

SÍNDROMES HIPERCINÉTICAS

Prof. Dr. Vitor Tumas

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Hipercinesias são movimentos involuntários ou movimentos anormais que ocorrem em consequência de disfunções ou lesões que comprometem o sistema motor. Embora possam aparecer em decorrência do acometimento de diversas partes do sistema nervoso, as hipercinesias estão mais associadas ao acometimento dos gânglios da base.

Podemos caracterizar clinicamente diversos tipos de movimentos anormais, entre eles:

- Coréia
- Balismo
- Dystonia
- Tremor
- Mioclonia
- Tique

Um aspecto fundamental na avaliação clínica desses pacientes é a identificação correta do tipo de movimento involuntário presente em cada caso

CORÉIA

Coréia é um termo derivado do grego ("chorea") que significa dança. Os movimentos corêicos são caracterizados por serem movimentos irregulares, que fluem constantemente numa sequência de ativação muscular desordenada e imprevisível. Essas características peculiares criam o aspecto de semelhança a uma dança de movimentos corporais variados.

A coréia pode acometer qualquer região corporal, mas é geralmente mais evidente na face e nos membros. A maioria dos

casos clínicos se apresenta na forma de uma coréia generalizada, ou mais raramente como uma coréia hemicorporal, ou então localizada na face. Balismo é um tipo de movimento involuntário com características semelhantes à coréia. Porém, os aspectos que o diferenciam são o fato dos movimentos serem de grande amplitude, por ocorrerem principalmente sobre as articulações proximais dos membros, e por serem movimentos bruscos e rápidos. O balismo geralmente acomete um dos lados do corpo, e é assim denominado de hemibalismo. A coréia foi associada a lesões do caudado, putamen, tálamo e da região no núcleo subtalâmico. O balismo foi associado principalmente a lesões na da região no núcleo subtalâmico.

As coréias não são de maneira geral um problema muito comum e frequente, e sua prevalência exata é desconhecida, enquanto o hemibalismo é uma condição clínica ainda mais rara. Há múltiplas possíveis etiologias para a coréia. A maioria dos casos de hemibalismo tem instalação aguda e o problema em geral está associado à presença de quadros metabólicos (hiperglicemia não-cetótica, hipoglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos) ou a pequenos acidentes vasculares que acometem a região do núcleo subtalâmico.

CORÉIAS EM DOENÇAS SISTÊMICAS

Pacientes com distúrbios metabólicos sistêmicos podem apresentar quadros coreicos generalizados e mais raramente hemicorporais. Isso ocorre com maior frequência em pacientes com hiper ou hipoglicemia, e em quadros de hiper ou hiponatremia. Pacientes com hipertireoidismo e tireotoxicose e pacientes com insuficiência hepática também podem apresentar coréia.

CORÉIAS EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS OU AUTO-IMUNES

Doenças anti-imunes podem causar coréias de instalação aguda ou subaguda. Entre elas podemos destacar o Lupus Eritematoso

Sistêmico e a Síndrome do Anticorpo Anti-fosfolípide. Essas doenças podem manifestar a coréia como um sintoma isolado ou associado aos sintomas clássicos que produzem.

Até há bem pouco tempo atrás a coréia reumática ou coréia de Sydenham era uma causa muito comum de coréia no nosso meio. A coréia de Sydenham é uma das manifestações principais, ou maiores, da febre reumática. Assim, trata-se de uma doença inflamatória auto-imune desencadeada pela exposição ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A. O mecanismo inflamatório fundamental não está esclarecido, mas aparentemente é desencadeado pela reação cruzada de anticorpos anti-estreptococo a antígenos no sistema nervoso central, especialmente os localizados no estriado. A coréia de Sydenham aparece em cerca de 25% dos pacientes com febre reumática e acomete 2 vezes mais o sexo feminino que o masculino.

Os sintomas se manifestam especialmente em crianças entre os 5 e 15 anos de idade, com o aparecimento agudo ou subagudo de movimentos coreicos generalizados, às vezes assimétricos, com maior envolvimento dos membros de um dos lados do corpo. Os pacientes também desenvolvem hipotonia, incoordenação, disartria, uma certa fraqueza muscular e impersistência motora. Surgem também alterações comportamentais leves como ansiedade, agitação, agressividade, irritação, perda de atenção e hiperatividade, além de às vezes aparecerem comportamentos obsessivo-compulsivos. Nas fases iniciais os movimentos involuntários podem ser interpretados como uma agitação, um nervosismo ou mesmo como uma incoordenação motora. Os sintomas causam comprometimento funcional significativo e o principal impacto ocorre na realização das atividades escolares, com o aparecimento de dificuldades na escrita e no aprendizado. Os movimentos coreicos aumentam gradualmente até atingirem um platô na 4ª a 6ª semana de evolução. A partir daí o quadro clínico pode persistir por várias semanas até uma nova fase em que ocorre a redução gradual e

espontânea dos movimentos. Em cerca de 2/3 dos pacientes a coréia remite em até 6 meses do início dos sintomas, mas em 1/3 os sintomas podem persistir por longos períodos. Mesmo após a remissão do surto inicial alguns pacientes podem apresentar recorrências do quadro. Estas recorrências podem ocorrer devido a uma re-exposição ao estreptococo, mas outras vezes podem acontecer sem uma causa aparente.

A coréia pode se manifestar simultaneamente aos outros sintomas da febre reumática, ou isoladamente e o diagnóstico é essencialmente clínico e muitas vezes de exclusão. Ajuda aplicar os critérios definidos por Jones e revisados pela American Heart Association em 1992 para o diagnóstico de febre reumática

CRITÉRIOS DE JONES

Critérios maiores

- Poliartrite
- Cardite
- eritema marginatum
- nódulos subcutâneos
- coréia

Critérios menores

- Febre
- Artralgia

Sinais de infecção estreptocócica recente

- provas inespecíficas de atividade inflamatória (VHS, proteína C reativa)
- prolongamento P-R no ECG.
- títulos de anti-estreptolisina O elevados
- cultura positiva de orofaringe para o estreptococo beta-hemolítico

Para o diagnóstico da Febre Reumática é necessária a presença de 1 critério maior e 2 critérios menores, além de evidências de que houve uma infecção estreptocócica recente.

Em cerca de 20% dos casos de febre reumática a única manifestação clínica da doença é a coréia. Porém, em muitos casos o acometimento cardíaco é subclínico. Por isso, é sempre importante realizar um ecocardiograma para detectar lesões valvulares mínimas. Isso também ajuda no diagnóstico etiológico da coréia. Cerca de 80% dos pacientes com coréia de Sydenham têm lesões cardíacas sugestivas de febre reumática (estenose ou insuficiência mitral, mais raramente das alterações da válvula aórtica ou da tricúspide).

Os exames de neuroimagem não revelam anormalidades que possam ser úteis no diagnóstico

O tratamento consiste na erradicação do estreptococo da orofaringe e a prevenção da reinfecção com tratamento profilático contínuo com antibióticos (penicilina benzatina, sulfadiazina ou eritromicina) até pelo menos os 18 anos de idade, ou para alguns durante toda a vida. A coréia pode ser tratada com drogas antidopamérgicas (haloperidol, pimozide, risperidona, etc) ou antiepiléticos (carbamazepina, ácido valpróico) se causar problemas funcionais. Os sintomas psicológicos quando evidentes devem ser tratados com a intervenção adequada. Embora seja muito controverso, alguns autores sugerem o tratamento imunomodulador com doses altas de corticosteroides ou infusão de imunoglobulina humana na fase aguda de aparecimento da coréia.

CORÉIAS INDUZIDAS POR DROGAS

Não é muito comum observarmos coréia induzida por medicamentos, exceto na situação especial das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson. Entretanto, em mulheres o uso de estrógenos (anticoncepcionais) ou a gravidez (coréia gravídica) podem causar coréia. Não se sabe exatamente o mecanismo que causa esses problemas, mas acredita-se que mulheres susceptíveis poderiam apresentar os movimentos coreicos

pela ação excessiva dos estrógenos sobre os gânglios da base. As condições são reversíveis e os movimentos anormais desaparecem após a interrupção do anticoncepcional e com a resolução da gravidez.

A discinesia tardia é uma condição induzida pelo uso crônico de drogas com ação antidopaminérgica, como os neurolépticos. O quadro é mais frequente quanto mais potente for a capacidade da droga de bloquear o receptor de dopamina, especialmente do tipo D2. Essa condição era muito comum em pacientes psiquiátricos em uso crônico de neurolépticos típicos. Atualmente a frequência desse problema é muito menor com o advento do uso dos neurolépticos atípicos (quetiapina, clozapina) e de outros com baixa potência de bloqueio do receptor D2 (olanzapina, risperidona, etc). Os pacientes desenvolvem movimentos do tipo coreico que acometem predominantemente a face, a boca e a língua, mas que podem ser generalizados. Outros pacientes desenvolvem movimentos distônicos predominantemente axiais com movimentos de extensão do tronco e do pescoço. Os movimentos podem aparecer logo no início do tratamento ou ao longo dele. Os mecanismos desse problema não são bem conhecidos mas acredita-se que o bloqueio crônico dos receptores leve ao desenvolvimento de uma hipersensibilidade à dopamina, que leva ao aparecimento dos movimentos anormais. Quanto mais rápida e precocemente for retirada a droga causadora, maior a chance de reversão dos sintomas. Em alguns pacientes os movimentos desaparecem meses ou anos depois da retirada da terapia com antipsicóticos. Porém em outros, a condição pode não ser reversível. Algumas drogas que não são usadas para tratamento psiquiátrico e que têm ação antidopaminérgica também podem causar o problema, especialmente se utilizadas de maneira crônica e contínua (por exemplo: bromoprida, metoclopramida). O tratamento consiste em retirar a medicação em uso imediatamente. Quanto maior a duração do problema, menor será a chance de remissão dos sintomas. Nos

casos de pacientes psiquiátricos que precisam continuar usando drogas neurolépticas está indicada a troca do tratamento para os neurolépticos atípicos como a clozapina e a quetiapina. Drogas depletoras de dopamina como a tetrabenazina podem amenizar o problema.

CORÉIAS HEREDITÁRIAS

Várias doenças hereditárias podem causar coréia. Entre elas, a mais importante é a coréia de Huntington.

A doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é uma patologia hereditária progressiva, caracterizada pelo aparecimento de distúrbios motores (especialmente coréia, mas também bradicinesia, perda do equilíbrio, distúrbio da marcha, alterações da motricidade ocular, etc.), perda cognitiva e distúrbios psiquiátricos. Os sintomas se iniciam na maioria dos casos entre os 30 aos 50 anos de idade, mas podem aparecer muito precocemente ou em idades mais avançadas. Nos casos de início precoce o quadro clínico e a evolução são mais graves. Os pacientes apresentam um quadro motor em que predomina uma síndrome parkinsoniana rígido-acinético ao invés da coréia ("variante de Westphal"). Nos idosos, a doença tende a ser mais leve, muitas vezes produzindo apenas uma coréia leve a moderada.

A doença afeta igualmente ambos os sexos e ocorre em quase todo o mundo. A prevalência global da DH é estimada em 4-10 casos/ 100.000 habitantes, mas em algumas regiões com taxas elevadas de endogamia a prevalência pode ser muito maior, como ocorre na região do lago Maracaibo na Venezuela (50 casos/ 100.000 habitantes).

Nas fases iniciais da doença há discretas alterações cognitivas e comportamentais, os movimentos corêicos são discretos e observados nas extremidades, boca e língua, e o paciente parece um pouco desajeitado. As alterações dos movimentos oculares

voluntários são precoces e muito sugestivas: os movimentos sacádicos ficam lentificados e os movimentos de acompanhamento ficam imprecisos. Nas fases finais avançadas o paciente não consegue fixar um objeto em movimento sem deslocar a cabeça junto com o olhar.

A evolução do quadro ocorre com piora progressiva dos movimentos involuntários, o aparecimento de alterações da marcha e do equilíbrio, lentidão dos movimentos pela bradicinesia, aparecem disartria e disfagia. A perda das habilidades cognitivas evoluiu progressivamente e leva à demência. Os problemas psiquiátricos costumam ser importantes com a presença sintomas psicóticos (alucinações e delírios), depressão grave e aumento do risco de suicídio, além de alterações comportamentais como agitação, nervosismo e agressividade. Após alguns anos do início da doença o paciente é incapaz de continuar trabalhando ou de exercer suas atividades habituais. Mais tarde, torna-se totalmente dependente para suas atividades básicas da vida diária, como para cuidar da própria higiene e da alimentação. Após cerca 15 a 20 anos de evolução, o paciente encontra-se em um estado praticamente vegetativo.

A DH é uma doença de herança autossômica dominante com penetrância completa (100%). Ou seja, todo portador da mutação manifestará a doença se viver suficientemente para isso. Cada filho de pais portadores do gene anormal tem 50% de chance de herdar a doença. A mutação causadora da doença está localizada no gene da huntingtina (ou gene IT15) localizado no cromossomo 4, e consiste na expansão de uma seqüência repetitiva de uma trinca de nucleotídeos CAG (citosina-adenina-guanina). Essa trinca ocorre em indivíduos normais em uma seqüência de 9 a 29 repetições. Os pacientes com DH apresentam mais de 35 repetições da trinca CAG. Essa mutação foi identificada em 1993 após esforços de um projeto colaborativo que envolveu inúmeros pesquisadores.

A idade de início dos sintomas tem associação com o tamanho da expansão da sequência CAG, quanto maior o número de repetições mais precoce é a idade de início dos sintomas. Acredita-se que o número de repetições seria o fator responsável por influenciar em 60 a 70% a idade de início dos sintomas. O restante seria determinado por outros fatores genéticos e ambientais. Expansões da sequência da trinca CAG maiores que 80 estão geralmente associadas ao início dos sintomas na infância ou na adolescência. Enquanto que expansões em torno de 36 a 43 repetições são observadas em pacientes com sintomas iniciais de início bem tardio, após os 60 anos de idade.

Na DH observa-se o "fenômeno de antecipação", isto é, os descendentes tendem a desenvolver a doença mais precocemente que seus pais. Isso ocorre mais com maior frequência quando o transmissor da mutação é o pai. O motivo é a instabilidade da transmissão da sequência CAG durante a concepção, que pode resultar na ampliação no número de repetições. Pacientes homocigotos para a mutação têm um quadro clínico semelhante ao dos heterocigotos. Não é muito comum a ocorrência de novas mutações, na grande maioria das vezes a doença é transmitida pelos pais.

O diagnóstico é suscitado na presença de um quadro clínico sugestivo, e é apoiado pela história familiar de doença neuropsiquiátrica progressiva. Os exames de neuroimagem pouco ajudam no diagnóstico. A Ressonância Nuclear Magnética de crânio mostra anormalidades inespecíficas como atrofia do putamen e do caudado, e atrofia cortical acometendo principalmente o córtex frontal e o temporal. O diagnóstico definitivo depende de teste genético para determinação do número de repetições CAG no gene da huntingtina. O teste é feito após a coleta de uma simples amostra de sangue. Indivíduos com mais de 35 repetições são classificados como positivos para a pesquisa da mutação. Alguns pesquisadores

consideram que entre 36 a 39 repetições a herança da doença não tem penetrância completa, e assim o indivíduo poderia viver sem nunca manifestar os sintomas. Outros acreditam que nessa faixa a penetrância seria dependente da idade, e se o indivíduo alcançasse uma idade manifestaria a doença.

Com o advento do teste genético surgiu a possibilidade de realizá-lo em indivíduos em risco para desenvolver a doença, ou seja, em pessoas que tenham um parente com diagnóstico confirmado e que sejam assintomáticos. Esse teste preditivo só deve ser realizado em centros capacitados a fazer de maneira correta e adequada o aconselhamento genético. Isso porque esse procedimento envolve inúmeras questões ético-legais, principalmente pelo fato de não existir ainda um tratamento eficaz que controle ou previna o desenvolvimento dos sintomas.

Até o momento não surgiu tratamento eficiente que modifique ou interrompa o processo neurodegenerativo. Entretanto, várias drogas vêm sendo testadas com esse objetivo. Recentemente, novas técnicas que têm como estratégia inativar o gene anormal estão sendo testadas e parecem ser promissoras.

O tratamento disponível atualmente é sintomático, e consiste no uso de drogas que controlem os sintomas da doença. O tratamento sintomático pode evitar complicações e melhorar a qualidade de vida do paciente e dos seus familiares. Para o controle da coreia são utilizadas drogas com ação anti-dopaminérgica, como os neurolépticos (haloperidol, olanzapina, risperidona, etc) ou drogas depletoras de dopamina como a tetrabenazina. Os sintomas psiquiátricos são tratados com drogas específicas. Não há tratamento eficaz para os problemas cognitivos. Costuma ser importante o suporte ao paciente e seus familiares com uma equipe multidisciplinar composta por fisioterapeutas, psicólogos, fonoaudiólogos, etc

AS DISTONIAS

As distonias são movimentos involuntários caracterizados por contrações musculares persistentes ou prolongadas, que resultam em movimentos repetitivos ou estereotipados que muitas vezes causam torção do segmento corporal ou posturas anormais. A principal característica que difere os movimentos coreicos dos distônicos é que os últimos são repetitivos, e portanto a sequência de ativação muscular no movimento anormal é previsível.

Caracterizar as distonias segundo a sua distribuição corporal é o primeiro passo no exame clínico do paciente acometido pelo problema. A distonia pode acometer qualquer região corporal como os membros, o tronco, a face e o pescoço. Ela pode ser focal quando acomete isoladamente uma região corporal, pode ser segmentar quando acomete duas regiões corporais contíguas, ou pode ser hemicorporal, generalizada ou multifocal.

Existem vários tipos de distonia focal. O blefaroespasma é a distonia focal das pálpebras e é caracterizada por contrações involuntárias palpebrais que causam aumento da frequência e da duração do piscamento. Na distonia cervical, ou torcicolo espasmódico, os espasmos dos músculos cervicais podem produzir movimentos de rotação, lateralização, flexão ou extensão, ou uma combinação desses movimentos, mas sempre produzindo um padrão mais ou menos constante dos movimentos em cada paciente. Na distonia oromandibular ocorrem movimentos bucais, mandibulares e linguais que podem manter a boca forçadamente aberta ou fechada. Na disfonia espasmódica, os movimentos involuntários que acometem os músculos da laringe, causam a abertura ou o fechamento involuntário das pregas vocais, provocando respectivamente uma voz soprosa ou estrangulada além da sensação de dispnéia. Entre as distonias focais que podem acometer os membros, a mais comum é a câibra do escrivão. Trata-se de um tipo de distonia em que os movimentos involuntários distônicos se manifestam apenas durante a

execução da escrita sem acometer qualquer outra atividade manual. Esse tipo de distonia tarefa-específica costuma afetar a atividade motora do membro durante a execução de atividades elaboradas específicas como a escrita ou a performance de instrumentos musicais (cãibra do músico).

Nas distonias segmentares 2 regiões corporais adjacentes estão acometidas, por exemplo alguns pacientes podem apresentar simultaneamente blefaroespasma e distonia oromandibular, denominada síndrome de Meige.

Outro aspecto importante da história clínica é a idade de início dos movimentos distônicos. Existe uma nítida relação entre a idade de início da distonia e a sua distribuição corporal. Embora quase sempre a distonia apareça inicialmente localizada em uma região corporal, quanto mais cedo for a idade de início, maior a chance dela se tornar generalizada. Pacientes acometidos na infância quase sempre evoluem para distonia generalizada. Pacientes acometidos na idade adulta (> 28 anos) quase sempre apresentam distonias focais ou segmentares e quase nunca evoluem para um quadro generalizado.

Depois da caracterização clínica, o próximo passo é tentar estabelecer o diagnóstico etiológico da distonia. Podemos dividir as distonias em 2 grandes grupos etiológicos, as distonias primárias e secundárias

Em algumas distonias podemos identificar claramente uma lesão estrutural nos gânglios da base causando o problema. As lesões podem ser estáticas como após um acidente vascular cerebral ou um traumatismo craniano. Outras vezes elas são progressivas como em várias doenças hereditárias e metabólicas. Entre nós, a principal causa de distonia generalizada secundária é a Paralisia Cerebral

Atetóide em que os movimentos distônicos surgem já nos primeiros anos de vida. Aliás, a grande maioria das distonias que aparecem nessa faixa etária é sintomática. Os casos de hemidistonia também quase sempre são de etiologia secundária, independentemente da idade de aparecimento dos sintomas. Todas as hemidistonias devem ser investigadas por exames de imagem do encéfalo, já que na grande maioria das vezes são secundárias a lesões de diferentes tipos acometendo contralateralmente os gânglios da base. Uma outra causa importante de distonia secundária é a distonia tardia, que é uma forma de apresentação clínica especial da discinesia tardia. Drogas anti-dopaminérgicas (bloqueadoras de receptores dopaminérgicos) podem causar distonias agudas logo após as primeiras tomadas do medicamento, ou então produzir uma distonia tardia que surge após o uso prolongado do medicamento. Nesse último caso a fisiopatologia do problema é a mesma que da discinesia tardia. Entre as drogas que podem produzir esse problema estão o haloperidol, a clorpromazina, a flufenazina, a metoclopramida, a prometazina, a tioridazina, a trifluoperazina, etc.

Um número muito expressivo de pacientes com distonia pode ser classificado como portador de uma distonia primária. Isto é, são pacientes que apresentam a distonia como sintoma neurológico isolado, não há outros sinais neurológicos associados, não há sinais de lesão ou processo degenerativo e não se consegue estabelecer um diagnóstico etiológico preciso para o problema. A maioria dos casos de distonia primária ou idiopática parece ter origem hereditária e o problema funcional fundamental ocorre a nível molecular.

Uma das primeiras formas de distonia reconhecida como hereditária se manifesta logo na infância, geralmente acomete primeiro um dos membros inferiores e mais tarde se torna generalizada. Ela foi denominada há muito tempo atrás como "dystonia musculorum deformans" pela gravidade do seu acometimento. A forma clássica muitas vezes está associada a uma

mutação em um gene chamado DYT1 (9q34). Em nosso meio, os pacientes com essa forma hereditária de distonia são raros, porém, eles são muito frequentes em comunidades descendentes de judeus Ashkenazi na Europa e nos Estados Unidos. Os casos de distonia generalizada familiar costumam se iniciar na infância ou na adolescência, quase sempre antes dos 28 anos. Hoje conhecemos várias famílias descritas com distonia, e elas apresentam uma variedade imensa de expressão clínica, desde doenças generalizadas semelhantes em parte ao tipo DYT1 até distonias familiares focais. Parece assim que a origem genética da distonia é múltipla e não relacionada a um único gene específico.

Recentemente foi descrito no Brasil a distonia DYT16 que tem herança autossômica recessiva e é causada por uma mutação no gene PRKRA de resposta ao estresse. Os pacientes têm início precoce dos sintomas, com distonia generalizada progressiva com acometimento axial, oromandibular, laríngeo e em alguns casos um quadro de parkinsonismo não-responsivo à levodopa.

Em todo caso de distonia que se inicia antes dos 30 anos de idade é importante que se faça um teste terapêutico com a levodopa. Isso porque há um tipo especial de distonia hereditária generalizada com herança autossômica dominante causada por mutações no gene da enzima GTP-ciclohidrolase localizado no cromossomo 14, que apresenta uma resposta terapêutica excepcional a baixas doses de levodopa: chama-se distonia-dopa-responsiva. O tratamento com baixas doses de levodopa praticamente promove a remissão dos sintomas. O teste terapêutico por pelo menos 4 semanas é indicado porque o diagnóstico genético é muito complexo e dispendioso.

tratamento

Nos casos de distonia secundária é necessário identificar a etiologia do problema e tratá-lo convenientemente. Nos casos de distonia primária e mesmo em muitos casos secundários o objetivo

do tratamento é controlar os movimentos involuntários que costumam causar grave comprometimento funcional.

O controle dos movimentos distônicos com drogas de ação sistêmica não é muito eficiente. Existem várias drogas que podem ser utilizadas, as mais eficientes são os anticolinérgicos (trihexifenidil, biperideno) que precisam ser administrados em doses elevadas para produzir algum efeito mais evidente. A limitação principal dessa terapia são os frequentes efeitos colaterais (boca seca, tontura, embaçamento visual, constipação, aumento da pressão intra-ocular) que impedem que uma dose eficaz seja alcançada, mesmo quando se introduz a droga de forma lenta e progressiva. Outras drogas utilizadas com algum efeito são os benzodiazepínicos e o baclofeno, muitas vezes associados a um anticolinérgico.

Os casos de distonia focal podem ser tratados com a aplicação de toxina botulínica nos músculos hiperativos. Esse tipo de tratamento representa um avanço significativo no tratamento sintomático das distonias. A toxina botulínica é produzida pelo *Clostridium botulinum* e causa o botulismo em humanos após a ingestão de alimentos contaminados. A paralisia muscular do botulismo resulta do bloqueio da liberação de acetilcolina pelos terminais pré-sinápticos na placa motora. Quando a toxina purificada é injetada diretamente no músculo ela produz uma quimiodesnervação local.

Dessa forma, é possível reduzir as contrações anormais e atenuar os sintomas do paciente. O efeito desse tratamento é transitório e novas aplicações devem ser repetidas em média a cada 3-4 meses. O risco de efeitos sistêmicos impede que a toxina seja utilizada em doses muito elevadas, que seriam necessárias para tratar casos de distonia generalizada. Existem 7 sorotipos de toxina botulínica (A,B,C,D,E,F,G) e no nosso meio está disponível apenas a toxina botulínica do tipo A (BOTOX®, DYSPORT®, PROSIGNE®,) que é a mais utilizada em todo mundo. Trata-se de uma terapêutica

eficiente e segura se aplicada por profissional qualificado. Seu ponto negativo é o alto custo. A toxina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com doenças neuromusculares generalizadas já que pode causar aumento na fraqueza muscular e está contra-indicada na gravidez e lactação. Também não deve ser aplicada associada a medicamentos que também bloqueiam a placa motora como os aminoglicosídeos.

Em casos graves ou nos quais a terapia convencional falhou pode-se tentar o tratamento cirúrgico. A terapia cirúrgica consiste em métodos de intervenção periférica com miotomias e desnervação focal dos músculos acometidos, ou então em intervenções estereotáxicas no sistema nervoso central. Essas últimas têm por objetivo inativar determinados núcleos do sistema nervoso central e assim obter uma melhora da distonia. Essa inativação pode se dar por meio de uma lesão ou pela colocação de um eletrodo que através de uma estimulação elétrica iniba funcionalmente os neurônios da estrutura-alvo. Os resultados são satisfatórios quando esse tipo de tratamento é indicado e realizado de maneira correta. Os alvos mais comuns são o tálamo e o globo pálido interno.

Na estimulação cerebral profunda um eletrodo é posicionado estereotaxicamente no núcleo-alvo e fica conectado a um gerador de pulsos elétricos implantado sob a pele do tórax. Esse gerador produz uma estimulação elétrica contínua de alta frequência que por um mecanismo não esclarecido inativa os neurônios ao redor do eletrodo, simulando assim uma lesão.

3. TREMORES

Os tremores são os movimentos anormais mais comuns e mais facilmente reconhecidos pela população. São movimentos rítmicos e repetitivos que habitualmente são prontamente reconhecidos quando afetam as mãos, mas podem acometer qualquer região corporal.

Para fazermos o diagnóstico correto da causa do tremor, o primeiro passo é caracterizá-lo clinicamente. Através do exame clínico podemos classificar o tremor em:

- 1) tremor de repouso,
- 2) tremor durante a manutenção de uma postura (tremor postural),
- 3) tremor de intenção.

Observamos a presença do tremor de repouso enquanto o paciente está sentado relaxado e com os braços apoiados sobre as coxas e mantendo-se relaxado. É possível sensibilizar essa avaliação distraindo o paciente com alguma tarefa mental, por exemplo, pedindo a ele que de olhos fechados diga os dias da semana de trás-para-frente ou que faça contas, etc. O tremor postural aparece quando o paciente mantém os braços esticados à frente e mantém essa postura. O tremor de intenção é observado em provas que servem para analisar a função cerebelar como a prova índice-nariz e índice-índice. Nessas provas observamos o tremor no momento em que o dedo do paciente vai se aproximando do alvo, que pode ser o seu nariz ou o dedo do examinador. O tremor de intenção se caracteriza por um aumento na amplitude do tremor quando o dedo se aproxima do alvo.

O tremor de repouso

O tremor de repouso é o típico tremor parkinsoniano indica o possível diagnóstico de doença de Parkinson ou de uma síndrome parkinsoniana de outra causa. Somente em casos muito iniciais de parkinsonismo o paciente pode apresentar o tremor de repouso isoladamente, sem os outros sinais parkinsonianos.

O paciente com doença de Parkinson pode ou não apresentar além do típico tremor de repouso, um tremor postural associado.

Esse tremor postural não serve para fazermos o diagnóstico da síndrome parkinsoniana.

O tremor de repouso em geral não causa incapacidade funcional, já que ele desaparece durante a ação motora e portanto, não poderia causar qualquer tipo de problema. Isso é facilmente observado durante o exame clínico, quando pedimos ao paciente que estique os braços que estavam em repouso sobre as pernas. Nesse momento, o tremor de repouso desaparece. Portanto, não estando presente na ação, ele não pode interferir funcionalmente.

O tremor parkinsoniano na maioria das vezes melhora com as drogas antiparkinsonianas dopaminérgicas como a levodopa, ou então com as drogas anticolinérgicas como o biperideno e o trihexifenidil.

o tremor postural

Todos nós temos um tremor fisiológico que é imperceptível. Entretanto, em certas condições, alguns fatores podem tornar esse tremor mais amplo e aí então torná-lo visível. A estimulação adrenérgica é a principal responsável pela exacerbação do tremor fisiológico. Isso ocorre em estados de ansiedade durante o uso de substâncias ou drogas estimulantes como a cafeína e drogas β -agonistas (broncodilatadores). O hipertireoidismo também exacerba o tremor fisiológico, assim como a hipoglicemia. O tremor fisiológico é tratado com a retirada do fator precipitante e se necessário com o uso de uma droga β -bloqueadora como o propranolol.

Outras drogas provocam tremor postural por outros mecanismos como o ácido valpróico, o lítio e os antidepressivos entre outras medicações. Em todo paciente com tremor postural essas possíveis causas devem ser descartadas.

O tremor essencial

A principal causa de tremor postural é o tremor essencial. Trata-se de um problema hereditário, monossintomático, ou seja, não há outra anormalidade neurológica além do tremor. Os tremores mais frequentemente acometem a porção distal dos membros superiores, ou seja, as mãos, e podem se manifestar na juventude ou mais frequentemente em idades mais avançadas. Por esse motivo muitas vezes foi designado como "tremor senil".

O tremor essencial costuma ser postural, mas muitos pacientes apresentam um tremor de intenção associado.

O tremor essencial é bilateral mas pode ser levemente assimétrico. Ele pode acometer outras partes corporais além das mãos como as cordas vocais causando uma voz trêmula, ou o segmento cefálico causando um tremor de cabeça. O fato de alguns pacientes com doença de Parkinson apresentarem um tremor postural muito parecido com o tremor essencial levantou a questão sobre se esse último poderia predispor ao desenvolvimento da doença de Parkinson. O que até agora é ainda uma questão não resolvida. Os pacientes percebem que a amplitude do tremor essencial aumenta com os mesmos fatores que aumentam o tremor fisiológico: a ansiedade, o esforço físico, a hipoglicemia, o uso de cafeína e de drogas estimulantes. Cerca de 2/3 dos pacientes notam que a ingestão de álcool diminui o tremor transitoriamente. Entretanto, após seu efeito atenuante sobrevém um efeito rebote com acentuação dos tremores.

O tremor essencial pode causar significativo comprometimento funcional. O tremor das mãos pode comprometer a escrita, o manuseio de talheres, etc.

O tratamento do tremor essencial consiste em controlar ou reduzir a amplitude dos tremores. Isso é feito retirando-se os possíveis fatores desencadeantes. Caso isso não seja suficiente, ou seja, os tremores ainda causem problemas funcionais significativos, está indicado o controle sintomático. A droga mais eficiente em

reduzir os tremores é o propranolol na dose de 120 a 240mg/dia. Ele pode ser usado continuamente, ou então de maneira intermitente nos casos mais brandos em que o tremor se intensifica apenas em situações especiais, como por exemplo, ao falar ou assinar em público. Nessa situação a droga pode ser tomada pouco antes do paciente se expor a eventos. Se o propranolol falhar ou for contra-indicado (nos casos de asma, DPOC, diabetes, insuficiência cardíaca, bloqueios de ramo) pode-se utilizar a primidona em doses de 250-500mg. Essa droga deve ser prescrita inicialmente em doses bem baixas (25mg/dia) e aumentadas lentamente até obtermos um efeito satisfatório ou os efeitos colaterais limitarem o aumento da dose.

Em casos extremos podemos indicar o tratamento cirúrgico. A lesão, ou a implantação de eletrodos profundos, no tálamo produz a redução significativa dos tremores

Outras causas de tremor postural

Não podemos nos esquecer dos tremores causados pelo alcoolismo, principalmente do tremor da síndrome de abstinência que é predominantemente postural.

TREMOR DE INTENÇÃO

A maioria dos casos de tremor de intenção é causada por disfunção ou lesão cerebelar. Portanto, a maioria dos tremores de intenção é caracterizada como de origem secundária. Uma exceção importante é o caso de pacientes com tremor essencial que apresentam esse tipo de tremor. Nesse caso não há outros sinais de ataxia, como acontece nos casos de lesão cerebelar.

As causas mais comuns de tremor de intenção são: as ataxias espinocerebelares, a degeneração cerebelar paraneoplásica, as

sequelas de traumatismo craniano e acidentes vasculares, os tumores cerebrais e a Esclerose Múltipla.

Não há tratamento eficiente para controlar o tremor de intenção secundário à lesão cerebelar.

4. TIQUES

Tique é um distúrbio do movimento com uma definição bem diferente dos outros distúrbios discutidos até aqui. Não há uma forma típica de movimento anormal que caracterize o tique. Qualquer tipo de movimento, simples ou complexo, e até a emissão de sons pode ser classificado como um tique. O que caracteriza o tique é a presença de um movimento involuntário ou a emissão de um som ou palavra que é precedido por de uma sensação de necessidade incontrolável de executar o movimento ou de emitir o som. Além disso, o paciente sente um grande alívio dessa vontade involuntária assim que a ação específica é realizada. Em geral, o paciente é capaz de controlar e inibir temporariamente o tique às custas de uma grande tensão interna. O controle voluntário é transitório e muitas vezes é seguido por um rebote com aumento momentâneo na frequência dos tiques. Em alguns casos mais graves esse controle voluntário é apenas parcial. Por esse motivo, pacientes com quadros mais leves podem não manifestar os tiques, por exemplo, durante uma consulta médica.

Os tiques também podem variar de um tipo a outro de tempos em tempos, e algumas vezes podem ocorrer durante o sono.

Os tiques devem ser diferenciados das compulsões que geralmente são executadas com o objetivo de aliviar a ansiedade e são comumente designadas como "tique nervoso". As compulsões podem ser observadas em muitas pessoas normais como manias de roer unhas (tricotilomania), etc.; como ser manifestação de um transtorno psiquiátrico mais grave em que as compulsões são

bastante complexas e executadas em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas.

Os tipos de tiques são muito variados. Alguns deles se assemelham a um movimento mioclônico como piscar os olhos, outros podem parecer um movimento distônico como entortar o pescoço e encolher os ombros. Os tiques também não se manifestam apenas como movimentos simples, certos pacientes apresentam movimentos muitos mais complexos e elaborados como gestos faciais, comportamentos afetados, saltar, tocar, bater o pé e cheirar objetos. Além disso, a emissão de sons também é considerada como tique. Existem tiques vocais simples como fungar o nariz e limpar a garganta, ou tiques vocais mais complexos que incluem repetições de palavras ou frases fora de contexto, coprolalia (uso de palavras socialmente inaceitáveis, freqüentemente obscenas), palilalia (repetição dos próprios sons ou palavras) e ecolalia (repetição da última palavra, som ou frase ouvida). Outros tiques complexos incluem ecocinesia (imitação dos movimentos de outra pessoa).

Os tiques são considerados problemas funcionais que envolvem os gânglios da base e o sistema dopaminérgico, já que drogas antidopaminérgicas como os neurolépticos diminuem os tiques. Acredita-se que a origem da maioria dos casos seja hereditária. O tipo e a gravidade do transtorno pode variar de uma geração para outra, e pode haver penetrância incompleta.

A expressão clínica do transtorno de tique é muito variável. O quadro clínico mais comum é o de tiques simples e pouco graves que se iniciam na infância. Na maioria dos casos os tiques desaparecem espontaneamente após alguns meses, mas podem persistir pelo resto da vida.

Uma forma mais grave é chamada de síndrome de Gilles de la Tourette. As características essenciais dessa síndrome são a presença de múltiplos tiques motores associados a um ou mais tiques vocais que podem aparecer simultaneamente ou em diferentes períodos no

curso da doença. Eles se manifestam antes dos 18 anos e os tiques ocorrem muitas vezes ao dia, de forma recorrente, ao longo de um período superior a 1 ano. A síndrome de Gilles de la Tourette em especial pode causar acentuado sofrimento ou prejuízo significativo no funcionamento social, ocupacional ou de outras áreas importantes da vida do indivíduo. Esse transtorno ocorre em aproximadamente 40-50 em cada 100.000 indivíduos. Muitos pacientes também apresentam síndrome de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno obsessivo compulsivo.

A tratamento do transtorno de tiques vai depender de sua complexidade. Casos leves e transitórios os pacientes não precisam ser tratados com medicações, apenas o esclarecimento dos familiares sobre o problema em geral é suficiente. O tratamento dos casos mais graves inclui o acompanhamento psiquiátrico e o uso de diversas drogas indicadas conforme o tipo e gravidade do quadro clínico. As drogas mais utilizadas para controlar os tiques são as drogas bloqueadoras dos receptores de dopamina como o haloperidol, o pimozide, a risperidona, etc.

5. MIOCLONIAS

Mioclonia é caracterizada por um movimento abrupto e rápido que se parece com um choque. As mioclonias podem ser positivas, quando causadas por uma contração muscular ativa, ou negativas, quando causadas por uma pausa súbita numa contração muscular contínua. O exemplo típico de uma mioclonia negativa é o asterixis que é observado em pacientes com encefalopatias metabólicas, principalmente na insuficiência hepática e renal. Nesses casos, se o paciente mantém os braços e mãos esticados para frente, percebemos uma queda súbita, rápida e transitória das mãos e braços.

Algumas mioclonias são fisiológicas como o soluço e as mioclonias do início do sono. As mioclonias patológicas podem assumir inúmeras formas de apresentação clínica. Elas podem ser produzidas como consequência de lesões em diferentes níveis do sistema nervoso central e periférico. Existem mioclonias causadas por lesão de um nervo periférico como no caso do espasmo hemifacial, por exemplo.

As mioclonias podem ser espontâneas quando não há fatores desencadeantes, ou podem ser reflexas, quando aparecem em resposta a um estímulo sensorial externo como um "toque".

Em muitas condições a mioclonia é um sintoma não-específico que ocorre num contexto de outros sintomas neurológicos. Entretanto em outros pacientes a mioclonia é a manifestação clínica principal e pode ser essencial para o diagnóstico etiológico do problema.

Os casos de mioclonias mais observados na clínica são:

Epilepsias Mioclônicas: em que os pacientes apresentam vários tipos de mioclonias associadas a crises epiléticas e a alterações no eletroencefalograma.

Mioclonias secundárias a anóxia cerebral ou "síndrome de Lance-Adams": em que os pacientes desenvolvem um quadro de mioclonias graves após ressuscitação.

Mioclonia palatal: que é um tipo de mioclonia segmentar rítmica e repetitiva em que o paciente apresenta movimentos rápidos e repetitivos do palato mole que podem se estender e acometer outros músculos faciais, faringo-laríngeos e a língua. Existem duas formas conhecidas a mioclonia palatal essencial e a mioclonia palatal secundária. Essa última resulta de lesões no tronco cerebral ou no cerebelo.

Síndrome "Opsoclonus-myoclonus": que é uma síndrome neuro-oftalmológica caracterizada pela presença de movimentos oculares conjugados incessantes e arrítmicos em diferentes direções que persistem com os olhos fechados e estão frequentemente

associados a mioclonias de ação e ataxia. Anormalidades nas vias olivo-tecto-cerebelares são as possíveis responsáveis por esses sintomas. Na infância os sintomas costumam aparecer mais frequentemente entre os 18 e 20 meses de vida e as principais causas são: uma síndrome Paraneoplásica desencadeada por um neuroblastoma torácico ou abdominal, uma encefalite Viral, ou então muitos casos são classificados como idiopáticos por não se estabelecer com certeza a sua etiologia. Cerca de 50% dos casos de opsoclonus-myoclonus em crianças são paraneoplásicas. Nos adultos a maioria dos casos é idiopática.

O tratamento das mioclonias inclui o uso de várias medicações como o ácido valpróico, o clonazepan, e o piracetam em altas doses.

6. DOENÇA DE WILSON (degeneração hepato-lenticular)

A doença de Wilson é uma doença rara e hereditária em que ocorre um distúrbio no metabolismo do cobre. Os pacientes portadores da doença acumulam cobre no organismo. Inicialmente o acúmulo ocorre no fígado. Quando a capacidade de armazenamento desse órgão é excedida, o cobre então passa a ser liberado sistemicamente e começa a se depositar em outros tecidos, principalmente no cérebro, olhos e rins.

Embora a anormalidade do metabolismo do cobre exista desde o nascimento, os sintomas da doença costumam se tornar aparentes na adolescência, raramente surgem antes dos 7 anos ou após os 40 anos de idade, embora existam descrições de pacientes que tiveram seus primeiros sintomas em torno dos 50 anos de idade. O depósito de cobre no fígado causa uma inflamação crônica progressiva ou às vezes uma hepatite aguda, outras vezes leva silenciosamente ao desenvolvimento de uma cirrose hepática. O acometimento hepático é variável e pode ir de pequenas elevações das enzimas à insuficiência hepática

De maneira geral, quanto menor a idade de aparecimento dos sintomas maior o envolvimento hepático. Pacientes em que os sintomas surgem antes dos 20 anos de idade tendem a ter como apresentação inicial os sintomas hepáticos. Pacientes em que os sintomas aparecem após os 20 anos tendem a apresentar sintomas neurológicos.

Os principais sintomas neurológicos são motores, principalmente tremores da cabeça, braços e/ou pernas, distonia, bradicinesia e rigidez, dificuldades de marcha, ataxia, disartria, disfonia e disfagia. Também surgem sintomas psiquiátricos como agitação e irritabilidade, mudanças de humor, ansiedade, histeria, comportamentos bizarros e depressão e idéias suicidas. Se a doença não for tratada, ocorre uma progressiva perda das habilidades intelectuais levando a um estado de demência e psicose.

A herança é autosômica recessiva e a doença é causada por uma mutação no gene ATP7B localizado no cromossomo 13. Esse gene regula uma proteína denominada ATPase-transportadora-de-cobre.

Irmãos de um paciente com doença de Wilson têm 25% de chance de herdarem a doença. Os indivíduos heterozigotos não desenvolvem a doença, mas são portadores do traço anormal e podem transmiti-lo a seus filhos. Um teste genético simples para o diagnóstico da doença ainda não está disponível.

O defeito básico do metabolismo do cobre que produz a doença ainda não é conhecido.

O diagnóstico da doença de Wilson se baseia nos seguintes achados:

1. nível sérico reduzido de ceruloplasmina
2. excreção urinária de cobre aumentada (>100mg na urina de 24h)
3. presença do anel de Kayser-Fleischer (anéis dourados ou marron-esverdeados ao redor da córnea que

devem ser pesquisados por oftalmologista com a lâmpada de fenda e que representam depósitos corneanos de cobre)

4. nível sérico de cobre reduzido ($<80\mu\text{g/dl}$)

5. aumento nos níveis de cobre no tecido hepático ($>250\mu\text{g/g}$ de tecido obtido por biópsia hepática)

A presença de um quadro clínico suspeito, na presença de baixos níveis séricos de ceruloplasmina, do aumento da excreção urinária de cobre, e da presença do anel de Kayser-Fleischer são suficientes para o diagnóstico.

A Ressonância Magnética mostra alterações bilaterais no tálamo e gânglios da base

Familiares de pacientes portadores da doença devem ser submetidos aos testes de triagem que incluem os níveis séricos de ceruloplasmina e a excreção de cobre na urina de 24h.

O tratamento consiste em remover o excesso de cobre e prevenir o acúmulo do metal nos tecidos. Dessa forma o tratamento deve ser contínuo por toda a vida. A droga mais comumente utilizada é a D-penicilamina (Cuprimine®) que é um agente quelante que se liga ao cobre formando um composto estável que é eliminado na urina.

Outros agentes quelantes não disponíveis no nosso mercado podem ser utilizados como a trientine (Syprine®) e o tetratiomolibdato.

Outra forma de tratamento é através do uso do Acetato de Zinco que bloqueia a absorção de cobre nos intestinos e promove sua eliminação pelas fezes.

Os pacientes também devem evitar alimentos ricos em cobre como: côco, chocolate, fígado, cogumelos, nozes, frutos do mar e devem ter uma ingestão diária de cobre $<1\text{mg/dia}$. Em casos graves pode ser indicado o transplante hepático.

Embora seja uma doença rara, ela deve sempre ser lembrada, já que é uma doença devastadora controlada que pode ser pelo

tratamento. Dessa forma, a doença deve ser investigada em todos os pacientes com qualquer tipo de distúrbio do movimento que se inicie antes dos 40 anos de idade. Exceto, nos casos em que o diagnóstico do problema não traz dúvidas ao clínico.