

COMO ATENDER A UM PACIENTE COM TREMORES

HISTÓRIA CLÍNICA

1º. Caracterize idade e a data aproximada de aparecimento dos tremores (duração do problema)

a. Tremores são mais comuns em adultos e idosos, e são bem menos comuns em crianças

2º. Como foi a instalação e a evolução dos tremores?

a. A instalação foi súbita, subaguda (dias ou semanas) ou insidiosa? Um tremor de instalação aguda ou subaguda merece atenção especial: etiologia vascular? Encefalopatia metabólica? Tremor induzido pelo uso de medicações? (Surgiram logo após iniciar ou aumentar o uso de um medicamento), Surgiram logo após interromper o uso de um medicamento (benzodiazepínicos) ou uso de álcool, ou café ou tabaco?
b. Há progressão ou oscilação na gravidade dos tremores? O tremor essencial costuma progredir em gravidade ao longo do tempo

3º. Os tremores pioram com alguma coisa?

a. Com exercícios, ansiedade, alguma posição especial, ou tarefa específica (escrever)?

Sempre peça ao paciente para demonstrar a posição ou a atividade que provoca ou piora o tremor.

b. Só aparecem em posições ou atividades específicas?

4º. Os tremores melhoram com alguma coisa?

a. Com o uso de álcool? Com o uso de algum medicamento? Ao ativar a mão para fazer algo?

5º. Que locais do corpo são acometidos pelo tremor segundo o paciente?

a. Face? Boca? Pescoço? Olhos? Membros superiores ou inferiores? Tronco? Voz?

b. Sensação de tremor interno não visível?

6º. Há algum outro sintoma neurológico associado?

a. Sintomas prodrômicos ou iniciais da doença de Parkinson: transtorno comportamental do sono REM, alterações da marcha, lentidão motora, rigidez, micrografia, constipação intestinal, perda do olfato, depressão, desequilíbrio, apatia, neuropatia periférica, etc.

7º. Os tremores causam algum impacto funcional e/ou social na vida do paciente?

a. Atrapalham escrever, usar copo, xícara ou talher, etc.?

b. Causam constrangimento?

c. Lembre-se que é muito importante determinar a perda funcional causada pelos tremores. Isso vai indicar o quanto deveremos ser agressivos no tratamento sintomático do problema

ANTECEDENTES PESSOAIS:

8º. Há outras doenças associadas?

a. Tem outras doenças associadas como cardiopatia, asma, etc.? Há outros problemas neurológicos ou psiquiátricos? Usa alguma medicação?

ANTECEDENTES FAMILIARES

9º. Tem história familiar de tremores ou parkinsonismo ou distonia, ou doença semelhante na família?

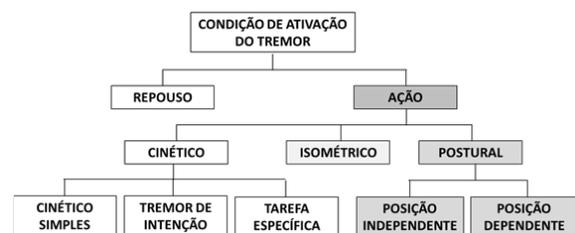
EXAME FÍSICO

10º. **GERAL:** PA, FC, ritmo e ausculta cardíaca, ausculta pulmonar, ausculta cervical (sopro carotídeo), pulsos, exame abdominal, edema.

11º. **Neurológico:** exame geral e com foco na pesquisa da presença de sinais parkinsonianos (rigidez, bradicinesia, alterações da marcha), sinais de espasticidade, ataxia e distonia

12º. Caracterizar o tremor segundo suas características de ativação em cada área corporal em:

- Tremor de repouso,
- Tremor postural,
- Tremor cinético simples,
- Tremor de intenção,
- Tremor tarefa-específica,
- Tremor posição específica,
- Tremor isométrico



13º. Graduar a gravidade do tremor nas diversas regiões corporais afetadas

Classificação da gravidade do tremor segundo a escala de Fahn, Tolosa, Marin	
Escore	Descrição
0.	Ausência de tremores,
1.	Tremor discreto (amplitude <1cm)
2.	Tremor leve (amplitude de 1-2cm)
3.	Tremor moderado (amplitude de 2-4cm)
4.	Tremor acentuado (amplitude maior que 4cm)

14º. Pedir ao paciente para escrever o seu nome e para desenhar uma espiral

15º. Perguntar pelo impacto do tremor em várias atividades do dia a dia e o impacto social (constrangimento)

EXAMES COMPLEMENTARES

- 16º. Exames gerais: TSH, função hepática e renal
- 17º. Exame de neuroimagem: solicitar apenas em situações especiais quando o diagnóstico clínico for incerto
- 18º. Avaliação neurofisiológica do tremor:
 - a. Solicitar excepcionalmente quando houver dúvida em diferenciar tremor de mioclonias
 - b. Quando a suspeita for tremor ortostático para confirmação a frequência de 14-18Hz típica do problema

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DOS TREMORES

POSSÍVEIS ETIOLOGIA PARA OS TREMORES

Doenças neurodegenerativas: doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas, etc
Doenças genéticas: tremor essencial, neuroferritinopatias, ataxias espinocerebelares, doença de Fahr, neuropatias hereditárias, doença de Wilson, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome do tremor/ataxia frágil associada ao X, etc.
Doenças infecciosas e outras doenças inflamatórias: esclerose múltipla, encefalite letárgica, panencefalite esclerosante subaguda, HIV, doença de anticorpos antineuronais, etc
Distúrbios endócrinos e metabólicos: insuficiência nefrótica ou hepática, hipertireoidismo, hipoglicemia.
Neuropatias e atrofia musculares espinhais: síndrome de Kennedy, síndrome de Guillain-Barre, neuropatias induzidas por gamopatia monoclonal
Toxinas: intoxicação por mercúrio, chumbo, tolueno, etc.
Drogas: valproato, carbamazepina, fenitoína, tetrabenazina, antidepressivos, simpatomiméticos, broncodilatadores, lítio, neurolépticos, metoclopramida, amiodarona, levotiroxina, suspensão súbita de uso de benzodiazepínicos, álcool, outras drogas, uso de quimioterápicos como: vincristina, cisplatina, paclitaxel, doxorubicina, citosina arabinosídeo, ifosfamida, tacrolimus, 5-fluorouracil, metotrexato,
Outras: neoplasias cerebrais, lesões cerebrais diversas, ansiedade e estresse, fadiga, arrefecimento, etc.

Tremor fisiológico: critérios de diagnóstico

- 1) Uma síndrome de tremores de ação bilaterais, que acometem os membros superiores
- 2) Que é reversível quando a causa é eliminada: drogas estimulantes, melhora da ansiedade, etc.

Tratamento do tremor fisiológico

- Retirar fator causador
- Propranolol: nas doses de 80-240mg/dia

Tremor essencial: critérios de diagnóstico

- 3) Uma síndrome de tremores de ação bilaterais, que acometem os membros superiores
- 4) Com ou sem tremores em outras localizações corporais
- 5) Com duração de pelo menos 3 anos
- 6) Sem a presença de outros sintomas neurológicos, como distonia, ataxia, parkinsonismo

Tratamento do tremor essencial

- Propranolol: nas doses de 80-240mg/dia
- Primidona: nas doses de 100-400mg/dia
- Topiramato: nas dose de 25-100mg/dia

Tremores parkinsonianos

- Tremor de repouso típico
- Tremores de ação isolados, ou associados ao tremor de repouso
- sinais parkinsonianos presentes

Tremores cerebelares

- Tremor de intenção e eventualmente postural
- Presença de sinais de ataxia

Tremores distônico

- Tremor postural unilateral ou muito assimétrico
- Presença de distonia

Tremor de Holmes

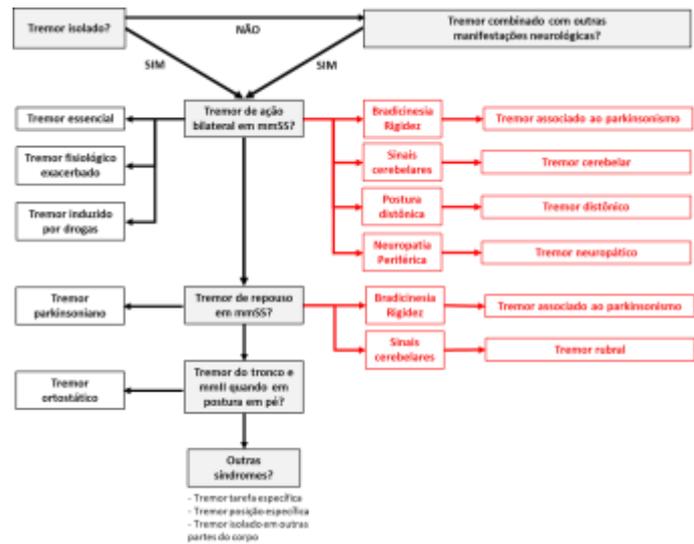
- Tremor de repouso, de intenção e eventualmente também postural

Tremor de ortostático

- Tremor generalizado de alta frequência (13-18Hz) perceptível em tronco e membros inferiores quando o paciente está em pé.

Tremor associado a neuropatias periféricas

- Tremor postural de membros superiores associado a neuropatias raras hereditárias ou inflamatórias



Como atender um paciente com tremores
Prof. Vitor Tumas

Como atender um paciente com tremores

Tremores são movimentos involuntários facilmente distinguíveis, e são definidos como “movimentos oscilatórios e rítmicos” que acometem algum segmento corporal. Eles são mais frequentemente observados e reconhecidos nos membros superiores, mas podem se manifestar em outras regiões corporais como: cabeça, mandíbula, língua, pernas, laringe, etc. (Saifee 2019).

Os tremores são considerados como o tipo de distúrbio do movimento mais comum. Um estudo epidemiológico brasileiro realizado na cidade de Bambuí (MG) mostrou que 17,4% das pessoas com mais de 63 anos de idade apresentavam tremor. As causas mais comuns foram: tremor essencial (prevalência de 7,4%), tremor parkinsoniano (prevalência de 5,6%), e tremor fisiológico exacerbado (prevalência de 2,8%) (Barbosa, Caramelli et al. 2013).

Outros fenômenos clínicos podem imitar um tremor. O clônus é um movimento rítmico e repetitivo que pode ser espontâneo, mas quase sempre é provocado pelo estiramento súbito e mantido de músculos com espasticidade (como ao realizar uma dorsiflexão súbita e mantida do pé), e não é um tremor. Algumas mioclonias, que são movimentos súbitos e bruscos “como um choque”, podem se apresentar de forma rítmica e repetitiva, e à observação clínica podem parecer muito com um tremor. A diferenciação pode ser difícil em alguns casos, e pode ser necessário realizar um estudo neurofisiológico do movimento involuntário para definir o diagnóstico. O *flapping* é um fenômeno de quedas bruscas repetidas de mãos estendidas, que imita um “bater de asas” e parece tremor, mas são mioclonias negativas (asterixis) associadas à presença de encefalopatias metabólicas como na encefalopatia hepática. Epilepsia com crises parciais motoras contínuas (epilepsia parcial contínua) podem se manifestar com contrações rítmicas e repetitivas da musculatura da hemiface e/ou do membro superior ipsilateral, que e também não são tremores.

Recentemente, especialistas propuseram uma nova classificação e uma forma sistematizada para abordar um paciente com tremores (Bhatia, Bain et al. 2018). Nós vamos acompanhar essa recomendação, e por isso, devemos iniciar nossa avaliação de um paciente com tremores pela caracterização clínica do tremor, e em seguida, pela definição da sua possível etiologia. Raramente são necessários exames subsidiários para a classificação correta dos tremores.

A CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA GERAL DOS TREMORES

A caracterização clínica dos tremores é fundamental para determinarmos informações relevantes para o diagnóstico e manejo dos tremores. Entre outros, é muito importante determinar:

- 1) a idade de início dos tremores,
- 2) a forma de instalação e a evolução dos sintomas,
- 3) o efeito do álcool e de outros fatores (ansiedade, exercícios, etc.) sobre o tremor,
- 4) a localização corporal e a gravidade dos tremores,
- 5) a presença de outros sintomas neurológicos associados ao tremor, e
- 6) o impacto funcional e social que o tremor provoca.

Os tremores podem se manifestar em todas as faixas etárias, mas são muito mais frequentes em adultos, e especialmente em idosos. Ao determinarmos a idade aproximada de início dos tremores é possível considerarmos diferentes etiologias. Um tremor de instalação na infância é mais raro e requer atenção porque pode ter várias etiologias distintas, mas alguns pacientes com tremor essencial podem manifestar tremores já em idades bem precoces

Definir a duração dos sintomas também é um aspecto clínico relevante. Um tremor de

instalação recente merece em princípio uma atenção maior que um tremor estável e de longa duração

A maioria dos tremores se instala insidiosamente como nos casos do tremor essencial e dos tremores na doença de Parkinson. O início abrupto ou recente de um tremor pode sugerir uma origem vascular, ou uma causa específica, como o um tremor induzido pelo início do uso de um determinado medicamento. O uso de drogas adrenérgicas, utilizadas para tratar crises de asma, pode causar tremores imediatamente. Outras medicações como antidepressivos, neurolépticos ou anticonvulsivantes geralmente causam tremores com instalação subaguda e gradual dos tremores em dias ou semanas. A evolução dos tremores ao longo do tempo deve ser determinada, como: se o tremor oscila em intensidade espontaneamente, ou na dependência de certos fatores como em momentos de ansiedade, estresse, fadiga, atividade física, ingestão de café/estimulantes ou álcool. Cerca de 70% dos pacientes com tremor essencial notam melhora transitória dos tremores após a ingestão de álcool. Alguns pacientes podem apresentar tremores como sintoma de abstinência após interrupção de sedativos ou drogas como benzodiazepínicos, álcool, nicotina.

É importante ouvir os pacientes sobre sua percepção da localização dos tremores. Mas é comum que eles foquem sua queixa na área corporal mais trêmula, ou na região corporal em que o tremor lhe cause maior constrangimento, e podem não descrever tremores presentes em outras áreas. Por isso, o exame físico é fundamental para determinar a exata localização corporal dos tremores. Em algumas circunstâncias, como na doença de Parkinson, os pacientes poderão se queixar de um “tremor interno” que não é visível ao examinador. O exame físico também é importante para precisar a gravidade, ou amplitude, dos tremores.

A presença de outras queixas neurológicas associadas pode ajudar no diagnóstico, como por exemplo na presença de sintomas sugestivos de doença de Parkinson como: perda do olfato, alterações do sono sugestivas de transtorno comportamental do sono REM, alterações da marcha, lentidão motora, rigidez, micrografia, constipação intestinal, perda do olfato, depressão, desequilíbrio, apatia, etc .

A maioria dos pacientes com tremores que procura por atendimento médico faz isso porque está preocupado com algum diagnóstico temível, como a doença de Parkinson, ou porque os tremores o constroem ou atrapalham o seu dia-a-dia. A imensa maioria das pessoas com tremores na população não procuram por atendimento médico. Definir o impacto funcional dos tremores na vida do paciente é fundamental para dirigir as intervenções terapêuticas sintomáticas que serão ou não implementadas. De maneira geral, quanto maior o impacto funcional do tremor, mais insistente e agressivo deve ser o tratamento sintomático para o problema. Como a maioria dos tremores acomete os membros superiores, é fácil imaginar as consequências funcionais sobre as mais diversas atividades manuais, como: escrever, usar talheres, beber líquidos em um copo ou xícara, maquiarse, etc. Alguns tremores podem ser evidentes, mas podem não causar problemas funcionais significativos. Outros podem ser discretos, mas podem causar constrangimento e afetar a vida social do paciente.

Em um paciente com tremores precisamos registrar os medicamentos em uso, já que vários deles podem causar ou agravar os tremores. Também é relevante identificar a existência de doenças concomitantes como diabetes e outras doenças sistêmicas como cardiopatia, asma, etc. Alguns dos medicamentos utilizados para tratar certos tremores podem ser contraindicados em pacientes com esses problemas.

Uma história familiar positiva de tremores pode sugerir o diagnóstico de tremor essencial, mas esse também é um relato comum em pacientes com doença de Parkinson.

A CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA ESPECÍFICA DOS TREMORES

A caracterização específica dos tremores é realizada durante a realização do exame físico, que serve para definir:

- 1) as características e condições de ativação do tremor,
- 2) a gravidade dos tremores (amplitude),
- 3) a localização corporal dos tremores
- 4) a presença ou não de outras anormalidades neurológicas como: sinais de parkinsonismo, ataxia, espasticidade, distonia, etc.

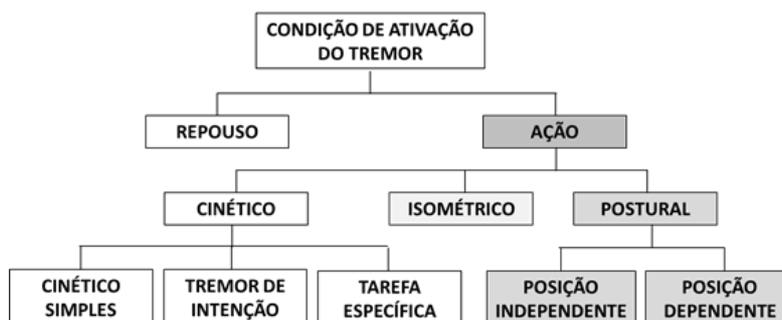
1) Definir as características e condições de ativação do tremor

Do ponto de vista semiológico, o mais importante é caracterizar o tremor segundo a “condição de ativação” do tremor, ou seja, determinar em quais condições o tremor se manifesta ou aparece: se durante o repouso, ou durante a ação muscular (Bhatia, Bain et al. 2018).

O **tremor de repouso** é ativado, ou aparece, quando o segmento corporal acometido está em repouso ou relaxado, ou seja, quando a musculatura não está voluntariamente ativada. O tremor de repouso nas mãos geralmente aparece, quando o paciente está sentado e as mãos estão apoiadas e relaxadas sobre as coxas, ou quando o paciente está andando. Nessas condições as mãos estão naturalmente relaxadas, sem apresentar contrações musculares ativas para realizar movimentos ou para manter a postura contra a ação da gravidade.

O **tremor de ação** é ativado, ou aparece, quando o segmento corporal acometido está ativo, quando há contração voluntária da musculatura para manter uma postura contra a gravidade (**tremor postural**) ou para realizar um movimento (**tremor cinético**). Nas mãos, o tremor postural aparece quando as mãos e os braços estão esticados para a frente, enquanto observamos o tremor cinético durante a realização de movimentos. Há 2 tipos de tremor cinético: o tremor cinético simples e o tremor de intenção. O **tremor cinético simples** é observado durante a realização de movimentos simples como ao fletir e estender os punhos repetidamente com as mãos esticadas. O **tremor de intenção** é observado em provas específicas, como na prova index-nariz, e se caracteriza por tremor que aumenta de amplitude assim que o dedo se aproxima de atingir o alvo.

Existem outros tremores de ação menos comuns, como: o **tremor tarefa-específica**, que aparece durante a realização de uma atividade específica como ao escrever; o **tremor posição-específica**, que aparece ao manter-se uma postura ou posição específica com a mão; e o **tremor isométrico**, que aparece durante a realização de uma contração voluntária mantida e estacionária, como ao fechar e apertar as próprias mãos com força.



O tremor de repouso é tipicamente um tremor parkinsoniano, e a sua presença indica a possibilidade do paciente apresentar os outros sinais que caracterizam a síndrome parkinsoniana. A presença de um tremor de repouso isolado pode ocorrer em fases muito iniciais da doença de Parkinson, mas pode também ocorrer em alguns casos de tremor essencial, distonia, e tremor rubral. Embora o tremor de repouso isolado não caracterize a presença de parkinsonismo, ele ainda assim é chamado de tremor parkinsoniano.

O tremor de repouso caracteristicamente desaparece quando o paciente realiza alguma ação, por isso, ele pode causar constrangimento social, mas não causa problemas funcionais significativos. Na doença de Parkinson o tremor de repouso costuma ser unilateral ou é bastante assimétrico. Ele também pode ocorrer nos membros inferiores ou em outras localizações, como nos membros superiores. É importante destacar que pacientes com doença de Parkinson podem apresentar tremores de ação além do tremor de repouso, e esses não servem para caracterizar a síndrome parkinsoniana.

O tremor postural é a forma de apresentação clínica mais comum dos tremores, e pode ter diversas etiologias. Tremores induzidos por drogas, distúrbios metabólicos e o tremor essencial são as causas mais frequentes.

O tremor de intenção é tipicamente um tremor que sugere a presença de alguma disfunção cerebelar, ou ataxia. Dessa forma, diante de um tremor desse tipo é necessário verificar a presença de outros sinais cerebelares no exame físico. Quando um tremor de intenção ocorre isoladamente, sem outros sinais nítidos de ataxia, é bem provável tratar-se de um tremor essencial. Distúrbios cerebelares ou de vias cerebelares podem produzir também tremores posturais, mas normalmente produzem outros sinais de ataxia.

2) Determinar a gravidade dos tremores.

Ao exame físico é possível classificar a intensidade ou a gravidade dos tremores, que é feita através da aplicação de escalas clínicas que usam como principal referência a amplitude do tremor. Há várias escalas, e uma das mais utilizadas é a escala *de Fahn, Tolosa e Marin*, que gradua a intensidade dos tremores em cada região corporal usando uma caracterização simples baseada na amplitude do tremor (Fahn S 1993).

Score	Descrição
0.	Ausência de tremores,
1.	Tremor discreto (amplitude <1cm)
2.	Tremor leve (amplitude de 1-2cm)
3.	Tremor moderado (amplitude de 2-4cm)
4.	Tremor acentuado (amplitude maior que 4cm)

Nessa escala pontuamos a amplitude do tremor em cada região corporal acometida e em cada condição de ativação do tremor: repouso, postura, intenção.

Outra forma de determinar a gravidade dos tremores é através da avaliação do impacto funcional que ele causa em atividades que envolvem o segmento corporal afetado. Por exemplo, em tremores nos membros superiores, pedimos ao paciente para escrever o seu nome e para desenhar uma espiral, assim podemos verificar o impacto dos tremores na escrita. Também podemos pedir para que segure um copo com água com uma das mãos, e depois o leve a boca, enquanto observamos se derruba água.

Podemos também pedir para que entorne água de um copo para o outro para fazermos a mesma observação.

3) Determinar a localização corporal dos tremores

O exame físico deve procurar todas as áreas corporais acometidas pelo tremor. Algumas áreas afetadas podem passar despercebidas pelos pacientes. A observação deve incluir os membros superiores, a cabeça, boca ou mandíbula, voz, tronco e membros inferiores. Num exame habitual observamos a presença de tremores na cabeça, boca e voz do paciente enquanto fazemos a anamnese. Observamos se há tremores nas mãos do paciente enquanto ele anda, e se há tremores no tronco e/ou membros inferiores enquanto o paciente está parado e em pé. Com o paciente sentado, com os antebraços repousando sobre as coxas, observamos a presença de tremor de repouso nas mãos. Nesse momento, podemos pedir para que o paciente feche os olhos e conte até 10, o que pode ativar um tremor de repouso subclínico. Depois pedimos para que o paciente estique os seus braços para a frente e observamos a presença de tremor postural nos membros superiores. Em seguida pedimos para ele fazer movimentos lentos de flexão e extensão dos punhos para verificarmos a presença do tremor cinético simples. Para finalizar. Pedimos para ele realizar a manobra index-nariz e observamos pela presença de tremor cinético simples e de intenção. Uma manobra alternativa é pedir para o paciente tocar alternadamente o nariz e um alvo posto à sua frente pelo examinador, como o cabo do martelo de reflexos. Os tremores da cabeça e da mandíbula são observados com o paciente sentado (tremor postural) e deitado (tremor de repouso). O tremor de voz é examinado pedindo ao paciente para falar um “aaaaaaaaa....” prolongado. O tremor do tronco deve ser observado com o paciente deitado e em pé. Os tremores dos membros inferiores devem ser observados com o paciente sentado, relaxad, com os pés pendurados na maca, depois com as pernas e pés esticados e durante a realização da manobra calcanhar-joelho.

4) Determinar a presença de outras anormalidades neurológicas

Na maioria das vezes o tremor é um sintoma isolado, e a sua caracterização clínica é suficiente para o diagnóstico clínico. Entretanto, outras vezes, os tremores fazem parte de um quadro clínico mais complexo, que inclui a existência de outras anormalidades neurológicas combinadas ao quadro clínico, como: sinais de parkinsonismo, ataxia, espasticidade, distonia, etc. Por isso, um exame neurológico mais detalhado deve sempre ser realizado em pacientes com tremores, incluindo a pesquisa de: sinais parkinsonianos (bradicinesia e rigidez muscular), a observação de anormalidades na marcha, a pesquisa por sinais de ataxia (dismetria, disdiadococinesia) e neuropatia periférica, a observação da presença de movimentos distônicos, etc. A presença desses achados clínicos adicionais, ou combinados aos tremores, ao exame físico são fundamentais para o diagnóstico.

A avaliação complementar dos tremores

Apenas em alguns casos muito específicos a avaliação complementar dos tremores vai ser importante para o diagnóstico. Nessa avaliação nós podemos utilizar acelerômetros ou um aparelho de eletromiografia para registrar a frequência dos tremores e a atividade muscular dos músculos envolvidos. Normalmente os tremores são produzidos por contrações em grupos de músculos antagonistas, por exemplo, músculos flexores e extensores do punho. Ao registrarmos essas contrações percebemos que as contrações musculares no tremor podem ser síncronas (simultâneas) ou assíncronas

(alternantes). A maioria dos tremores patológicos tem frequências entre 4-8Hz, enquanto que o tremor fisiológico tem frequências entre 8 e 12Hz. Infelizmente, na maioria das vezes a determinação da frequência e do padrão predominante de contração muscular de um tremor não costuma ajudar na definição da sua etiologia. Uma indicação importante para indicação desses exames complementares seria na diferenciação entre mioclonias e tremores, e na definição do diagnóstico de tremor ortostático, que produz um tremor característico nas pernas com frequências entre 14 e 18 Hz

Alguns exames complementares são importantes de solicitar em um paciente com tremores, como exames da função tireoideana (TSH e T4 livre), função hepática e renal, que são as causas sistêmicas mais comuns de tremor. Exames complementares específicos, como de neuroimagem e outros, só serão solicitados em situações especiais. Devem ser solicitados em situações em que o diagnóstico clínico é duvidoso, e especialmente em pacientes com tremores unilaterais.

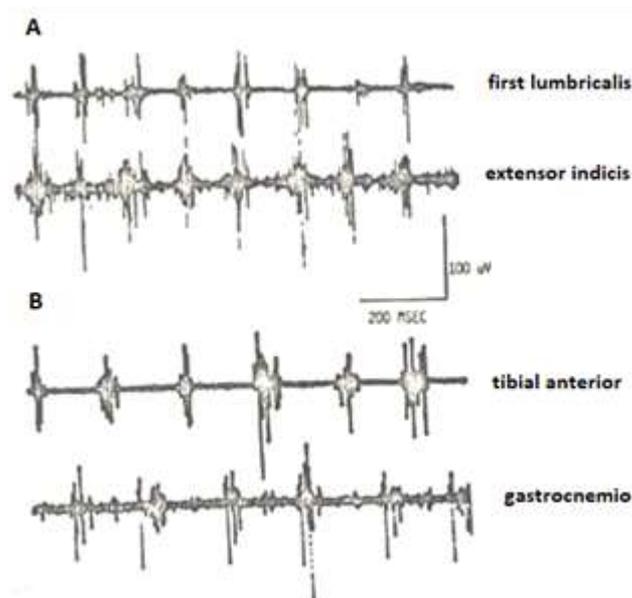


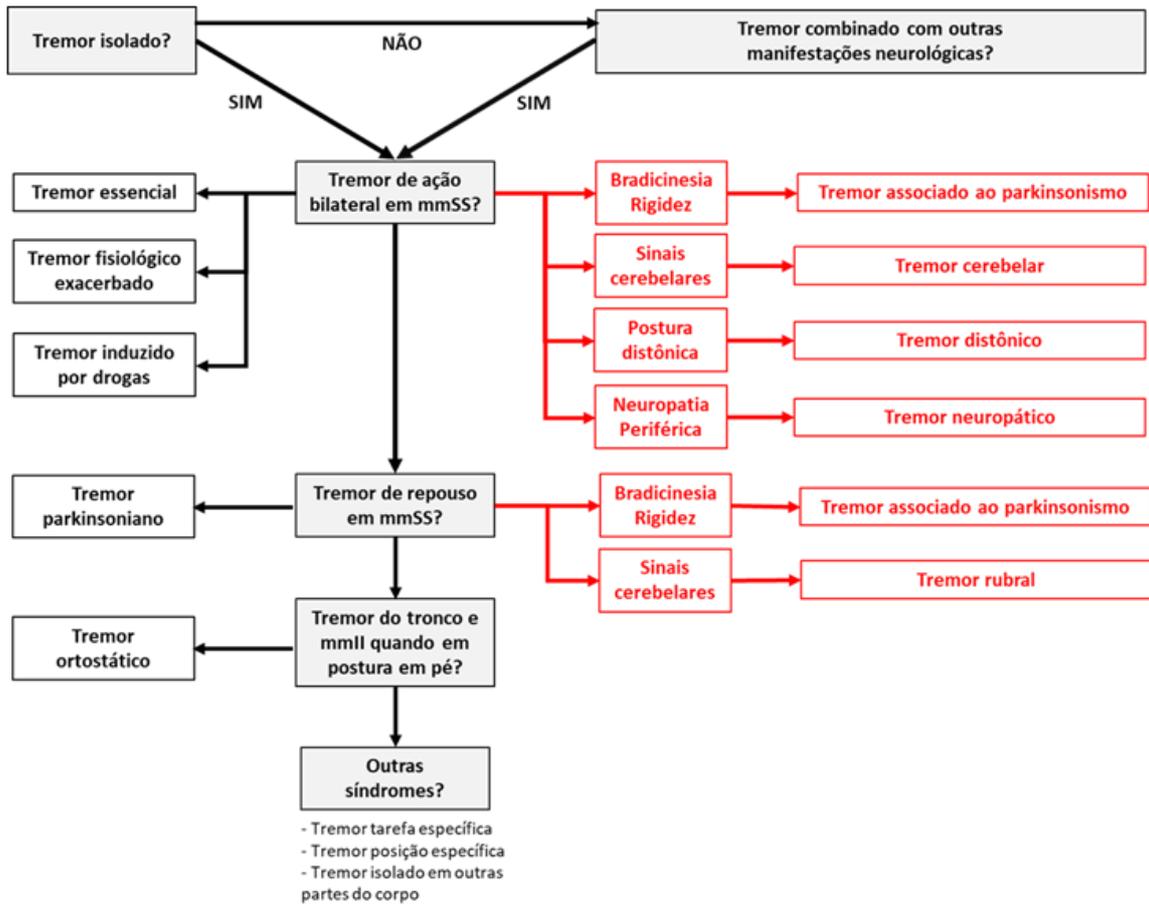
Figura mostra registros eletromiográficos de tremores, mostrando a ativação síncrona (A) e alternante de músculos antagonistas (Sabra and Hallett 1984). Veja que é possível identificar claramente as contrações musculares em cada músculo na eletromiografia.

A CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DOS TREMORES

Depois da caracterização clínica dos tremores partimos para a definição da sua provável etiologia. Os tremores têm várias possíveis etiologias entre várias doenças neurológicas de origem genética, neurodegenerativa, inflamatória, neoplásica, vascular, etc. Mas podemos dizer que a maioria dos casos de tremor num cenário de atendimento médico primário ou secundário vai estar entre 4 principais etiologias: tremor fisiológico amplificado, tremor induzido por drogas, tremor essencial, tremor parkinsoniano.

POSSÍVEIS ETIOLOGIA PARA OS TREMORES
Doenças neurodegenerativas: doença de Parkinson , atrofia de múltiplos sistemas, etc
Doenças genéticas: tremor essencial , neuroferritinopatias, ataxias espinocerebelares, doença de Fahr, neuropatias hereditárias, doença de Wilson, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome do tremor/ataxia frágil associada ao X, etc.
Doenças infecciosas e outras doenças inflamatórias: esclerose múltipla, encefalite letárgica, panencefalite esclerosante subaguda, HIV, doença de anticorpos antineuronais, etc
Distúrbios endócrinos e metabólicos: insuficiência nefrótica ou hepática, hipertireoidismo, hipoglicemia.
Neuropatias e atrofia musculares espinhais: síndrome de Kennedy, síndrome de Guillain-Barre, neuropatias induzidas por gamopatia monoclonal
Toxinas: intoxicação por mercúrio, chumbo, tolueno, etc.
Drogas: valproato, carbamazepina, fenitoína, tetrabenazina, antidepressivos, simpatomiméticos, broncodilatadores, lítio, neurolépticos, metoclopramida, amiodarona, levotiroxina, suspensão súbita de uso de benzodiazepínicos, álcool, outras drogas, uso de quimioterápicos como: vincristina, cisplatina, paclitaxel, doxorubicina, citosina arabinosídeo, ifosfamida, tacrolimus, 5-fluorouracil, metotrexato,
Outras: neoplasias cerebrais, lesões cerebrais diversas, ansiedade e estresse, fadiga, arrefecimento, etc

No fluxograma abaixo apresentamos uma sistemática da classificação dos tremores nos membros superiores e suas prováveis e principais etiologias.



TREMORES MAIS COMUNS

Tremor fisiológico

Trata-se de um tremor de ação de muita baixa amplitude e alta frequência e que normalmente não costuma ser perceptível a olho nu. Esse tremor está presente nos membros superiores, quando estão estendidos para a frente, de todas as pessoas, e pode ser detectado por instrumentos sensíveis, como acelerômetros. Por isso é chamado de tremor fisiológico. Ele decorre de oscilações mecânicas passivas por causa de irregularidades na ativação das unidades motoras nos músculos e até de perturbações causadas pela pulsação arterial. Ele fica então visível, quando as respostas dos fusos neuromusculares estão exacerbadas por algum fator como: ansiedade, uso de estimulantes, algumas drogas, fadiga muscular, etc., isso gera uma sincronização na atividade motora e amplifica o tremor fisiológico, tornando-o visível. Uma característica importante do tremor fisiológico é que ele depende das propriedades mecânicas do membro, especialmente da sua inércia e da rigidez da articulação. Por isso, o tremor fisiológico registrado no antebraço tem uma frequência de 3-5Hz, no punho tem 7-10Hz e nos dedos tem 17-30Hz. Como o tremor depende dessas propriedades mecânicas, se for adicionado um peso ao membro durante a manutenção de uma postura, tornando-o "mais rígido", o tremor muda de frequência (a frequência do tremor se reduz). Por causa dessa sensibilidade à interferência de um fator externo (peso aplicado no membro), o tremor fisiológico é considerado como um tremor de origem periférica, apesar da participação do arco reflexo monossináptico, que é um reflexo central, na sua fisiopatologia

O tremor fisiológico amplificado é normalmente um tremor postural de baixa amplitude e alta frequência, que acomete especialmente os membros superiores. Ele normalmente não causa grandes impactos funcionais. Entre as causas principais que amplificam o tremor fisiológico poderíamos destacar: a ansiedade, a fadiga, o hipertireodismo, o uso de algumas drogas estimulantes como agonistas β -adrenérgicos, cafeína, etc. O tremor que aparece em episódios de hipoglicemia também é um tremor fisiológico amplificado. Distúrbios metabólicos também podem causar esse tremor, assim como a abstinência alcoólica ou de tranquilizantes, especialmente de benzodiazepínicos, e o uso de outras drogas. O tremor fisiológico é totalmente revertido quando a causa é eliminada.

O diagnóstico é feito na presença de tremores de ação em membros superiores, de alta frequência nas mãos (>7Hz), de predomínio postural e associado a um potencial fator desencadeante.

Nos casos de tremor fisiológico é fundamental determinar qual é o fator desencadeante e eliminá-lo ou controlá-lo. Nos casos muito eventuais em que o tremor fisiológico amplificado causa significativas repercussões funcionais e não é possível eliminar a causa, é possível reduzir o tremor com o uso de betabloqueadores, como o propranolol. Isso porque a ativação de receptores beta-adrenérgicos nos fusos neuromusculares contribui para a sincronização da sua atividade e para a amplificação do tremor fisiológico.

Tremores induzido por drogas

Vários medicamentos podem induzir o aparecimento de tremores, geralmente nos membros superiores, e que geralmente se apresentam com distribuição corporal simétrica. Drogas que causam parkinsonismo podem induzir tremores de repouso. A maioria das outras drogas costumam provocar tremores de ação posturais ou cinéticos simples. O diagnóstico é feito quando na presença de tremores há o uso concomitante de medicações que podem provocá-lo. Por isso, a informação mais útil na história clínica é o relato da associação entre o início do uso, ou o aumento da dose do medicamento, e

o aparecimento dos tremores. Algumas vezes os tremores podem surgir após um longo período de uso da medicação, como ocorre no caso do uso da amiodarona. De qualquer forma, o fato do paciente não relatar associação entre o uso da droga e o aparecimento do tremor não exclui completamente o diagnóstico.

Normalmente a redução da dose, ou a suspensão do medicamento responsável leva à diminuição ou ao desaparecimento dos tremores em poucas semanas. Mas, em alguns casos, como nos tremores induzidos pela flunarizina e cinarizina, pode demorar um longo período até a remissão dos tremores. Além disso, certas drogas como o lítio e a fenitoína podem induzir lesões cerebelares, e por isso, mesmo com a suspensão do uso, os tremores podem persistir.

É importante sempre considerar a hipótese de tremor induzido ou agravado por medicações em pacientes com tremores. Por isso é fundamental sempre listar todas as drogas em uso e identificar aquelas que poderiam causar o problema. Pacientes portadores de TE podem ter seus sintomas exacerbados por essas medicações tremorgênicas, e a interrupção do seu uso pode pelo menos diminuir a intensidade dos tremores.

A fisiopatologia dos tremores induzidos por drogas certamente é muito variável, mas na maioria das vezes o tremor tem características de um tremor fisiológico amplificado. Por isso, muitas vezes o uso de beta-bloqueadores pode ajudar na redução do sintoma.

O tratamento ideal é a identificação e a suspensão do uso do medicamento responsável.

Algumas drogas que mais comumente podem causar tremores
Agonistas β -adrenérgicos (broncodilatadores)
Metilxantinas
Antidepressivos (tricíclicos, ISRS, INSRS)
Lítio
Ácido Valpróico, carbamazepina, fenitoína
Neurolépticos, metoclopramida
Amiodarona, procainamida, mexiletina
Abstinência de álcool ou outras drogas, inclui benzodiazepínicos
Antineoplásicos: vincristina, cisplatina, doxorubicina, tacrolimus, metotrexato, etc
Cinarizina, Flunarizina

Tremor essencial

O tremor essencial (TE) afeta cerca de 1% da população geral e 4% a 5% das pessoas com mais de 65 anos de idade (Shanker 2019). Apesar de ser frequentemente considerado como um “tremor benigno”, ele pode causar problemas funcionais significativos em alguns pacientes. A idade de início dos tremores tem uma distribuição bimodal, em alguns casos eles se iniciam na idade de adulto jovem, em torno dos 25 anos de idade, enquanto em outros casos eles se iniciam após os 45 anos de idade. “Tremor senil” era o termo utilizado antigamente para designar o TE de início em idosos.

Os tremores acometem mais frequentemente os membros superiores, mas podem também afetar outras regiões corporais como a cabeça, a voz, etc. Tremores na boca ou mandíbula são raros. Os

tremores são bilaterais e tendem a ser simétricos, mas pode haver alguma assimetria. Os tremores são tipicamente de ação, e costumam ser observado durante a manutenção da postura (tremor postural) e durante a realização de movimentos (tremor cinético simples e/ou de intenção). Eles se instalam insidiosamente, e tendem a piorar de intensidade com o tempo, e isso ocorre de maneira mais evidente nos idosos. O esforço físico e a ansiedade aumentam transitoriamente o tremor, assim como o uso de drogas estimulantes como a cafeína. Por outro lado, em cerca de 70% dos casos a ingestão de bebida alcoólica reduz transitoriamente os tremores. Embora não seja uma característica patognomônica ou essencial, essa observação pode ser útil na definição do diagnóstico. Alguns pacientes, especialmente os mais idosos ou com longa duração dos sintomas, podem apresentar um leve tremor de repouso e pode ser que o tremor de ação seja predominantemente de intenção, mas não há sinais nítidos de parkinsonismo ou ataxia. Normalmente o TE é uma síndrome de tremor isolado, ou seja, não há outras manifestações neurológicas associadas ao quadro. Entretanto, uma parcela de pacientes pode apresentar algumas alterações neurológicas discretas e de significado incerto, como alterações cerebelares sutis expressas por dificuldades na marcha pé-ante-pé e discretos sinais de dismetria; outros, como dissemos podem apresentar um discreto tremor de repouso. Esses casos de TE com alterações neurológicas incertas são agora denominadas TE-plus (Bhatia, Bain et al. 2018). Os pacientes com TE parecem ter maior risco para desenvolverem perda auditiva com o envelhecimento.

A etiologia exata do TE não é conhecida, mas há evidências suficientes para afirmar que se trata de uma doença hereditária, embora nenhum gene ou mutação específica tenha sido associada à doença. Cerca de 50% dos pacientes com TE têm história familiar positiva, e há 60% de concordância na ocorrência do tremor em irmãos gêmeos monozigóticos. A herança do TE parece ser poligênica.

A fisiopatologia do TE também não é completamente conhecida, mas certamente está associada a anormalidades envolvendo circuitos neurais cerebelares. A maioria dos estudos indica que não há alterações patológicas cerebrais nos pacientes com TE, mas estudos recentes têm apontado a possibilidade de ocorrerem alterações sutis em células do cerebelo, embora até o momento não haja consenso sobre isso.

O diagnóstico do TE é clínico e se baseia no reconhecimento das manifestações clínicas características e na exclusão de outras causas para o tremor. As principais causas alternativas a serem descartadas são aquelas que causam tremor fisiológico amplificado e os tremores induzidos por medicamentos ou drogas. Também é muito importante diferenciar o TE da doença de Parkinson. Isso porque é muito comum ocorrerem confusões de diagnóstico entre esses 2 problemas. Isso ocorre porque embora o tremor de repouso seja característico da doença de Parkinson, ele pode estar presente em alguns pacientes com TE. Além disso, alguns pacientes com doença de Parkinson podem apresentar tremores de ação em membros superiores além do tremor de repouso característico.

Existem vários critérios clínicos para diagnóstico de TE na literatura, os mais recentes definem o TE como (Bhatia, Bain et al. 2018):

- 1) Uma síndrome de tremores de ação bilaterais, que acometem os membros superiores
- 2) Com ou sem tremores em outras localizações corporais
- 3) Com duração de pelo menos 3 anos
- 4) Sem a presença de outros sintomas neurológicos*

*Se houver sinais neurológicos sutis de significado incerto o diagnóstico será de TE-plus

Os pacientes com TE que procuram atendimento médico para os tremores geralmente sofrem impacto deles nas atividades do dia-a-dia.

O tratamento do TE é sintomático e consiste na educação do paciente sobre o seu problema, incluindo orientação para a redução da ingestão diária de cafeína, controle da ansiedade, etc. É muito importante esclarecê-lo em relação ao prognóstico relativamente benigno do quadro.

O tratamento sintomático pode ser feito com a indicação de drogas que diminuem o tremor. As drogas efetivas utilizadas são:

- Propranolol: nas doses de 80-240mg/dia
- Primidona: nas doses de 100-400mg/dia
- Topiramato: nas dose de 25-100mg/dia

Essas drogas podem ser usadas isoladamente ou em combinação, na dependência da necessidade de cada caso. Não se indica o uso do álcool para o controle dos tremores por vários motivos. Um deles, é que embora haja melhora imediata, ela é transitória e de curta duração, e é seguida por um período de rebote com piora transitória dos tremores. O propranolol também tem um efeito de início muito rápido sobre os tremores, e pode ser utilizada esporadicamente, pouco antes de eventos em que o paciente teme pela presença ou aumento do tremor.

Casos graves de TE que não são controlados com os medicamentos acima, podem ser tratados cirurgicamente. O tratamento habitual é a inativação do núcleo ventral intermédio (Vim) do tálamo contralateral. Isso pode ser realizado através de procedimento cirúrgico estereotáxico com ablação do núcleo por lesão térmica, ou então pelo implante de estimulador cerebral profundo (DBS: deep brain stimulation). Alternativas recentes incluem a realização da lesão talâmica sem a realização de cirurgia, com aplicação focalizada através do crânio, por métodos estereotáxicos, de radiação ou ultrassom. Essas intervenções são muito eficientes para reduzir os tremores dos membros superiores, e são realizadas geralmente unilateralmente, com o objetivo de produzir melhora funcional na mão dominante.

Tremores no parkinsonismo

O tremor típico que caracteriza o parkinsonismo é o tremor de repouso, que se manifesta geralmente na mão, e que se caracteriza por movimentos rítmicos e repetitivos de anteposição do polegar aos outros dedos, simulando o ato de “rolar pílulas” ou “contar dinheiro”. Esse tremor de repouso desaparece quando o membro superior é posto em ação para manter uma postura ou realizar alguma atividade motora. Entretanto, no parkinsonismo, e especialmente na doença de Parkinson podem também ocorrer tremores de ação. Esses tremores são geralmente posturais e acometem os membros superiores. Dessa forma, a presença desses tremores posturais pode confundir e levar ao diagnóstico equivocado de TE. Por outro lado a presença de um tremor de repouso em um paciente com TE pode levar ao diagnóstico incorreto de doença de Parkinson, se o examinador não souber pesquisar os outros sinais de parkinsonismo. Além disso, alguns pacientes com doença de Parkinson podem apresentar tremores de ação sem a presença do típico tremor de repouso. Por esses motivos, ocorrem frequentemente erros de diagnóstico diferencial entre doença de Parkinson e tremor essencial.

Geralmente os tremores parkinsonianos são assimétricos ou unilaterais, mas em alguns casos podem simétricos. Um tremor típico parkinsoniano é o tremor re-emergente, em que um tremor de repouso na mão desaparece momentaneamente quando o paciente estende as mãos para a frente, e reaparece como um tremor postural logo após um breve intervalo. Na doença de Parkinson os pacientes podem eventualmente apresentar tremor cefálico e mandibular. O tratamento do tremor parkinsoniano é o mesmo que o utilizado para tratar o parkinsonismo.

TREMORES MAIS RAROS

Tremores cerebelares

Os tremores cerebelares são resultado de patologias que acometem o cerebelo e suas vias, por isso tem inúmeras potenciais etiologias específicas e normalmente se manifestam juntamente a outros sinais neurológicos de disfunção cerebelar, ou seja, de ataxia. Os tremores cerebelares são tipicamente tremores de intenção nos membros superiores, mas algumas vezes estão associados à presença de tremores posturais. No tremor de intenção, a oscilação do membro se acentua quando a mão ou o dedo se aproxima de tocar o alvo. Alguns pacientes com TE apresentam um tremor de intenção, mas normalmente não apresentam sinais evidentes de ataxia cerebelar. Por outro lado, os pacientes com tremor de origem cerebelar manifestam sinais nítidos de ataxia cerebelar como: incoordenação, disdiadocinesia, dismetria, nistagmo, alterações na marcha e do equilíbrio. Não há um tratamento muito eficaz para controlar os tremores cerebelares ou a ataxia. Alguns casos específicos, com tremores muito acentuados podem se beneficiar do tratamento cirúrgico com intervenção sobre o tálamo.

Tremor distônico

Alguns pacientes com distonia podem apresentar tremores, além dos movimentos distônicos típicos. Esses tremores podem se manifestar na região corporal acometida pela distonia ou em outras parte do corpo, e são denominados: tremores distônicos. Isso porque são considerados movimentos involuntários provocados pela distonia. Quando uma distonia está claramente presente o diagnóstico não é difícil. O problema é quando não há uma distonia evidente, já que em alguns pacientes a distonia pode ser discreta. O tremor distônico pode se apresentar nos membros superiores, como um tremor postural, mas pode ser também de repouso, e geralmente é unilateral ou então muito assimétrico. Outras vezes o tremor distônico pode se manifestar como um tremor de voz ou de cabeça, ou como um tremor específico da escrita. O examinador pode detectar a presença sutil da distonia, observando a presença de posturas distônicas das mãos durante a manutenção de posturas ou durante a escrita, ou notando algum discreto desvio cefálico sugestivo de distonia cervical.

O tratamento do tremor distônico não é simples, o tratamento farmacológico não costuma ser muito eficiente. Alguns casos específicos como casos de tremor cefálico podem responder bem ao tratamento com toxina botulínica.

Tremor de Holmes

É um tremor unilateral em um dos membros superiores, de repouso, de intenção e eventualmente também postural. Ele é causado por lesões adquiridas localizadas no mesencéfalo, cerebelo ou tálamo. O tratamento é feito com uso de drogas anticolinérgicas associadas ao uso de levodopa.

Tremor ortostático

O tremor ortostático primário é uma síndrome de tremor generalizado de alta frequência (13-18 Hz) que ocorre quando o paciente está de pé. Ele é mais perceptível no tronco e nas pernas. A confirmação do diagnóstico é feita com o registro da frequência típica do tremor pelo exame de eletromiografia (EMG). A fisiopatologia e a etiologia desse tremor não são bem estabelecidos. O tratamento é feito com o uso de clonazepam, gabapentina, e alguns casos são tratados com implante

bilateral de estimuladores cerebrais profundos (DBS – deep brain stimulation) nos tálamos.

Tremor associado a neuropatias periféricas

É um tremor de ação observado nos membros superiores de alguns pacientes com neuropatias hereditárias ou inflamatórias raras.

Tremor funcional

São tremores referidos pelos pacientes como involuntários, mas que ao exame apresentam características que sugerem que sejam na verdade movimentos voluntários. Numa parte desses casos o paciente simula a presença de tremores, geralmente para obter alguma vantagem. Noutra parte a fisiopatologia é mais complicada, e envolve mecanismos psicológicos complexos, e não há vontade deliberada e consciente de causar os movimentos. O tratamento também é complicado

BIBLIOGRAFIA

Barbosa, M. T., P. Caramelli, M. C. Cunningham, D. P. Maia, M. F. Lima-Costa and F. Cardoso (2013). "Prevalence and clinical classification of tremor in elderly--a community-based survey in Brazil." Mov Disord **28**(5): 640-646.

Bhatia, K. P., P. Bain, N. Bajaj, R. J. Elble, M. Hallett, E. D. Louis, J. Raethjen, M. Stamelou, C. M. Testa, G. Deuschl, P. Tremor Task Force of the International and S. Movement Disorder (2018). "Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society." Mov Disord **33**(1): 75-87.

Fahn S, T. E., Marin C (1993). Clinical rating scale for tremor. Baltimore, Williams & Wilkins.

Saifee, T. A. (2019). "Tremor." Br Med Bull **130**(1): 51-63.