

MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR E CAPACIDADE FÍSICA EM UM MODELO DE DOENÇA DE PARKINSON

Amanda Sartori Satriani Rosa; Dr^a Nathalia Bernardes; Dr^a Kátia Bilhar Scapini
(orientadora)

RESUMO:

O objetivo do estudo foi avaliar a modulação autonômica cardiovascular e a capacidade física em um modelo experimental de Doença de Parkinson. Foram utilizados ratos Wistar divididos em grupos SHAM e grupo 6-hidroxidopamina (6-OHDA) que foi submetido a injeção intraestriatal unilateral de 6-OHDA. Para mensurar a capacidade física foi realizado teste de esforço máximo em esteira antes e ao final do protocolo. Ao final do protocolo os animais foram canulados para registro direto da PA e infusão de drogas vasoativas. A partir do registro basal foram avaliadas a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a variabilidade da pressão arterial (VPAS). Para avaliar a sensibilidade barorreflexa, as respostas taquicárdicas e bradicárdicas foram mensuradas. Os resultados obtidos demonstram que a administração intraestriatal de 6-OHDA não promoveu alterações nos parâmetros hemodinâmicos, na VFC e na VPAS e na capacidade física, contudo diminuiu a sensibilidade barorreflexa, representada pelo índice de taquicardia reflexa.

INTRODUÇÃO:

Há estudos que comprovam que a DPK é causada por disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluído déficits dos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos (MUNHOZ et al., 2015; KALIA; KALIA, 2015) que estão associadas aos sintomas não motores da DPK. Alguns sintomas não motores, como a disfunção autonômica cardiovascular aparecem antes das complicações motoras, mas de maneira geral são pouco valorizados e, portanto, inadequadamente tratados. Dentre as alterações autonômicas, a desnervação simpática cardíaca e o prejuízo da resposta barorreflexa, são responsáveis pelo sintoma de disfunção autonômica cardiovascular mais prevalente na DPK, a hipotensão ortostática (MAETZLER et al., 2015), responsável pelo aumento do risco de quedas e internações nessa população (FRANÇOIS et al., 2017).



Um estudo com modelo animal de DPK, induzido por administração intraestriatal de 6-OHDA, demonstrou que ocorre também a degeneração de neurônios noradrenérgicos/adrenérgicos e colinérgicos, e redução da sensibilidade barorreflexa, evidenciando a relação entre neurodegeneração de áreas centrais específicas e disfunção autonômica (FALQUETTO et al., 2017).

De fato, a pesquisa com animais tem sido útil para a compreensão da fisiopatologia da DPK, mas pouco ainda tem sido investigado sobre a disfunção autonômica cardiovascular, a despeito da importância dessa alteração. Dessa forma, o objetivo deste estudo é avaliar a modulação autonômica cardiovascular (variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da PA e sensibilidade barorreflexa) e a capacidade física em um modelo experimental de DPK.

PALAVRAS-CHAVE:

Doença de Parkinson, sistema nervoso autônomo.

MÉTODOS:

Para este estudo foram utilizados ratos Wistar (200-220g) divididos em dois grupos e (n=10 em cada): Grupo 6-OHDA: ratos Wistar submetidos à injeção intraestriatal de 6-OHDA; Grupo SHAM: ratos Wistar submetidos à injeção intraestriatal de salina.

Para avaliar a capacidade física, todos os animais foram submetidos a um protocolo de teste de esforço máximo em esteira ergométrica no início (linha de base) e ao final do protocolo (8 semanas). O teste consistiu em colocar o animal correndo na esteira a 0,3 km/h por 3 minutos, sendo esta carga incrementada em 0,3 km/h a cada 3 minutos até que o animal atingisse a exaustão.

A Indução da DPK foi realizada por meio de injeção intraestriatal de 6-OHDA. Para tal a 6-OHDA foi administrada estereotaxicamente por microinfusão diretamente no estriado em duas coordenadas diferentes no estriado direito (CPu): (1) anteroposterior (AP): +0,5, lateral (L): -2,7, vertical (V): -4,5 mm e (2) AP: -0,5, L: -3,2, V: -5 mm, tendo o bregma como ponto de referência (PAXINOS & KEITH, 2019). Os animais foram acompanhados por oito semanas.

Após as 8 semanas todos os animais foram canulados para a avaliação hemodinâmica direta. Cateteres de polietileno foram posicionadas no interior da artéria e veia femoral



para registro de PA, frequência cardíaca (FC) e administração de drogas, respectivamente.

No dia seguinte à canulação, sinais de PA foram gravados durante um período de 30 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados, permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, para estudo dos valores de PAS, PAD e PAM e intervalo de pulso (IP). A partir do IP foram calculados os valores de FC.

Após o registro da PA e do IP, com o animal acordado, uma extensão foi conectada à cânula venosa para a infusão de drogas vasoativas. Fenilefrina foi utilizada para causar incremento da PA, e dessa forma mensurar a bradicardia reflexa. Além disso, também foi utilizado nitroprussiato de sódio para causar diminuição da PA e elicitar uma resposta taquicárdica reflexa. Os índices de bradicardia e taquicardia reflexas, representativos da sensibilidade barorreflexa, foram obtidos pela razão entre o delta de variação da FC pelo delta de variação da PAM.

A partir do registro basal do sinal da pressão arterial, a modulação autonômica cardiovascular foi inferida por meio da análise da VFC e da VPAS nos domínios do tempo e da frequência.

Quanto à análise estatística, a média aritmética e o erro padrão da média foram calculados para todas as variáveis estudadas. A normalidade dos dados foi testada utilizando teste de Shapiro Wilk. Os dados foram analisados por teste T de Student para amostras independentes. Foram considerados estatisticamente significantes valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos não foram observadas diferenças significantes entre os grupos na pressão arterial sistólica (SHAM: $130,8 \pm 5,9$; 6-OHDA: $125,4 \pm 3,9$ mmHg; $p = 0,45$), diastólica (SHAM: $96,4 \pm 4,4$; 6-OHDA: $92,9 \pm 3,5$ mmHg; $p = 0,54$), média (SHAM: $113,0 \pm 4,6$; 6-OHDA: $109,4 \pm 3,4$ mmHg; $p = 0,55$), bem como na frequência cardíaca (SHAM: $348,0 \pm 23,4$; 6-OHDA: $377,6 \pm 29,8$ bpm; $p = 0,63$). A tabela 1 apresenta os dados de variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial.



Tabela 1 – Modulação autonômica cardiovascular dos grupos Sham, 6-OHDA E 6-OHDA treinado.

	SHAM	6-OHDA	p
VFC			
SDIP (ms)	9,27 ± 0,48	7,91 ± 0,90	0,24
VARIP (ms ²)	102,3 ± 14,8	66,7 ± 14,1	0,11
RMSSD (ms)	11,12 ± 1,62	8,54 ± 1,21	0,22
VLF abs (ms ²)	17,79 ± 4,42	15,28 ± 3,91	0,97
LF abs (ms ²)	7,81 ± 2,68	5,54 ± 1,03	0,40
HF abs (ms ²)	40,36 ± 9,27	24,92 ± 6,00	0,17
LF/HF	0,23 ± 0,05	0,32 ± 0,09	0,48
VPAS			
SDPAS (mmHg)	4,63 ± 0,67	4,35 ± 0,25	0,67
VARPAS (mmHg ²)	22,23 ± 8,77	21,26 ± 2,35	0,90
LFPAS (mmHg ²)	5,20 ± 2,13	4,51 ± 0,63	0,73

abs: absoluto; HF: banda de alta frequência; LF: banda de baixa frequência; LFPAS: banda de baixa frequência da pressão arterial; RMSSD: raiz quadrada da média ao quadrado das diferenças sucessivas entre os intervalos de pulso; SDIP: desvio padrão do intervalo de pulso; SDPAS: desvio padrão da pressão arterial; VARIP: variância do intervalo de pulso; VARPAS: variância da pressão arterial; VLF: banda de muito baixa frequência; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; VPAS: variabilidade da pressão arterial sistólica.

As Figuras 1 e 2 apresentam os dados da sensibilidade barorreflexa em resposta à infusão de drogas vasoativas. Não houve diferença entre os grupos para o índice de bradicardia reflexa (IBR), já o índice de taquicardia reflexa (ITR) foi menor no grupo 6-OHDA quando comparado ao grupo sham.



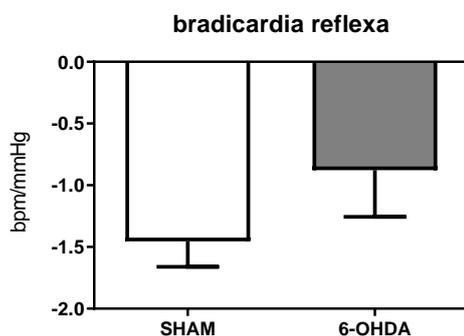


Figura 1 – Índice de bradicardia reflexa dos grupos SHAM e 6-OHDA.

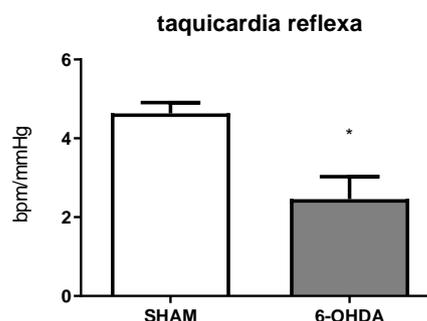


Figura 2. Índice de taquicardia reflexa dos grupos SHAM e 6-OHDA.

Quanto à capacidade física, não houve diferença entre os grupos na duração do teste de esforço máximo inicial (SHAM: $10,38 \pm 1,00$; 6-OHDA: $9,57 \pm 1,39$ min; $p = 0,66$) e final (SHAM: $12,33 \pm 0,97$; 6-OHDA: $10,50 \pm 1,54$ min. $p = 0,37$).

CONCLUSÕES:

A administração intraestriatal de 6-OHDA não promoveu alterações nos parâmetros hemodinâmicos, na variabilidade da frequência cardíaca, na variabilidade da pressão arterial, bem como na capacidade física, contudo diminuiu a sensibilidade barorreflexa, representada pelo índice de taquicardia reflexa

REFERÊNCIAS:

- FALQUETTO, B. et al. Cardiovascular dysfunction associated with neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease. *Brain research*, v. 1657, p. 156-166, 2017.
- FRANÇOIS, C. et al. Fall-related healthcare use and costs in neurogenic orthostatic hypotension with Parkinson's disease. *Journal of medical economics*, v. 20, n. 5, p. 525-532, 2017.
- KALIA, L. V.; KALIA, S. K. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, v. 28, n. 4, p. 375-381, 2015.



MAETZLER, W. et al. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna), v. 122, n. 3, p. 419-425, 2015.

MUNHOZ, R. P. et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. Arquivos de Neuro-psiquiatria, v. 73, n. 5, p. 454-462, 2015.

FOMENTO

O trabalho teve a concessão de Bolsa pelo ProCiência/ SãoJudas 2022-1.

