Handgrip": é um tipo de exercício isométrico, que causa um aumento na frequência cardíaca, e na PA, dependentes da integridade do sistema nervoso simpático. A resposta não é afetada pela idade do paciente. Pede-se para apertar a própria mão durante 5 minutos, com cerca de 30% da força máxima voluntária. Compara-se a PA antes e depois do teste. É normal um aumento de 15 mmhg na pressão diastólica.
- D) Variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda: o aumento da FC que ocorre durante a inspiração resulta da diminuição da atividade vagal. O tamanho desta resposta diminui com a idade. Durante respiração profunda com uma média de seis inspirações por minuto deve-se anotar a FC máxima e a mínima. Resposta normal é ter uma variação entre elas de mais de 15 bpm.

E) Frequência cardíaca durante manobra de Valsalva: Esta manobra desencadeia uma resposta mais complexa a qual envolve tanto o simpático quanto o parassimpático, porém a variação da FC durante esta manobra é de função própria da atividade parassimpática. Pesquisa-se pedindo ao paciente para expirar profundamente num manômetro até atingir 40 mm/hg e mantê-lo por 15 segundos. Durante o teste faz-se a documentação do eletrocardiograma (ECG). Mede-se a diferença do maior com a do menor intervalo R-R. É normal o valor mínimo de 1.45.

F) Dosagem de noradrenalina plasmática: É considerado o mais útil teste bioquímico na investigação da disautonomia. Os outros testes são mais difíceis na sua realização e eles não têm valores normais claramente definidos. A resposta normal é que se tenha um aumento no nível plasmático de noradrenalina com a posição ortostática, definido pelo sistema simpático. Deve-se colocar um cateter venoso 15 minutos antes no paciente, mantê-lo em repouso e fazer a 1ª coleta. Posteriormente pede-se ao paciente para ficar em posição ortostática, e realiza-se nova coleta.

TRATAMENTO DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

O princípio básico do seu tratamento é baseado na tentativa de se aumentar a volemia, o tônus vasomotor, ou ambos. A dificuldade principal é a presença quase que constante da hipertensão supina nestes pacientes.^{7,16}

Como medidas gerais de tratamento, é válido o uso de meias de compressão, e de cintas abdominais, apesar de alguns autores acharem que elas são mais desconfortáveis que eficazes. Outra medida é o decúbito elevado a 30° durante a noite. A explicação para o seu benefício está relacionada a redução na pressão da artéria renal, induzindo um aumento de secreção de renina, resultando em retenção de sódio e conseqüente aumento da volemia. Por fim, deve-se orientar o paciente para se levantar lentamente e evitar ficar em posição ortostática por muito tempo, evitar bebidas alcoólicas e refeições copiosas.^{7,15}

A terapia medicamentosa é iniciada sempre com a fludrocortisona (9-a-fluorohidrocortisona).¹⁵ É o agente mais efetivo no manejo da hipotensão ortostática. Atua principalmente aumentando a volemia, e também tem algum efeito na liberação de noradrenalina das terminações simpáticas, sensibilizando os receptores vasculares às aminas e aumentando o conteúdo vascular.

Usa-se em doses iniciais de 0.1mg/d, e aumenta-se a cada 4 dias 0.1mg/d até controle da pressão arterial. Dose máxima de 1mg/d. As complicações mais comuns são a hipertensão supina, o edema periférico, hipocalcemia, e insuficiência cardíaca congestiva. Outro fármaco usado é a efedrina (agente alfa-adrenérgico). Tem pouco valor como monoterapia, porém funciona muito bem em conjunto com a fluodrocortisona. A clonidina (bloqueador da atividade simpática), tem ação agonista alfa 2 periférico, agindo na vasoconstricção periférica. Outros agentes: cafeína (250mg/d), tem um efeito hipertensor e pode ser útil na prevenção da hipotensão pós-prandial. A metoclopramida foi descrita como tendo algum benefício, e até descrições de implante de marcapasso atrial, ou infusão intravenosa de noradrenalina.

Mais recentemente, o uso do midodrine vem se tornando mais constante no tratamento da hipotensão ortostática^{7,8,20}. Este potente agonista alfa-1 adrenérgico com ação periférica, após administração oral ou intravenosa, causa uma elevação na pressão arterial pela sua ação de aumentar a resistência vascular periférica. O midodrine foi superior a efedrina em pacientes com hipotensão ortostática em aumentar tanto a pressão sistólica quanto a diastólica. Esta droga é rapidamente absorvida, e se compõe de uma substância inativa que é rapidamente hidrolizada na circulação periférica em desglymidodrine, um agonista alfa-1 ativo. A concentração máxima ocorre após uma hora da administração por via oral. Tem eliminação por via renal. Em testes clínicos, o midodrine foi bem tolerado com apenas 7.9% dos pacientes referindo efeitos colaterais.

Os mais comuns efeitos descritos foram: formigamentos, arrepios (55% dos efeitos relatados); alterações gastrointestinais foram 12% dos efeitos; alterações cardiovasculares (taquicardia, palpitações, hipertensão supina, bradicardia) em 9.4% dos efeitos adversos. Alterações do sistema nervoso central (cefaléia, excitabilidade, irritabilidade) só 8.4% dos efeitos adversos descritos. A dose inicial do midodrine é de 2,5 mg de duas a três vezes ao dia, alcançando a dose máxima de 10 mg quatro vezes ao dia. A manutenção média é de 15 a 30 mg por dia.

SUMMARY

The authors report a literature review about dysautonomia in Parkinson's disease. Clinical features, pathogenesis, diagnosis tests and treatment of this association are discussed.

KEY WORDS

Orthostatic hypotension, dysautonomia, Parkinson's disease.

Referências

1. Appenzeller, O.; Goss, J.E.; Albuquerque, N.M.. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol*, 24: 50-57, 1971.
2. Berrios, G.E.; Campbell, C.; Politynska, B.E. Autonomic Failure, Depression and anxiety in Parkinson's Disease. *British Journal of Psychiatry*, 166:789-792, 1995.
3. Carmerlingo, M.; Ferraro, B.; Gazzaniga GC, et al. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: Long-term effects of levodopa treatment on de novo patients. *Acta Neurol Scand*, 81 (4): 346-348, 1990.
4. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus Statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*, 46: 1470, 1996.
5. Goetz, C.G.; Lütge, W.; Tanner, C.M. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 36: 73-75, 1986.
6. Hines, S.; Houston, M.; Robertson D. The clinical spectrum of autonomic dysfunction. *Am J Med*, 70 (5): 1091-6, 1981.
7. Jankovic, J.O.; Tolosa, E. Parkinson's disease and Movement disorders. Ed. Williams & Wilkins, 1993. 191-195.
8. Jankovic, J.; Gilden, J.L.; Hiner, B.C.; Kaufmann, H. et al. Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am. J. Med.*, 95: 38-48, 1993.
9. Korczyn, A.D. Autonomic Nervous System disturbances in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, Vol. 53, Parkinson's disease: Anatomy, pathology and therapy, 463-468, 1990.
10. Kuroiwa, Y.; Shimada, Y.; Toyokura, Y. Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spino-cerebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome. *Neurology*, 33 (4): 463-7, 1983.
11. Low, P.A. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc.*, 68: 748-752, 1993.
12. Ludin, S.M.; Steiger, U.H.; Ludin, H.P. Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 235 (1): 10-5, 1987.
13. Magalhães, M.; Wenning, G.K.; Daniel, S.E.; Quinn, N.P. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease - a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand*, 91: 98-102, 1995.
14. Martignoni, E.; Pacchetti, C.; Godi, L.; Miceli, G.; Nappi, G. Autonomic disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 45:11-19, 1995.
15. McLeod, J.G.; Tuck, R.R. Disorders of the Autonomic Nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 21: 419-430, 1987.
16. McLeod, J.G.; Tuck, R.R. Disorders of the Autonomic Nervous System: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol* 21: 519-529, 1987.
17. Meco, G.; Pratesi, L.; Bonifati, V. Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*, 238: 195-199, 1991.
18. Miceli, G.; Martignoni, E.; Cavallini, A.; Sandrini, G.; Nappi, G. Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Neurology*, 37: 386-393, 1987.
19. Piha, S.J.; Rinne, J.O.; Rinne, U.K.; Seppänen, A. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 90 (3): 221-6, 1988.
20. Piwinski, S.E.; Jankovic, J.; McElligott, M.A. A comparison of postspace-flight orthostatic intolerance to vasovagal syncope and autonomic failure and the potential use of the alpha agonist midodrine for these conditions. *J. Clin. Pharmacol*, 34: 466-471, 1994.

21. Orskov, L.; Jakobsen J; Dupont E; et al. Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease. *Neurology* , 37: 1173-1178, 1987.
22. Rajput, A.H.; Rozdilsky, B. Dysautonomia in Parkinsonism: a clinicopathological study. *Journal of Neurol .Neurosurg. and Psychiatry* , 39: 1092-1100, 1976.
23. Singer, C.; Sanchez-Ramos, J.; Weiner, W. Autonomic dysfunction in male PD patients. *Neurology* 39 (suppl 1) march 142, 1989.
24. Singer, C.; Sanchez-Ramos, J.; Weiner, W. Autonomic dysfunction in Men with Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 32: 134-140, 1992.
25. Takahashi, A. Autonomic nervous system disorders in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 31 Suppl 1 : 41-7, 1991.
26. Thomaidis, T.; Bleasdale-Barr K; Chaudhuri KR; et al. Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, and pure autonomic failure. *Neurology* , 43 :900-904, 1993
27. Turkka, J.T.; Myllylä, V.V. Sweating Dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 26: 1-7, 1987.
28. Turkka, J.T.; Juujärvi, K.K.; Myllylä, V. Correlation of Autonomic Dysfunction to CSF Concentrations of Noradrenaline and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 26: 29-34 , 1987.
29. Van Dijk JG ; Haan J; Zwinderman K; Kremer B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 56: 1090-1095, 1993.
30. Ward, C.D.; Gibb, W.R. Research Diagnostic Criteria for Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, Vol. 53: Parkinson's disease: Anatomy, Pathology, and Therapy, 245 - 249, 1990.

Endereço para Correspondência:

Rua Santa Cruz, nº 1021 aptº91-B Vila Mariana
Cep - 04121-001 - São Paulo (SP.)