

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS (AS HIPERCINESIAS)

Prof Vitor Tumas

As hipercinesias são movimentos involuntários anormais que surgem em decorrência a distúrbios ou lesões que afetam a rede neural motora que envolve os gânglios da base.

Dependendo da disfunção ou localização da lesão, diversos tipos distintos de movimentos anormais podem se manifestar, cada um deles com características semiológicas bem distintas. Os principais tipos de movimentos anormais observados na clínica são:

- Coreia
- Balismo
- Distonia
- Tremor
- Mioclonia
- Tique, etc.

Bhatia & Marsden. **The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man.** Brain, 1994

- Revisão de 240 casos na literatura com lesões no caudado, putâmen e globo pálido

Alteração clínica	%	Lesão mais comum
Distonia	36%	Putâmen e n. lentiforme
Coréia	8%	n. lentiforme
Parkinsonismo	6%	n. lentiforme
Distonia-parkinsonismo	3%	n. lentiforme
Mioclonia	<2%	n. lentiforme
Tremor	<2%	n. lentiforme
Distúrbio de marcha	<2%	n. lentiforme
Abulia/apatia	13%	Caudado
Desinibição	11%	Caudado
Depressão	6%	Caudado e n. lentiforme

Figura mostrando resultados do estudo que analisou s distúrbios do movimento relatados na literatura em 240 pacientes com lesões dos gânglios basais. A distonia foi o distúrbio do movimento mais frequente registrado (36%); enquanto coreia (8%) e parkinsonismo (6%) ou distonia-parkinsonismo (3%) foram raramente descritos comuns. As lesões do núcleo caudado raramente causavam distúrbios motores. As lesões do núcleo lentiforme geralmente causavam distonia (49%), principalmente quando o putâmen esta envolvido (63%).

COREIAS

Coreia é um termo derivado do grego "chorea" que significa dança. Os movimentos corêicos se caracterizam por contrações musculares que fluem sucessivamente de maneira contínua em uma sequência completamente imprevisível, irregular ou aleatória. Essas características dão aos movimentos alguma semelhança a uma dança de movimentos corporais variados. A coreia pode acometer qualquer região corporal, e é geralmente mais evidente na face e nos membros. A maioria dos casos clínicos apresenta-se como coreia generalizada, ou mais raramente como coreia hemicorporal, ou hemicoreia. Há várias patologias ou distúrbios que causam coreia.

CORÉIAS: etiologia	
• Lesões estruturais:	• Lesões vasculares, tumores, etc
• Induzida por drogas	• Neurolépticos, anticoncepcionais , etc
• Genética	• Doença de Huntington , SCA, neuroacantocitose, HDL, etc
• Infecciosas	• HIV, toxoplasmose, etc
• Auto-ímmunes	• Coréia de Sydenham, LES, coréia gravídica , paraneoplásica, etc
• Metabólicas	• Insuficiência hepática , hipertireoidismo, hipo/hiperglicemia , etc

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é a causa mais comum de coreia nos ambulatórios especializados. Trata-se de uma doença neurodegenerativa hereditária, caracterizada pelo aparecimento de distúrbios motores (especialmente coreia), perda cognitiva e alterações psiquiátricas. Os sintomas habitualmente se iniciam entre os 30 e os 50 anos de idade, mas há casos mais raros que se iniciam até antes dos 20 anos (DH juvenil) ou após os 60 anos de idade (DH tardia).

A doença afeta ambos os sexos e ocorre em todo o mundo. A prevalência média mundial gira em torno de 5-10 casos para cada 100.000 habitantes. Mas existem regiões em que a prevalência é muito alta, como é o caso da população venezuelana que vive no lago Maracaibo, em que a prevalência da doença chega a 700 casos para cada 100.000 habitantes. Em regiões como essa, uma mutação fundadora se multiplica na comunidade local por causa do isolamento e dos altos índices de endogamia.

A genética da doença de Huntington

A DH é uma doença de herança autossômica dominante com penetrância completa (100%). Isso significa que todo indivíduo portador da mutação manifestará a doença se viver o suficiente. Os filhos têm 50% de chance de herdar a doença se um dos pais for acometido. A mutação responsável foi descrita em 1993, e é uma expansão numa sequência repetitiva de trinucleotídeos CAG (citosina-adenina-guanina) que ocorre no código do gene da huntingtina, localizado no cromossomo 4. A trinca CAG codifica uma glutamina, então, a mutação expande uma sequência natural de poliglutaminas na proteína. O gene normal apresenta entre 6 a 26 repetições dessas trincas em sequência, enquanto que os pacientes apresentam mais de 35 repetições. Acima de 40 repetições a mutação tem penetrância completa, enquanto que entre 36 a 39 repetições a penetrância é menor e o início dos sintomas mais tardio.

O tamanho da expansão da sequência de CAGs tem relação com a idade de início dos sintomas. Quanto maior o número de repetições menor a idade de início dos sintomas. Expansões maiores que 55 estão geralmente associadas ao início juvenil dos sintomas. Calcula-se que o número de repetições seja responsável por cerca de 70% na variância da idade de início da doença.

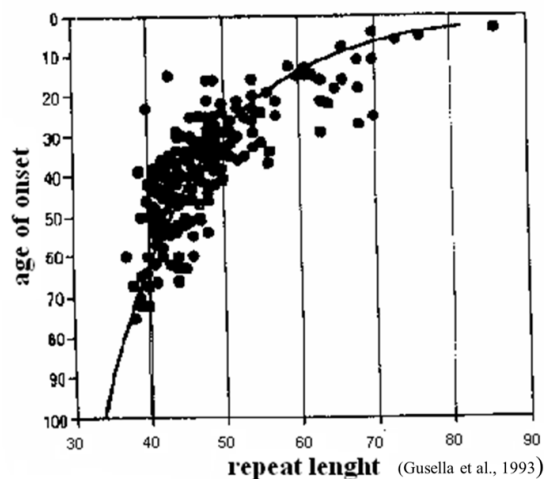


Figura mostrando que quanto maior a expansão menor a idade de início dos sintomas

Outro fato importante é que na DH ocorre o "fenômeno de antecipação", isto é, os descendentes tendem a desenvolver a doença mais precocemente que seus pais. Isso ocorre mais frequentemente quando o transmissor da doença é o pai. O motivo é a instabilidade da sequência CAG durante a concepção, que resulta numa ampliação no número de trincas CAG. Novas mutações são geralmente decorrentes de pais que possuem um número elevado de repetições CAG, geralmente entre 29 a 35, e que se expandem ao serem copiados no DNA dos filhos.

Pacientes homocigotos para a mutação têm um quadro clínico semelhante ao dos heterocigotos.

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

O quadro clínico e o diagnóstico da doença

O diagnóstico clínico da DH é feito apenas quando aparecem os sintomas motores característicos da doença, especialmente a coreia. O clínico faz o diagnóstico de DH manifesta, quando ele tem convicção que os sinais motores são característicos da doença. Entretanto, estudos longitudinais recentes já mostraram que a doença se manifesta num processo lento e gradual, em que se apresentam alterações estruturais no sistema nervoso e sintomas sutis que evoluem num período que pode durar até 10 anos antes da doença manifestar seu quadro motor típico. Essa fase prodrômica da DH é caracterizada pela presença de alterações cognitivas, e a mais evidente é a lentificação na velocidade de processamento mental. Podem ocorrer alterações da personalidade e perda da empatia com as pessoas próximas e com familiares. Ocorre um lento declínio da capacidade funcional em realizar tarefas complexas. Também podem ocorrer sintomas comportamentais como depressão, ansiedade, apatia, etc. A alteração estrutural mais precoce é o atrofiamento dos núcleos caudados.

Na fase manifesta da DH, o paciente apresenta movimentos coreicos, que são a característica clínica mais marcante da doença. Os movimentos involuntários são generalizados, embora, no início da doença, a coreia seja de amplitude reduzida, acometa mãos e pés e a face, e seja pouco perceptível para olhos não treinados. Esses movimentos podem ser interpretados como uma inquietação. Os pacientes muitas vezes não se queixam da coreia, mas ela pode atrapalhar atividades rotineiras, como a escrita e a alimentação. A coreia e a incoordenação contribuem para o comprometimento dos movimentos finos. Objetos podem cair com mais frequência das mãos, como copos e pratos, impactando no declínio funcional do paciente. Com a progressão clínica, a coreia torna-se mais proximal, pronunciada e ampla, mas em estágios moderados e avançados da doença, a coreia atinge um platô ou até se reduz, e outros sintomas motores se tornam mais proeminentes.

Além da coreia, a DH produz outros sintomas motores e não motores que podem causar impacto, como: anormalidades da motilidade ocular, bradicinesia, distonia, mioclonia, tiques, ataxia, perda dos reflexos posturais com instabilidade e quedas, anormalidades da marcha, disartria, disfagia, etc. As alterações dos movimentos oculares voluntários são precoces e muito características. O paciente tem dificuldade em manter contato visual, e precisa piscar ou virar a cabeça para iniciar o movimento ocular para um alvo no campo visual. Os movimentos

sacádicos ficam lentificados e os movimentos de acompanhamento ficam imprecisos.

Ao longo da doença ocorre perda progressiva das habilidades cognitivas que leva à demência. Os problemas psiquiátricos costumam ser graves com sintomas psicóticos (alucinações e delírios), depressão grave e aumento do risco de suicídio. Após alguns anos, o paciente é incapaz de continuar trabalhando ou de exercer suas atividades habituais. Mais tarde, torna-se totalmente dependente para realizar suas atividades básicas da vida diária como cuidar da própria higiene e da alimentação. Após cerca 15 a 20 anos de evolução, o paciente encontra-se em um estado praticamente vegetativo.

Esse quadro clínico clássico tende a ser diferente nos casos de DH juvenil ou de DH tardia. Na DH juvenil, o quadro clínico é mais grave, evolui rapidamente, e a coreia pode ser discreta ou ausente. Essa forma da DH é denominada de "variante de Westphal". A maioria dos pacientes apresentam predominantemente um quadro rígido-acinético (parkinsonismo) ou epilepsia e mioclonias. A maioria desses casos juvenis origina-se de herança paterna da doença. Na DH tardia, os pacientes têm mutações com número de repetições CAG próximas ao limite inferior de anormalidade, normalmente entre 39 a 42 repetições. A coreia sempre está presente, e a evolução parece ser mais discreta e lenta, porém os pacientes com frequência apresentam problemas de marcha e equilíbrio, e perda cognitiva.

O diagnóstico definitivo é confirmado pelo teste genético, mas a suspeita clínica é feita na presença de um quadro clínico sugestivo e a presença de história familiar de doença neuropsiquiátrica progressiva. O teste genético que determina o número de repetições CAG no gene da huntingtina é feito após a coleta de uma simples amostra de sangue. Indivíduos com mais de 35 repetições são classificados como positivos para a mutação.

Os exames de neuroimagem pouco ajudam no diagnóstico. A Ressonância Nuclear Magnética mostra anormalidades inespecíficas como atrofia do putamen e do caudado, e atrofia cortical acometendo principalmente o córtex frontal e temporal.

Coréia de Huntington

SINTOMAS MOTORES:

- **Coréia é a manifestação característica**
- OUTROS: distonia, rigidez, bradicinesia, alterações da motricidade ocular, incoordenação de movimentos, disartria, disfagia, distúrbio da marcha e equilíbrio, ataxia, sinais piramidais, mioclonias

SINTOMAS COGNITIVOS:

- **Disfunção executiva é a alteração inicial**
- Evolui com perda cognitiva progressiva até demência

SINTOMAS COMPORTAMENTAIS:

- **Depressão é um dos sintomas mais comuns**
- OUTROS: ansiedade, psicose, agressividade, TOC

A patogênese da doença

Apesar da mutação que causa a doença ter sido descrita em 1993, ainda hoje a causa específica da morte neuronal na DH ainda é desconhecida. A huntingtina é uma proteína presente em vários tecidos, incluindo o sistema nervoso. Ela localiza-se tanto no citoplasma quanto no núcleo e exerce inúmeras funções. O mecanismo exato que leva a huntingtina mutada a causar neurodegeneração não está esclarecido. Há várias hipóteses que indicam ganho e perda de função da proteína mutada. O processo neurodegenerativo inicia-se lentamente e acometendo os neurônios estriatais médio-espinhosos de projeção que constituem a via indireta nos gânglios da base. Também há perda neuronal em áreas corticais. O exame histológico revela perda celular e inclusões nucleares em alguns neurônios, compostos por depósitos de huntingtina.

O tratamento da doença

O tratamento atual da DH é sintomático e consiste no uso de drogas que controlam os sintomas dos pacientes. Além disso, é muito importante dar suporte ao paciente, familiares e cuidadores, com uma equipe multidisciplinar (fisioterapia, psicologia, fonoaudiologia). O tratamento sintomático pode evitar complicações e melhorar a qualidade de vida do paciente e dos seus familiares. A coreia pode ser controlada ou reduzida com o uso de drogas antidopaminérgicas. São muito usados os neurolépticos como haloperidol, risperidona, olanzapina, etc. A tetrabenazina, que é uma droga depletora de dopamina, é eficaz em controlar a coreia, mas não está disponível no Brasil. A amantadina pode ser uma droga útil para reduzir a coreia. Os sintomas psiquiátricos são manejados com antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos. Os sintomas cognitivos não têm tratamento eficaz.

O ideal seria desenvolver um tratamento modificador para a doença, ou seja, que interrompesse o processo degenerativo. Várias estratégias terapêuticas estão sendo testadas com esse objetivo. Entre elas, o silenciamento do gene mutado tem sido foco importante das pesquisas atuais. As técnicas mais promissoras são o uso de oligonucleotídeos *antisense* (ASO) ou mecanismos de interferência no RNA (RNAi). Essas técnicas podem suprimir o RNA mensageiro mutado antes da tradução, reduzindo a expressão da proteína anormal. No entanto, seria importante poupar o alelo normal, pois a forma selvagem da proteína tem funções importantes no desenvolvimento e na função celular. Um estudo recente em pacientes com DH (2019), mostrou que é possível fazer com segurança um tratamento com injeções mensais intratecais de um ASO pelo período de 6 meses. O estudo ainda mostrou que o tratamento reduziu os níveis de huntingtina no liquor. Todavia, esses resultados são ainda muito preliminares para concluir sobre a eficácia do tratamento em bloquear a progressão dos sintomas.

COREIA DE SYDENHAM

A coreia de Sydenham (CS), também chamada coreia reumática, é uma das manifestações maiores da Febre Reumática (FR).

A FR é uma doença inflamatória autoimune subaguda, desencadeada pela infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Crianças ou adolescentes susceptíveis, infectados pela bactéria, desenvolvem autoanticorpos que produzem cardite, poliartrite migratória, eritema marginatum, nódulos subcutâneos e eventualmente coreia. Na fase aguda, os pacientes apresentam sintomas sistêmicos como: febre, provas de atividade inflamatória positivas (VHS, proteína C reativa), elevação nos títulos de anti-estreptolisina O (ASO), e a cultura da orofaringe pode ser positiva. A cardite pode ser grave, com sinais de miocardiopatia subaguda, ou então, discreta e subclínica, com o EEG mostrando prolongamento no intervalo P-R. Embora o quadro seja tipicamente agudo, a doença pode deixar sequelas sérias, e a mais importante é o desenvolvimento de valvulopatia cardíaca.

A FR tem instalação subaguda e pode evoluir com recorrências dependendo principalmente da reexposição ao estreptococo, mas algumas vezes podem ocorrer recorrências sem a comprovação evidente de uma nova infecção. A FR aguda usualmente se manifesta na infância, entre os 5 e os 15 anos, e é rara em adultos. Esses sofrem com as sequelas cardíacas da doença. A FR é uma das principais causas de valvulopatia cardíaca em adultos, as mais frequentes são: a insuficiência mitral e a estenose mitral. A FR já foi bastante comum, mas sua incidência reduziu muito em sociedades mais desenvolvidas, mas ainda é um problema em algumas regiões do mundo e do Brasil.

A coreia é uma das manifestações maiores da FR. A sua fisiopatologia não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que os movimentos anormais sejam desencadeados pela reação cruzada de anticorpos antiestreptococo com antígenos no sistema nervoso central, especialmente no estriado. A CS aparece em cerca de 25% dos casos de FR e afeta 2 vezes mais mulheres que homens. Os movimentos corêicos se instalam de maneira subaguda em alguns dias, são abruptos, irregulares e rápidos, acometendo os membros, o tronco e a face. Nas fases iniciais os movimentos involuntários podem ser interpretados como uma agitação, um nervosismo ou uma incoordenação motora. Embora sejam normalmente generalizados, eles podem ser mais evidentes em um dos lados do corpo, fazendo com que o examinador suponha tratar-se de uma hemicoreia. Na grande maioria dos pacientes os movimentos corêicos pioram progressivamente até atingirem um platô na 4ª a 6ª semana de evolução. Nesse estágio, a coreia pode persistir por várias semanas até se iniciar uma nova fase em que ocorre a redução gradual e espontânea dos movimentos. Uma grande parte dos pacientes fica livre dos principais sintomas após cerca de 6 a 12 meses. Entretanto, cerca 1/3 deles persiste com movimentos involuntários por mais tempo, alguns persistem com os movimentos involuntários indefinidamente. A persistência da coreia pode em parte, depender da manutenção do processo inflamatório autoimune, ou então, pode resultar de uma sequela produzida pela agressão inflamatória.

Além dos movimentos corêicos os pacientes com CS costumam apresentar hipotonia muscular, incoordenação motora, disartria, certa fraqueza muscular e impersistência motora. Esse último fenômeno é a incapacidade de se manter uma postura estática por algum tempo, por exemplo, manter a língua protuída ou os braços estendidos. Também surgem alterações comportamentais leves como ansiedade, agitação, agressividade, irritação, perda de atenção e hiperatividade, além de às vezes aparecerem comportamentos obsessivo-compulsivos. Por tudo isso, a CS causa comprometimento funcional significativo e o principal impacto ocorre nas atividades escolares, com o aparecimento de dificuldades na escrita e no aprendizado.

O diagnóstico clínico da Febre Reumática é baseado em alguns critérios definidos por Jones e revisados pela *American Heart Association* em 1992.

Coréia de Sydenham: diagnóstico

Diagnóstico clínico (exclusão): critérios de Jones

• **Critérios maiores:**

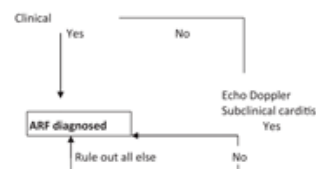
- Cardite
- Poliartrite
- Coréia
- Eritema marginatum
- Nódulos subcutâneos

• **Critérios menores:**

- Artralgia
- Febre
- Provas de atividade inflamatória positivas
- Intervalo P-R aumentado no ECG

DIAGNÓSTICO:
2 manifestações maiores ou 1 manifestação maior e 2 menores

A Chorea *Circulation (2015)*



A dosagem sérica do ASO, um antígeno do estreptococo, indicará uma provável infecção prévia se o título estiver acima de 325 unidades. A cultura de orofaringe também pode mostrar a presença da bactéria, mas eventualmente ela pode ser encontrada na flora da orofaringe de adolescentes normais.

Em cerca de 20% dos casos de FR a única manifestação clínica da doença é a coreia. Nesses casos, o diagnóstico pode ser feito sem que outras manifestações da doença estejam presentes ou haja sinais recentes de infecção. Isso porque pode haver um tempo de latência muito variável entre a exposição à bactéria e o aparecimento da coreia, e as outras manifestações da FR podem não estar claramente evidentes. Então, o diagnóstico de CS é feito na presença de um quadro clínico sugestivo e na ausência de outras causas para o problema. Ou seja, é quase um diagnóstico de exclusão. É importante investigar a presença de distúrbios

metabólicos e eletrolíticos, hipertireoidismo e algumas vezes de lesões estruturais cerebrais.

Cerca de 80% dos pacientes com CS desenvolvem lesões cardíacas, geralmente estenose ou insuficiência mitral, 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 coreia.

Os exames de neuroimagem não revelam anormalidades que possam ser úteis no diagnóstico, eles só estariam indicados em casos suspeitos de outras etiologias, especialmente nos pacientes que apresentam hemicoreia.

O tratamento da FR consiste na erradicação do estreptococo da orofaringe e na prevenção da reinfecção. A profilaxia é feita com a prescrição de penicilina benzatina logo que se suspeita do diagnóstico, depois prescreve-se injeções regulares a cada 3 semanas. O tempo de profilaxia deve ser de pelo menos 5 anos, ou até os 18 anos de idade, para aqueles que não apresentam acometimento cardíaco. Para aqueles com lesão cardíaca, a profilaxia deve ser mantida pelo resto da vida. Em casos especiais, o tratamento preventivo das reinfecções pode ser também feito com penicilina oral, sufadiazina ou eritromicina. Além disso, devemos nos lembrar da necessidade de profilaxia da endocardite em procedimentos de risco se o paciente tiver lesões valvulares.

Os movimentos corêicos devem ser tratados sempre que causarem problemas funcionais significativos. Drogas antidopaminérgicas como o haloperidol e o pimozide costumam ser eficazes. A carbamazepina e o ácido valpróico também controlam os movimentos. Os sintomas psicológicos quando evidentes devem ser tratados com a intervenção adequada.

Por tratar-se de uma doença autoimune, muitos autores indicam o tratamento imunomodulador com pulsos de corticoides, imunoglobulina humana ou plasmaferese. Entretanto, não há evidência suficiente para garantir a efetividade dessas intervenções. Pacientes que na fase aguda apresentam coreia acentuada com má resposta às drogas antidopaminérgicas, podem ser tratadas com essas terapias.

Coreia induzida por medicamentos - discinesia tardia

A discinesia tardia (DT) é um distúrbio do movimento que aparece durante o uso crônico de medicamentos com ação antidopaminérgica, especialmente de antipsicóticos. Os pacientes desenvolvem movimentos do tipo corêico 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. A DT pode se manifestar logo no início, ou mais comumente, ao longo do tratamento. A DT também podem se manifestar quando a dose da medicação causadora é reduzida.

A fisiopatologia desse fenômeno não é bem conhecida, a principal hipótese sugere que o bloqueio crônico de receptores dopaminérgicos, especialmente dos

receptores do tipo D2, desencadearia hipersensibilidade desses receptores localizados nos gânglios da base. Isso levaria ao aparecimento dos movimentos. Entretanto, muitos argumentam que outros sistemas de neurotransmissão participam do fenômeno e que mecanismos de estresse oxidativo e de indução de plasticidade neuronal participariam da patogênese da DT.

Embora os neurolépticos sejam as drogas mais associadas ao problema, outras medicações como anticolinérgicos, antidepressivos (trazodona, clomipramina, amitriptilina, fluoxetina, sertralina), antieméticos (bromoprida, metoclopramida), anti-histamínicos (hidroxizina) podem eventualmente desencadear o problema. Os neurolépticos típicos e com maior capacidade de bloqueio dos receptores do tipo D2 são as drogas mais implicadas com a DT. Neurolépticos com menor ação nos receptores D2, como olanzapina e a risperidona, têm menor potencial para produzir o problema, assim como os neurolépticos atípicos: quetiapina e clozapina.

A DT parece ocorrer em 15% a 30% dos pacientes em uso crônico de neurolépticos. Há uma predisposição genética para desenvolvimento do problema e outros fatores de risco são: ser do sexo feminino e ter idade avançada.

Quando os primeiros sintomas da DT se manifestam, a pronta suspensão do medicamento suspeito pode levar ao desaparecimento do problema. Quanto mais demorada for a retirada, maior o risco dos movimentos anormais demorarem mais para desaparecer, ou então, permanecerem definitivamente. Nos casos de pacientes psicóticos que precisam continuar a tomar os medicamentos, está indicada a troca para os neurolépticos atípicos como a clozapina e a quetiapina.

Não existe um tratamento comprovadamente eficaz para os movimentos involuntários da DT. As drogas mais utilizadas são a clozapina e tetrabenazina (depletor de dopamina não comercializado no Brasil). Outras drogas utilizadas com frequência são o clonazepam, propranolol, amantadina, e antioxidantes como a vitamina E. Nenhum deles, com efeito evidente sobre o problema. Nos casos de DT com predomínio de movimentos distônicos, a aplicação de toxina botulínica pode ser muito útil em controlar alguns movimentos involuntários, assim como a prescrição de tetrabenazina.

Coreia grávida e coreia induzida por anticoncepcionais

Algumas mulheres podem desenvolver coreia durante o uso de estrógenos (anticoncepcionais) ou durante a gravidez (coreia grávida). Aparentemente, a propensão individual para esses problemas parece estar associada a ter o antecedente de ter tido na infância CS ou FR. Acredita-se que os hormônios femininos sejam capazes de revelar anormalidades subclínicas dos gânglios basais. A resolução da gravidez e a interrupção do uso dos anovulatórios promovem o desaparecimento da coreia. Pode ser que essas pacientes tenham alguma lesão subclínica nos gânglios basais e que as alterações hormonais desencadeiem algum processo local disfuncional que se manifesta na forma dos movimentos involuntários.

Hemibalismo

Quando os movimentos do tipo corêico acometem os músculos proximais dos membros, e produzem movimentos bruscos, rápidos e amplos, eles recebem uma designação específica: balismo. O balismo geralmente afeta um lado do corpo, e é então chamado de hemibalismo. Os casos de hemibalismo são raros. Em geral, a maioria dos casos têm uma instalação abrupta, e a causa geralmente é um acidente vascular cerebral isquêmico nas proximidades do núcleo subtalâmico.

DISTONIAS

Distonia é um tipo de movimento involuntário, caracterizado pela ocorrência de contrações musculares excessivas, sustentadas e simultâneas de músculos antagonistas, que provocam movimentos de padrão repetitivo ou estereotipado. Esses aspectos claramente diferenciam a distonia da coreia. Os movimentos distônicos geralmente são lentos, mas eventualmente podem ser rápidos e bruscos, e costumam provocar "torção" dos segmentos corporais e algumas vezes posturas anormais, enquanto que outras vezes podem imitar um tremor.

Em ambulatórios especializados, as distonias são o 3º transtorno do movimento mais comum, logo depois dos tremores e do parkinsonismo. A prevalência exata das distonias não é bem conhecida, e é provavelmente subestimada, mas acredita-se que seja em torno de 15-30 casos para cada 100 mil habitantes.

A classificação clínica das distonias é fundamental para a abordagem clínica. Depois de definir que o movimento involuntário é uma distonia, determinar algumas das suas características clínicas é fundamental, como definir:

- a distribuição corporal da distonia,
- a idade de início da distonia,
- o padrão de evolução clínica da distonia e
- a presença de outras manifestações neurológicas ou clínicas.

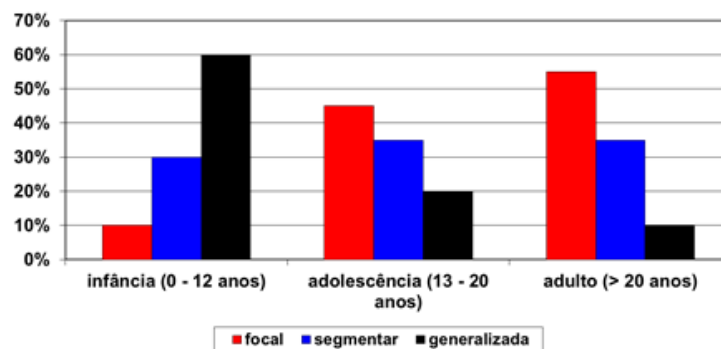
A distonia pode acometer qualquer região corporal como os membros, o tronco, a face e o pescoço. Ela pode ser focal quando acomete isoladamente uma região corporal, pode ser segmentar quando acomete duas regiões corporais contíguas, pode ser hemicorporal se acomete o membro superior e inferior do mesmo lado, pode ser multifocal se acomete duas ou mais regiões corporais não contíguas, ou pode ser generalizada se acomete o tronco e pelo menos mais 2 outras regiões corporais.

A idade de início dos movimentos distônicos é uma informação muito importante. Nas distonias de origem genética ou idiopáticas (sem causa definida) existe uma nítida relação entre a idade de início da distonia e o prognóstico para a distribuição corporal dos movimentos anormais. Nesses casos, quase sempre a distonia se manifesta inicialmente como uma distonia focal, acometendo apenas uma região corporal, e quanto mais cedo for a idade de início da distonia, 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. Nas distonias de início na infância é fundamental investigar doenças metabólicas como causa provável da distonia, como a acidúria glutárica tipo 1; a homocistinúria, etc. Outra causa comum de distonia nessa faixa etária é a paralisia cerebral discinética.

Distonias primárias (idiopáticas)

- Relação entre idade de início da distonia e a distribuição corporal dos movimentos anormais



(Fahn, Marsden & Calne, 1987)

Segundo o padrão de evolução clínica da distonia, um curso clínico estável ocorre em distonias causadas por lesões neurológicas não progressivas (trauma de crânio, acidente vascular, etc), o curso progressivo da distonia sempre indica necessidade de investigação mais apurada. Algumas distonias raras de origem genética tem um curso com flutuação diurna (piora da distonia com a passar do dia e melhora ao acordar pela manhã), ou são paroxísticas, ou seja, cursam com crises episódicas de distonia.

A presença de outras manifestações neurológicas ou clínicas pode ajudar a dirigir o diagnóstico, mas as formas mais comuns de distonia cursam de maneira isolada, sem outras anormalidades.

A etiologia das distonias

As distonias têm inúmeras etiologias possíveis. Acredita-se que as distonias sejam resultado de disfunções de uma rede neural que envolve conexões funcionais entre os gânglios basais, o cerebelo, o tálamo e o córtex cerebral. Lesões estruturais ou disfunções que acometem essa rede podem provocar o aparecimento da distonia.

Muitos casos de distonia têm origem genética ou supostamente genética. Algumas formas genéticas de distonia já foram bem caracterizadas.

A primeira forma hereditária de distonia com a mutação identificada foi a DYT1. A herança é autossômica dominante com baixa penetrância (30%). A mutação mais comum é uma deleção de 3 pares de bases no gene da torsina A (TOR1A). Na DYT1, a distonia normalmente se manifesta logo na infância, acomete primeiro um dos membros inferiores e mais tarde se torna generalizada. Não há

outras manifestações neurológicas associadas. Essa forma hereditária de distonia é muito comum em comunidades descendentes de judeus Ashkenazi na Europa e nos Estados Unidos, e é muito rara no Brasil.

Outra distonia hereditária com herança autossômica dominante é causada por diversas mutações no gene da enzima GTP-ciclohidrolase (DYT5). Ela também é chamada de doença de Segawa e distonia-dopa-responsiva. O quadro clínico se inicia em torno dos 15 anos, e a distonia acomete inicialmente os membros inferiores. A distonia apresenta nítida flutuação diurna com piora dos sintomas ao longo do dia. Alguns pacientes podem apresentar sinais de parkinsonismo. Embora seja uma doença rara, é importante lembrar-se dela porque o tratamento com baixas doses de levodopa praticamente promove a remissão dos sintomas.

Diversas outras formas hereditárias de distonia foram descritas, e vários genes responsáveis foram identificados. No entanto, nenhuma forma genética responde pela maioria dos casos de distonia. Assim, podemos dizer que a origem genética das distonias é múltipla e variável, e que várias formas familiares de distonia ainda não têm o gene causador identificado.

Distonias primárias: etiologia

• Genética

- Maioria dos casos não há um gene identificado
- Mais comum de se identificar a origem familiar em formas de início precoce (generalizadas)

• Formas genéticas com genes identificados:

	clínica	herança	gene
DYT1	Distonia generalizada de início precoce	AD	Torsina A
DYT6	Distonia mista de início na adolescência	AD	THAP 1
DYT23	Distonia cervical de início no adulto	AD	CIZ1
DYT21	Distonia cervical e craniocervical de início no adulto	AD	GNAL

A maioria das distonias acompanhadas em clínicas especializadas é classificada como idiopática, ou seja, não há uma etiologia específica definida. Acredita-se que a maioria dessas formas seja de origem hereditária. Nesses casos as distonias se apresentam de maneira isolada, ou seja, não há outras anormalidades neurológicas ou clínicas associadas. Não há sinais de lesão ou processo degenerativo e não se consegue estabelecer um diagnóstico etiológico preciso para o problema. As formas mais comuns de apresentação clínica são as distonias focais ou segmentares isoladas idiopáticas de início no adulto. Essas formas típicas não exigem uma investigação complementar extensa ou complexa. Elas se iniciam na idade adulta, e têm um curso clínico estável. Existem várias formas de apresentação clínica. O Blefaroespasma é uma distonia focal caracterizada por contrações involuntárias palpebrais que causam aumento da frequência e duração do piscamento. Essas contrações aumentam o tempo de fechamento palpebral a ponto de tornar um paciente virtualmente cego. Na distonia

focal cervical, também chamado torcicolo espasmódico, os espasmos dos músculos cervicais podem rodar o pescoço em diferentes direções, mantendo um padrão mais ou menos constante em cada paciente. Na distonia focal oromandibular ocorrem movimentos bucais, mandibulares e linguais que podem manter a boca forçadamente aberta ou fechada. Na disfonia espasmódica, que é a distonia que acomete os músculos da laringe, os movimentos involuntários causam a abertura ou o fechamento anormal das pregas vocais, provocando respectivamente uma voz sopro ou estrangulada além de sensação de dispnéia. Há distonias que acometem membros superiores e inferiores. Existe um tipo especial de distonia focal que é a chamada distonia tarefa-específica ou câibra ocupacional. O exemplo típico é a câibra do escrivão, em que os movimentos involuntários distônicos apenas se manifestam durante especificamente a execução da escrita sem acometer qualquer outra atividade manual. Nas distonias segmentares 2 regiões adjacentes estão acometidas, por exemplo alguns pacientes podem ter simultaneamente blefaroespasma e distonia oromandibular. Essa condição é denominada síndrome de Meige.

Nas distonias secundárias deve haver alguma disfunção, lesão estrutural ou um processo degenerativo subjacente que foram adquiridos. As lesões estruturais costumam ser estáticas como após um acidente vascular cerebral ou um traumatismo craniano. Outras vezes elas são progressivas como em várias doenças degenerativas e metabólicas. Entre nós, a principal causa de distonia generalizada adquirida é a paralisia cerebral atetóide em que os movimentos distônicos surgem já nos primeiros anos de vida e o problema está associada ao acometimento neonatal geralmente por hipóxia ou kernicterus. A grande maioria das distonias que aparecem na infância é adquirida ou causada por doenças degenerativas ou metabólicas hereditárias. Os casos de hemidistonia também quase sempre são adquiridas, 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. 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.

Distonias

- Movimentos involuntários caracterizados por **movimentos repetitivos** que causam torção ou posturas anormais
- **Classificação segundo a distribuição corporal:**
 - Focal, segmentar, hemicorporal, multifocal, generalizada
- **Classificação clínica segundo a etiologia:** (1998, Fahn, Bressman e Marsden)
 - **Distonias secundárias:** Paralisia cerebral, Traumatismo craniano, Encefalopatia hipóxico-isquêmica, Doenças degenerativas, Distonia tardia, outras
 - **Distonias primárias (idiopáticas)** (a distonia é a principal manifestação clínica e não há outras anormalidades neurológicas)
 - **Distonia-plus (+parkinsonismo, +mioclonias)**

A investigação complementar das distonias

A investigação complementar dos casos de distonia é individualizada e depende do quadro clínico. Um exame de neuroimagem sempre deve ser realizado, nos casos em que: trata-se de hemidistonia, a distonia é de início na infância e adolescência, a distonia está associada a outras manifestações neurológicas ou sistêmicas, a distonia não puder ser classificada em uma síndrome distônica idiopática. Distonia focal ou segmentar isolada de início na idade adulta quase sempre não requerem investigação etiológica.

Distonias de início na infância ou adolescência sempre devem indicar a possibilidade do diagnóstico de distonia dopa-responsiva. Nesses casos é importante sempre fazer o teste de resposta à levodopa.

Os testes genéticos raramente são realizados na avaliação clínica dos pacientes com distonias.

O tratamento das distonias

Nos casos de distonia com uma etiologia específica, o primeiro passo é o tratamento da causa específica. Por exemplo, nos casos de distonia tardia deve-se fazer a retirada das drogas neurolépticas ou substituí-las pelos neurolépticos atípicos.

Nos casos em que não há uma etiologia tratável, a intervenção terapêutica foca o controle dos movimentos involuntários.

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 intraocular) 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.

Desde os anos 1980 a toxina botulínica (TXB) tem sido utilizada para o tratamento sintomático das distonias e outros movimentos involuntários. Os casos de distonia focal e segmentares podem ser tratados com a aplicação de TXB nos

músculos hiperativos. Esse tipo de tratamento representa um avanço significativo no tratamento sintomático das distonias.

A TXB 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, a TXB reduz as contrações musculares excessivas e anormais características das distonias, e o tratamento produz uma melhora significativa em 70% a 90% dos pacientes com as formas mais comuns de distonias focais, como o blefaroespasma e a distonia cervical. 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 TXB (A,B,C,D,E,F,G) e no nosso meio está disponível apenas a TXB do tipo A (BOTOX®, DYSPORT®, PROSIGNE®, XEOMIN®) 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 contraindicada na gravidez e lactação. Também não deve ser aplicada associada a medicamentos que também bloqueiam a placa motora como os aminoglicosídeos. As doses e técnicas de aplicação devem ser individualizadas para a obtenção dos melhores resultados e a minimização dos eventos adversos. Esses últimos são decorrentes de ação excessiva da TXB nos músculos tratados ou pela difusão da ação da toxina para músculos adjacentes. Então, nos casos de distonia cervical, por exemplo, os principais efeitos adversos são: fraqueza cervical, disfagia, boca seca/ garganta irritada, alterações da voz/rouquidão e dor no local da injeção. Há uma nítida correlação entre a dose e a resposta clínica: doses maiores são mais efetivas, mas produzem mais efeitos colaterais. As evidências dos estudos controlados indicam que os resultados do tratamento com TXB são consideravelmente superiores aos da cirurgia e das medicações orais no caso do tratamento da maioria das distonias focais.

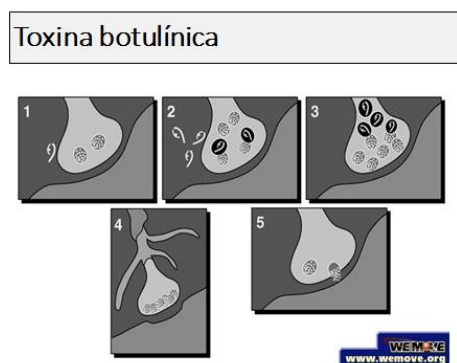


Figura mostrando o mecanismo da ação da toxina botulínica

Nos casos de distonia generalizada ou refratários ao tratamento com drogas e aplicações de TXB indica-se o tratamento cirúrgico. Para as distonias focais, é possível indicar intervenções específicas, como por exemplo, na distonia cervical, a desnervação periférica seletiva, com a secção de ramos nervosos que inervam os músculos acometidos pela distonia. Essa intervenção é efetiva em alguns casos excepcionais. No caso do blefaroespasma, pode-se indicar a miectomia das fibras musculares do músculo orbicular dos olhos ou a neurectomia dos ramos do nervo facial que inervam músculo orbicular dos olhos. Essas cirurgias são eficazes, mas muitos pacientes requerem reaplicações de TXB após a cirurgia.

A modalidade de intervenção cirúrgica mais indicada atualmente para a maioria dos casos de distonia é a estimulação cerebral profunda (ECP). Vários estudos randomizados e controlados tem demonstrado a eficácia e tolerabilidade da ECP do globo pálido interno (GPi) em várias formas de distonia mas ainda não há consenso definido sobre seleção de pacientes e fatores preditivos de sucesso. Em contraste com a melhora rapidamente observada nos pacientes com tremor essencial e doença de Parkinson, o tratamento com ECP promove nos pacientes com distonia uma melhora gradual e tardia, que pode demorar semanas ou meses.

TREMORES

Tremor é definido como um movimento involuntário, oscilatório e rítmico de uma parte do corpo. Os tremores são os movimentos anormais mais comuns e mais facilmente reconhecidos. Embora sejam frequentemente reconhecidos por afetarem as mãos, os tremores podem acometer qualquer região corporal como as pernas, cabeça, mandíbula e até a voz.

Na avaliação clínica de um paciente com tremores, é importante determinar algumas das suas características clínicas, entre elas:

- idade de início do tremor,
- forma de apresentação e evolução,
- localização dos tremores
- uso de medicações que podem provocar tremor,
- presença de resposta do tremor ao álcool (diminuição dos tremores após ingestão alcoólica),
 - história familiar de tremor ou de outras doenças neurológicas,
 - o impacto funcional do tremor.

No exame físico é fundamental definir as “condições de ativação do tremor”, ou seja, as condições em que o tremor se manifesta. Assim, podemos definir o tremor como sendo um:

- 1) **Tremor de repouso:** quando o tremor aparece numa parte do corpo que não está voluntariamente ativada, ou está em repouso,
- 2) **Tremor de ação postural:** quando o tremor aparece numa parte do corpo ativada voluntariamente para manter uma postura
- 3) **Tremor de ação cinético:** quando o tremor aparece numa parte do corpo ativada voluntariamente para execução de qualquer movimento voluntário. O tremor cinético pode ser dividido em:

a. **Tremor cinético simples:** quando o tremor não varia durante a execução do movimento, ou,

b. **Tremor de intenção:** quando o tremor se intensifica pouco antes do segmento corporal em movimento atingir um alvo.

4) **Tremor postural posição-específica:** tremor que aparece quando o segmento corporal assume uma postura específica

5) **Tremor tarefa-específica:** tremor que aparece quando o segmento corporal executa uma específica, como por exemplo, escrever.

6) **Tremor isométrico:** tremor que aparece durante uma contração muscular mantida e estacionária, como ao apertar um objeto.

7) **Tremor ortostático:** tremor de ação que acomete as pernas e/ou o tronco, apenas quando o indivíduo está em pé.

Determinar a frequência do tremor pode eventualmente ser importante. Podemos fazer isso usando diferentes técnicas, as mais precisas utilizam um transdutor de movimento ou o registro muscular através da eletromiografia. Na prática, a determinação da frequência do tremor raramente é importante para o diagnóstico, e por isso é realizada em situações de exceção.

A avaliação clínica dos pacientes com tremor inclui ainda a identificação da presença de outras alterações neurológicas ou doenças sistêmicas. Quando o tremor é a única anormalidade neurológica, chamamos o quadro como "tremor isolado". Quando há outras anormalidades neurológicas, chamamos o quadro como "tremor combinado".

Seguindo esse roteiro simplificado descrito acima, é possível identificar então algumas síndromes de tremor

Síndromes do tremor de repouso isolado

Nessa síndrome, os tremores são geralmente observados em um membro superior ou inferior, ou nos membros do mesmo lado do corpo, mas podem ocorrer em outros segmentos corporais.

O tremor de repouso é o tremor típico da síndrome parkinsoniana. Ele é observado normalmente nos membros superiores durante o exame clínico quando o paciente está sentado, com os braços em repouso apoiados sobre as pernas, ou durante a marcha. Ele tem um aspecto de "rolar pílulas", ou "contar dinheiro", pelo fato do tremor antepor os dedos polegar ao indicador. Quando o tremor de repouso desaparece imediatamente ao se realizar um movimento voluntário com a região corporal afetada, isso é muito característico de uma síndrome de deficiência dopaminérgica que caracteriza, por exemplo, a doença de Parkinson. 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 da mão desaparece, pelo menos por algum tempo. Normalmente é comum observarmos além do tremor de repouso outros sinais de parkinsonismo como rigidez e bradicinesia. Entretanto, nas fases muito iniciais da doença de Parkinson,

o tremor parkinsoniano pode ser um tremor isolado. É importante destacar que pacientes com doença de Parkinson podem ou não apresentar um tremor postural associado tremor de repouso. Esse tremor postural não serve para fazermos o diagnóstico de síndrome parkinsoniana.

O tremor de repouso em geral não causa incapacidade funcional, já que ele desaparece durante a ação motora, e portanto não pode causar qualquer tipo de problema funcional. O principal impacto do tremor de repouso é social, e especialmente por levar a pensar no diagnóstico da doença de Parkinson.

O tremor parkinsoniano na maioria das vezes melhora com uso de drogas dopaminérgicas como a levodopa ou agonistas dopaminérgicos, ou eventualmente pode melhorar com o uso de drogas anticolinérgicas como o biperideno e o trihexifenidil.

Síndromes do tremor de ação isolado

Na síndrome do tremor de ação isolado, os tremores são mais frequentemente observados nos membros superiores, mas também podem acometer outras regiões corporais. Os pacientes geralmente apresentam tremor postural e cinético combinados. As causas mais comuns são o tremor fisiológico exacerbado e o tremor essencial

A síndrome do tremor fisiológico exacerbado é uma causa muito comum da síndrome do tremor de ação isolado. Ele normalmente acomete os membros superiores, produzindo tremores posturais e cinéticos. É provocado por mecanismos que acentuam as oscilações fisiológicas dos reflexos mecânicos musculares. Essas oscilações fisiológicas com frequência entre 8-12 Hz normalmente não são percebidas ou detectadas a olho nu, e só aparecem quando as oscilações são exacerbadas por diversas condições como ansiedade, uso de estimulantes (caféina), uso de drogas simpatomiméticas (broncodilatadores) e outras drogas (ácido valpróico, antidepressivos, lítio, etc.), hipertireoidismo, hipoglicemia, síndrome de abstinência alcoólica, etc. O tremor fisiológico exacerbado tipicamente desaparece quando a causa é eliminada.

A síndrome do tremor essencial (TE) é definida pela presença de tremor isolado de ação dos membros superiores, que pode estar acompanhado de tremores em outras áreas corporais (cabeça, voz, membros inferiores, etc), que não tem outra provável etiologia e que seja persistente há um longo período (3 anos).

O TE acomete caracteristicamente os membros superiores, causando um tremor postural distal, acompanhado normalmente de um tremor cinético simples ou de intenção. O quadro se instala gradualmente e os tremores normalmente são simétricos, mas em alguns casos podem ser assimétricos. Além dos tremores nos membros superiores, os pacientes podem também ter tremor de cabeça ou de voz. Os pacientes costumam perceber que o tremor aumenta com: a ansiedade, o esforço físico, a hipoglicemia, o uso de caféina e de drogas estimulantes. Cerca de 2/3 deles percebem que a ingestão de álcool diminui significativamente o tremor,

mas o efeito é transitório, e seguido de um efeito rebote com acentuação dos tremores.

Estima-se que o TE acometa 4% dos adultos. Um estudo no Brasil mostrou que 7,4% das pessoas com mais de 64 anos apresentam TE. Os tremores podem se manifestar na juventude, mas aparecem com maior frequência em idades mais avançadas, geralmente após os 40 anos de idade. Não está claro se há um pico de aparecimento dos sintomas na juventude e outro em idades mais avançadas, mas essa distribuição bimodal é observada em pacientes acompanhados em centros especializados. Certamente, os pacientes que procuram o atendimento especializado são os mais acometidos, e provavelmente, a minoria dos pacientes na população acometidos pelo TE procuram atendimento.

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

A fisiopatologia do tremor essencial quase certamente envolve atividade rítmica na alça cortico-ponto-cerebelo-thalamo-cortical, embora a origem da oscilação seja desconhecida.

A causa do TE é desconhecida, mas há evidente relação com uma provável etiologia genética. Em várias famílias identifica-se uma evidente história familiar positiva para o problema, mas o padrão de herança não está claro e os genes envolvidos não foram identificados até o momento. Alguns acreditam ainda, que o TE possa ser uma síndrome com múltiplas etiologias diferentes.

Há algumas controvérsias importantes na literatura sobre o TE. A primeira é sobre se há alterações patológicas no cérebro dos pacientes. Alguns estudos sugerem a presença de alterações patológicas mínimas, especialmente no cerebelo, mas nem todos observam essas alterações. Outra questão é sobre se o TE poderia provocar outros sintomas além dos tremores, como alterações cognitivas, sinais leves de ataxia, etc. Alguns defendem que em alguns casos o TE poderia causar esses e outros problemas, mas o fato do TE afetar os mais idosos implica que possivelmente outras doenças concomitantes provoquem sintomas sutis associados ao quadro. Por fim, há uma discussão sobre se o fato de ser portador de TE implicaria em maior risco para desenvolver a doença de Parkinson. Alguns defendem que isso só seria verdadeiro para os casos de TE de início tardio (após os 60 anos), mas é a questão ainda não resolvida.

O tratamento do tremor essencial consiste em controlar ou reduzir os tremores, quando eles causam algum prejuízo funcional significativo. Em primeiro lugar, se possível, eliminam-se fatores desencadeantes ou agravantes, como uso excessivo de cafeína ou estimulantes, etc. Caso isso não seja suficiente, ou seja, os tremores ainda causem problemas funcionais significativos, está indicado o controle sintomático.

O TE pode ser controlado com o uso de algumas medicações. 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 esses eventos. Outros betabloqueadores podem ser úteis.

Se o propranolol falhar ou for contraindicado (nos casos de asma, DPOC, diabetes, insuficiência cardíaca, bloqueios de ramo) pode-se utilizar a primidona em doses de 100-500mg. 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.

Os tratamentos de segunda linha incluem benzodiazepínicos, topiramato e gabapentina.

O propranolol e a primidona estão associados, em média, a uma redução de 50% na gravidade do tremor em 70% dos pacientes durante um período de semanas.

Para os casos mais graves com importante comprometimento funcional pode-se indicar o tratamento cirúrgico. A lesão (talamotomia) ou a implantação de eletrodos profundos (estimulação cerebral profunda) no tálamo resulta em redução significativa dos tremores. O alvo é núcleo intermediário ventral (Vim) do tálamo, e a melhora dos sintomas entra na faixa de 50% a 90%. Mais recentemente, tem se utilizado a ultrassonografia focada de alta intensidade como uma alternativa não invasiva à cirurgia. Mas o procedimento não está amplamente disponível no momento. Pacientes não elegíveis para cirurgia podem se beneficiar de injeções direcionadas de TXB.

Tremor essencial

- **Um dos distúrbios neurológicos mais frequentes**
- **prevalência: (0,4–3,9%)**
- “doença familiar”
- **TE seriam doenças diferentes sobre o mesmo nome?**
- **Fatores de risco**
idade, história familiar
- Tremor cinético
- Geralmente simétrico
- Responsivo ao álcool (70%)
- Comprometimento funcional
- Alt subclínicas cerebelares, cognitivas?



Síndromes do tremor de intenção

O que caracteriza a síndrome do tremor de intenção é a presença de um tremor cinético de intenção, ou seja, que se acentua quando o segmento corporal se aproxima de um alvo. A maioria dos casos não é de tremor de intenção isolado, e normalmente a presença desse tremor indica disfunção ou lesão da via cerebelo-talâmica. Assim, a maioria dos casos apresenta alguma patologia afetando o sistema cerebelar, e assim, ao exame neurológico é possível observar outros sinais de ataxia como dismetria, disdiadococinesia, marcha atáxica, fala escandida, etc

Pacientes com tremor essencial normalmente apresentam tremor de intenção associado ao tremor postural e cinético simples, mas sem sinais de alteração cerebelar evidente.

Além do tremor essencial, 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.

Tremor palatal

Também denominado como miclonia palatal, é um tipo de movimento segmentar oscilatório e rítmico 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.

Tremor isolado de cabeça

Caracterizado pela presença de tremores horizontais (não-não) ou verticais (sim-sim) da cabeça, que podem ocorrer como manifestação do tremor essencial ou de uma síndrome de distonia idiopática focal

Tremor de Holmes

É um tremor de repouso, postural e de intenção, que normalmente afeta um dos membros superiores, afeta músculos proximais, e normalmente é causado por lesões no tronco cerebral próximas ao núcleo rubro, por isso era chamado de tremor rubral ou mesencefálico.

Tremor ortostático

São tremores generalizados que afetam o tronco e os membros inferiores apenas quando o paciente está em pé. O tremor causa dificuldades para a marcha e desaparece quando o paciente senta ou deita. As vezes o tremor não é visível, mas é possível palpá-lo, ou ouvir o "sinal do helicóptero" ao colocar o estetoscópio na panturrilha do paciente. O diagnóstico exige o registro eletromiográfico dos tremores que caracteristicamente têm frequência entre 13-18Hz. A causa desse tremor é desconhecida, por isso é denominado de tremor ortostático primário.

TIQUES

Os tiques são movimentos involuntários com características distintas. Os tiques são movimentos voluntários normais, que são involuntariamente produzidos de maneira excessiva, repetitiva e estereotipada. Portanto, não há uma forma típica de movimento anormal que caracterize o tique, ele pode parecer com uma mioclonia, ou uma distonia, etc. Qualquer tipo de movimento, simples ou complexo, e até a emissão de sons pode ser classificado como um tique.

O que melhor caracteriza o tique são: a presença do impulso premonitório e a sua supressibilidade

A maioria dos tiques apresenta um impulso premonitório, ou seja, os pacientes relatam uma sensação de necessidade incontrolável de executar o movimento. Às vezes, eles podem sentir isso como uma percepção sensitiva de incômodo, desconforto ou algo assim nos músculos ou na área corporal acometida pelo tique. É como se houvesse uma sensação de necessidade incontrolável de executar o movimento ou de emitir o som. O impulso premonitório melhora, alivia ou desaparece imediatamente após a execução do tique.

Os tiques podem ser normalmente suprimidos temporariamente e de maneira voluntária pelo paciente. Isso geralmente ocorre, às custas de uma grande tensão interna. O controle voluntário é transitório e muitas vezes seguido por um rebote com aumento momentâneo na frequência dos tiques. Em casos leves, o paciente pode ser capaz de suprimir os tiques por longos períodos. Por esse motivo, alguns pacientes podem não manifestar os tiques, por exemplo, durante uma consulta médica. Em casos mais graves esse controle voluntário é apenas parcial.

Os tiques são basicamente o único distúrbio do movimento que pode ocorrer durante o sono.

Os tiques devem ser diferenciados das compulsões que são ações executadas com o objetivo de aliviar uma ansiedade, ou seja, os movimentos têm um fim e não ocorrem apenas por uma necessidade sem objetivo específico. As compulsões podem ser observadas em muitas pessoas normais como manias comuns como de roer unhas (tricotilomania), etc.; como podem 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 tiques mais comuns são os tiques motores simples que afetam principalmente a face, com movimentos de piscar os olhos, ou movimentos da boca e face. São comuns também movimentos de entortar o pescoço e encolher os ombros. Os tiques também se manifestam com movimentos muito mais complexos e elaborados como gestos faciais e da cabeça, comportamentos afetados de saltar, saltar e girar, tocar, bater o pé e cheirar objetos. Além disso, pode haver 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 um distúrbio funcional dos gânglios da base resultado da desinibição das alças córtex-gânglios da base-tálamo-corticais. Isso ocorreria por disfunção de vias gabaérgicas inibitórias e também do sistema dopaminérgico, já que drogas antidopaminérgicas, como os neurolépticos, diminuem os tiques.

Os tiques podem ter múltiplas etiologias e podem se manifestar em inúmeras doenças que afetam os gânglios da base, mas na prática, a imensa maioria dos casos observados na clínica tem origem idiopática (sem causa reconhecida). Acredita-se que a maioria desses tiques idiopáticos tenha origem hereditária com herança poligênica, e que sejam talvez desencadeados por fatores ambientais como infecções, respostas inflamatórias inespecíficas, ou outros fatores ainda não bem reconhecidos.

Apesar da comprovada evidência da participação de fatores genéticos na gênese dos tiques idiopáticos, nenhum gene específico foi relacionado ao problema. A história familiar positiva é comum. Os tipos e a gravidade do transtorno de tique pode variar de uma geração para outra, e parece haver penetrância incompleta. O quadro clínico mais comum é o de tiques simples e pouco graves que se iniciam na infância e que são transitórios. Na maioria dos casos os tiques desaparecem espontaneamente após alguns meses, mas eventualmente podem persistir pelo resto da vida. Uma forma mais grave de apresentação do tique é chamada de síndrome de Gilles de la Tourette ou síndrome de 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 a 50 pessoas em cada 100.000 habitantes.

Muitos pacientes com tiques idiopáticos também apresentam síndrome de déficit de atenção e hiperatividade (SDAH) e transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Isso é mais comum ocorrer em casos da Síndrome de Tourette, em que 70% dos pacientes apresentam comorbidades psiquiátricas desse tipo.

A história natural dos tiques idiopáticos é o de início dos sintomas na infância (4-6 anos), atingindo a pior gravidade entre os 10 a 12 anos de idade, com redução gradual dos tiques até os 18 a 20 anos. Muitos ficam livres, mas alguns acometidos podem apresentar tiques discretos ao longo da vida. Em alguns casos graves, os tiques persistem definitivamente sem melhora.

Os tiques idiopáticos são também tipicamente flutuantes, variam durante o dia e ao longo dos meses, com momentos e períodos de alta e de baixa incidência.

O tratamento dos tiques é sintomático e visa reduzir a sua. Por isso, a intervenção vai depender da complexidade e do impacto dos tiques na vida do paciente e dos familiares. Casos leves, potencialmente transitórios, não precisam ser tratados com medicações, apenas o esclarecimento sobre o problema em geral é suficiente. A terapia psicológica do tipo cognitivo-comportamental, visando treinar e habituar o controle voluntário dos tiques é eficaz quando bem aplicada. Os tiques que causam comprometimento funcional precisam ser tratados com medicamentos. A droga de primeira escolha, especialmente para os mais jovens, é a clonidina, que é uma droga agonista adrenérgica- alfa2 e tem eficácia em reduzir a incidência os tiques. Se o controle é insatisfatório, então é preciso inciar o uso de neurolépticos, e os mais utilizados são a risperidona e ao aripiprazol. Outras drogas que podem ser úteis são a tetrabenazina e o topiramato. Alguns casos podem ser tratados com aplicações de TXB.

As comorbidades como SDAH e TOC devem ser tratadas concomitantemente com drogas e intervenções específicas. Muitos pacientes apresentam transtornos de ansiedade que podem aumentar os tiques. Controlar esses sintomas com terapias específicas pode ajudar no seu controle.

Casos muito graves podem ser tratados com implante cerebral de estimuladores cerebrais profundos.

Tiques

- **Definição:**

- Movimentos involuntário caracterizados por supressibilidade voluntária temporária, sensação de urgência por realizar o movimento, e sensação de alívio imediato após o tique

- **Tiques simples transitórios na infância**

- **Síndrome de Gilles de la Tourette**
acomete 1% das crianças em idade escolar

- **Psicopatologia associada:** TOC, DAH

- **Critérios de diagnóstico**

- ✓ tiques motores e vocais
- ✓ surge antes dos 18 anos
- ✓ perdura por pelo menos 1 ano

MIOCLONIAS

Mioclonia é caracterizada semiologicamente por um movimento brusco e rápido que se parece com um choque.

Normalmente as mioclonias são positivas, isto é, são causadas por uma contração muscular súbita. Entretanto, em algumas condições as mioclonias podem ser negativas, quando são causadas por uma pausa súbita na contração muscular. Nesse último caso, apenas notamos a mioclonias quando o segmento corporal ou músculo acometido está mantido em contração muscular contínua, por exemplo, quando o paciente mantém os braços e as mãos esticadas para frente, percebemos uma queda súbita, rápida e transitória das mãos e/ou dos braços. Um exemplo típico de mioclonia negativa é o asterixis que é observado em pacientes com encefalopatias metabólicas, principalmente na insuficiência hepática e renal.

As mioclonias podem acometer qualquer segmento corporal. As contrações mioclônicas podem ser focais, segmentares, axiais ou generalizadas. Elas podem ocorrer espontaneamente, ou então apenas durante a execução de alguma ação muscular, ou em resposta a algum estímulo sensitivo, como um toque.

Do ponto de vista da etiologia, as mioclonias são classificadas em mioclonias fisiológicas ou patológicas. O soluço, o espirro e as mioclonias do início do sono são classificados como mioclonias fisiológicas. Já as mioclonias patológicas são em geral um fenômeno relativamente raro, e podem ocorrer como consequência de lesões em diferentes pontos do sistema nervoso central e periférico. Elas podem ser classificadas em mioclonias essenciais, epiléticas, e sintomáticas.

As mioclonias essenciais referem-se a casos em que a mioclonia é a manifestação única ou principal, no contexto de uma doença de provável origem hereditária.

As mioclonias epiléticas ocorrem no contexto de uma síndrome epilética ou a mioclonia tem origem epilética. Nas epilepsias mioclônicas, os pacientes apresentam vários tipos de mioclonias, que estão quase sempre associadas a crises epiléticas de vários tipos, além disso, há alterações epileptiformes bem nítidas no eletroencefalograma.

As mioclonias sintomáticas são responsáveis pela grande maioria dos casos, e são produzidas por uma enorme lista de possíveis etiologias específicas.

Talvez a mioclonia sintomática mais comum seja o espasmo hemifacial (EHF), que é uma mioclonia periférica causada pela compressão do nervo facial. As contrações mioclônicas espontâneas afetam os músculos da hemiface, com abalos palpebrais e repuxos na boca e no pescoço. O EHF pode raramente ser causado por alguma lesão expansiva na fossa posterior do crânio, mas na maioria das vezes, a causa é a compressão do nervo por uma alça vascular normal, que por acaso, encosta no nervo facial.

O asterixis é outra forma comum de mioclonia sintomática.

Pacientes podem desenvolver mioclonias após ressuscitação de parada cardiorespiratória com hipóxia cerebral grave. Geralmente nessas circunstâncias, o aparecimento de mioclonias sugere prognóstico muito ruim para o coma pós-parada. Alguns pacientes podem se recuperar e desenvolver a "síndrome de *Lance-Adams*", que é caracterizada pela presença de mioclonias frequentes, positivas e negativas, espontâneas e de ação, que são de difícil controle

A síndrome "*opsoclonus-myoclonus*" é uma síndrome neurooftalmológica rara caracterizada pela presença de movimentos oculares conjugados incessantes e arrítmicos em diferentes direções que persistem com os olhos fechados, frequentemente associados a mioclonias de ação e ataxia. Anormalidades nas vias olivo-tecto-cerebelares são as possíveis responsáveis por esses sintomas. Na infância acomete geralmente crianças de 1 a 2 anos de idade. Em adultos pode ocorrer em qualquer idade. Especialmente na infância (50% dos casos), a causa é uma síndrome paraneoplásica associada à presença de um tumor embrionário, o

neuroblastoma, que pode estar localizado no tórax ou no abdômen. Nos adultos, a maioria dos casos tem origem idiopática.

O tratamento das mioclonias depende do diagnóstico etiológico, e a primeira medida é eliminar, quando possível, o agente causador dos movimentos involuntários, como por exemplo, nas mioclonias induzidas por drogas, etc. Quando não é possível eliminar a causa primária das mioclonias, e há impacto significativo na vida do paciente, indica-se o tratamento sintomático. O tratamento sintomático das mioclonias é habitualmente difícil e complexo, o objetivo é reduzir a frequência e/ou a intensidade dos abalos mioclônicos. O clínico pode ter que experimentar várias drogas antes de decidir pela melhor indicação. As drogas utilizadas para o controle sintomático em geral têm apenas um efeito parcial, e muitos pacientes podem se beneficiar da politerapia. O tratamento sintomático das mioclonias inclui o uso de várias medicações anti-mioclônicas como o ácido valpróico, o clonazepan, o levetiracetam, etc. A TXB pode ser útil no controle de algumas mioclonias, especialmente do EHF.

Mioclonias

- **Definição:**

- Movimentos involuntários bruscos, súbitos, “como um choque” que acomete um músculo ou grupo de músculos

- **Manifestação de fenômenos de hiperexcitabilidade neural em qualquer localização do sistema nervoso**

- **Fenômeno muscular**

- Positivo ou negativo

- **Classificação clínica:**

- focal, segmentar, multifocal, generalizado

Doença de Wilson: a grande imitadora

A doença de Wilson é uma doença rara, de etiologia hereditária, que costuma se manifestar na idade adulta com diversos tipos de distúrbios do movimento, como: tremores, distonias, tiques, mioclonias, parkinsonismo. Os pacientes portadores da doença acumulam cobre no organismo. Esse acúmulo pode ser tratado com a tomada de quelantes que eliminam gradualmente o metal, e por isso, os sintomas podem melhorar muito, ou pelo menos podem parar de progredir. Sem tratamento a doença é fatal.

A doença tem herança autosômica recessiva, e é causada por mutações no gene ATP7B localizado no cromossomo 13. Esse gene regula uma proteína que participa do metabolismo do cobre, denominada ATPase-transportadora-de-cobre. O defeito básico do metabolismo do cobre que produz a doença ainda não é conhecido.

A doença foi originalmente denominada degeneração hepatolenticular, porque 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. No cérebro, acúmulo é mais importante nos núcleos lenticulados (putâmen e globo pálido).

Embora a anormalidade do metabolismo do cobre exista desde o nascimento, os sintomas da doença costumam se tornar aparentes apenas 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 se instalam gradualmente e 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, 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.

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)

Na presença de um quadro clínico suspeito, a detecção de baixos níveis séricos de ceruloplasmina, do aumento da excreção urinária de cobre, e da presença do anel de Kayser-Fleischer é suficiente para o diagnóstico.

A Ressonância Magnética de Crânio mostra alterações bilaterais no tálamo e gânglios da base, que embora sejam sugestivos, não são suficientes para o diagnóstico.

O diagnóstico genético da doença exige o sequenciamento de todo o gene ATP7B, e não é necessário para o diagnóstico da doença.

Os irmãos de um paciente portador da 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. 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 do organismo 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 pela 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.

Doença de Wilson

- Doença associada ao acúmulo de cobre no organismo
- “Degeneração hepato-lenticular”
- Início dos sintomas entre os 20-40 anos
- Formas de apresentação:
 - Hepática (início precoce)
 - Cerebral: tremores, distonia, parkinsonismo, etc.
- Diagnóstico:
 - ✓ Cobre urinário (24h)↑
 - ✓ ↓ ceruloplasmina sérica
 - ✓ Anel de Kayser-Fleischer