

Tremor Essencial

Essential Tremor

Adolfo Vasconcelos de Albuquerque¹

RESUMO

O tremor essencial é um dos mais frequentes motivos de consulta ao neurologista e sempre foi considerado uma desordem monossintomática e benigna. Hoje, no entanto, há fortes evidências de que o tremor essencial é uma doença heterogênea e lentamente progressiva, podendo causar importante diminuição da qualidade de vida de alguns pacientes. Pode ocorrer de forma esporádica ou com padrão familiar, até o momento há três *loci* cromossômicos relacionados ao tremor essencial, são eles: cromossomo 3q13 (ETM1), 2p22 (ETM2) e 6p23. O principal diagnóstico diferencial é o parkinsonismo. As drogas de escolha para o tratamento ainda são o propranolol e a primidona, mas a gabapentina, o topiramato e o alprazolam são opções terapêuticas. A cirurgia está indicada para casos graves e refratários. Neste estudo de revisão buscamos uma atualização sobre os principais aspectos do tremor essencial já que é uma doença comum na prática diária de qualquer médico.

Unitermos. Tremor, Tremor Essencial, Transtornos Motores.

Citação. Albuquerque AV. Tremor Essencial.

ABSTRACT

Essential tremor is one of the most frequent reasons for consulting a neurologist and has always been considered a monosymptomatic and benign disorder. Today, however, there are strong evidences that essential tremor is a heterogeneous and slowly progressive sickness, with the potential to cause diminution of quality of life in some patients. This may occur sporadically or with the familiar pattern, up to now there are three chromosomal *loci* related to essential tremor, being: chromosomes 3q13(ETM1), 2p22 (ETM2) and 6p23. The main diagnostic differential is Parkinsonism. Drugs of choice for treatment are propranolol and primidone, but gabapentin, topiramate and alprazolam are therapeutic options. Surgery is indicated for serious and refractory cases. In this review study we seek to make an actualization of the principal aspects of essential tremor since it is a common sickness in the daily practice of any doctor.

Keywords. Tremor, Essential Tremor, Movement Disorders.

Citation. Albuquerque AV. Essential Tremor.

Endereço para correspondência:

Dr. Adolfo V Albuquerque
R Ulisses Braga Júnior 336, Avenida Rotary
CEP 57050-530, Maceió-AL, Brasil.
E-mail: adolfo.vasconcelos@hotmail.com

Trabalho realizado no Centro Médico Agnaldo Machado, Maceió-AL, Brasil.

1. Neurologista, Mestrando em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Maceió-AL, Brasil.

Revisão

Recebido em: 04/02/09

Aceito em: 26/10/09

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Tremor é classicamente definido como um distúrbio do movimento oscilatório de uma determinada parte do corpo com caráter rítmico¹. Geralmente é classificado de acordo com a situação em que ocorre, podendo ser um tremor de repouso, postural ou cinético. A causa mais comum de tremor de repouso é a doença de Parkinson. Já a causa mais comum de tremor postural e cinético é o tremor essencial. Existem, no entanto, diversas outras condições que também podem se manifestar com tremor, dentre essas podemos citar: outras síndromes parkinsonianas, doenças heredo-degenerativas (como, por exemplo, doença de Huntington, doença de Wilson, doença de Hallervorden-Spatz e a neuro-acantocitose), tremor rubral, tremor distônico, tremor associado a drogas e a doenças do sistema nervoso periférico.

A avaliação de um paciente com tremor deve incluir uma adequada história clínica, exame físico e, em alguns casos, exames complementares. Na anamnese não devemos deixar de perguntar sobre a idade de início, fatores que aliviam e exacerbam o tremor, sintomas associados, uso de drogas e história familiar. No exame físico é essencial definir se o tremor é de repouso, postural ou cinético. Deve-se realizar exame físico e neurológico completos. A pesquisa de sinais de parkinsonismo (rigidez em roda denteada, bradicinesia e instabilidade postural) é essencial, pois a doença de Parkinson é o principal diagnóstico diferencial do tremor essencial.

Os critérios diagnósticos mais utilizados para o tremor essencial foram estabelecidos em 1998 no Consenso da Sociedade de Distúrbio do Movimento. Os critérios de inclusão são: tremor postural com ou sem tremor cinético que envolve mãos e antebraços, bilateral, simétrico, persistente e visível. São critérios de exclusão: Outros sinais neurológicos anormais, presença de causas conhecidas de aumento do tremor fisiológico, exposição recente a drogas que causem tremor ou estado de abstinência a drogas, evidências clínicas de origem psicogênica, evidências convincentes de início súbito, tremor isolado na perna, língua, queixo ou voz, tremor ortostático, em tarefas ou posições específicas¹.

Quadro clínico

O tremor essencial é descrito como um tremor de ação (postural ou cinético), bilateral, que mais frequentemente afeta os braços, o segmento cefálico e a voz. Ocasionalmente pode acometer também as pernas, o queixo e o tronco¹⁻³. A frequência do tremor varia entre 4 e 12 Hz. Os membros superiores são os mais

comumente acometidos. Em 34-53% dos pacientes há acometimento tanto dos braços quanto do segmento cefálico, e, em apenas 1-10% há acometimento apenas do segmento cefálico. Quando o tremor se espalha ao longo do tempo de um segmento corporal para outro, isso geralmente se dá dos braços para o segmento cefálico, o contrário é bastante incomum⁴. Existe grande variabilidade na apresentação clínica da doença, mas ainda não está claro se isso se deve a subtipos distintos de tremor essencial (formas de tremor essencial que possam diferir quanto a etiologia, razão de progressão e resposta ao tratamento). Pacientes com início da doença após os 60 anos e sem acometimento cefálico (tremor apenas nos membros superiores) tiveram evolução mais rápida em relação a outros grupos estudados. Isso sugere que esses subgrupos de pacientes com tremor essencial devem ser avaliados buscando-se identificar uma possível heterogeneidade genética⁵.

Algumas características que estão associadas a maior severidade do tremor são: doença de longa duração, presença de tremor de voz, assimetria, início unilateral e idade mais avançada⁶.

O tremor essencial sempre foi considerado uma doença monossintomática e benigna. Hoje, no entanto, há fortes evidências de que o tremor essencial é uma doença heterogênea e lentamente progressiva, podendo causar importante diminuição da qualidade de vida dos pacientes^{6,7}. Estudos recentes têm ampliado o espectro clínico da doença, incluindo sinais cerebelares, traços específicos de personalidade e sintomas comportamentais⁶. Avaliações neuropsicológicas de pacientes com tremor essencial demonstraram leve déficit da fluência verbal, da lembrança de palavras, de aspectos específicos da atenção, da memória de trabalho e de funções executivas. Esses déficits cognitivos são semelhantes ao que são observados em lesões cerebelares, reforçando o papel do cerebelo na cognição e também na patogênese do tremor essencial⁸. Um estudo controlado identificou leve déficit de olfação em pacientes com tremor essencial mesmo no início da doença, semelhante ao que ocorre, por exemplo, na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson. Esse é mais um dado que reforça a possibilidade de que o tremor essencial seja uma doença neurodegenerativa de evolução lenta⁹.

Epidemiologia

O tremor essencial é o tipo mais comum de tremor e uma das mais comuns doenças neurológicas⁴. Atinge 0,08 a 220 indivíduos por 1000 habitantes. Na população acima de 40 anos de idade tem uma prevalência de até 5,0%, já na população abaixo de 40 anos

varia de 2.2 a 3.3%^{4,10,11}.

Fisiopatogenia

A fisiopatogenia do tremor essencial não é bem compreendida. Várias pesquisas indicam que o tremor essencial pode estar associado a anormalidade no triângulo de Guillain-Mollaret (núcleo rubro, núcleo olivar inferior e cerebelo), oscilações intrínsecas originadas anormalmente na oliva inferior se espalhariam através das vias olivocerebelares originando o tremor⁶. Outros estudos sugerem que o córtex sensitivo-motor pode desempenhar um papel na geração do tremor. Uma pesquisa que avaliou o potencial evocado somatossensitivo no nervo mediano de 10 pacientes com tremor essencial encontrou potenciais normais em repouso. Já durante o tremor, os autores registraram redução de todos os componentes corticais, exceto da onda fronto-central N30. Esses resultados sugerem que uma disfunção no córtex envolvido na resposta da onda N30 pode estar envolvida na patogênese do tremor essencial¹².

Não há alterações anatomopatológicas típicas descritas em pacientes com tremor essencial, mas os estudos publicados são antigos e não incluem avaliações quantitativas das células de Purkinje cerebelares e dos neurônios olivares⁴.

Genética

O tremor essencial pode ocorrer de forma esporádica ou com padrão familiar, a frequência de outros casos dentro da mesma família varia entre 17 e 100%⁹. Estudos indicam que há concordância entre gêmeos monozigóticos de mais de 93% e em dizigóticos de 29%. Até o momento, há três *loci* cromossômicos relacionados ao tremor essencial, são eles: cromossomo 3q13 (ETM1), 2p22 (ETM2) e 6p23^{12,13}.

Diagnóstico diferencial

O tremor essencial é um quadro muito comum, mas confusões diagnósticas ainda são frequentes. Um estudo que avaliou 71 pacientes com diagnóstico prévio de tremor essencial aplicando os critérios do consenso chegou à conclusão que, em 37% dos casos, o diagnóstico de tremor essencial estava equivocado. Em 15% desses casos o diagnóstico correto era doença de Parkinson, em 8% distonia, em 7% havia associação de doença de Parkinson e tremor essencial e em 6% outras doenças eram as causas do tremor¹⁴.

O tremor parkinsoniano se impõe como principal diagnóstico diferencial do tremor essencial. É a principal causa de tremor de repouso (ao contrário do tremor essencial que é a principal causa de tremor

postural e cinético). É importante ressaltar, no entanto, que o tremor essencial pode ocorrer também no repouso e o tremor parkinsoniano pode ser também postural³. O tremor essencial é um tremor fino, rápido (com frequência entre 4-12 Hz), que ocorre em qualquer idade (sendo mais comum após os 40 anos), piora com as emoções, com a fadiga e melhora consideravelmente com a ingestão de bebidas alcoólicas. O tremor parkinsoniano é mais lento (frequência entre 5-7 hz). Tem um padrão clássico em pronação e supinação sugerindo o movimento de “contar dinheiro”, já no tremor essencial, o padrão do movimento é em flexão e extensão. Para que se faça o diagnóstico de doença de Parkinson há a necessidade de no mínimo dois dos critérios descritos como tetrade clássica parkinsoniana (tremor, rigidez em roda dentada, bradicinesia e instabilidade postural). A bradicinesia pode ser leve no início da doença de Parkinson, assim como a rigidez que pode ser discreta e perceptível apenas com manobras de sensibilização (manobra de co-ativação em espelho). Isso pode dificultar o diagnóstico diferencial com o tremor essencial em alguns casos. Outra situação que pode gerar confusão diagnóstica é a associação de tremor essencial com doença de Parkinson. Existem estudos que indicam que há um déficit de olfação mais leve em pacientes com tremor essencial quando comparados a pacientes com doença de Parkinson, mas o uso dessa ferramenta como auxiliar no diagnóstico diferencial entre as duas doenças ainda depende de mais pesquisas⁹. Devemos evitar diagnósticos precipitados (muitas vezes para responder aos anseios dos pacientes) já que em alguns casos o diagnóstico diferencial entre tremor essencial e o tremor parkinsoniano pode ser difícil nas primeiras avaliações mesmo para neurologistas experientes. O adequado acompanhamento clínico, no entanto, é suficiente para dirimir a maior parte dessas dúvidas.

O tremor distônico é outra condição frequentemente confundida com o tremor essencial. Algumas outras características clínicas das distonias, no entanto, ajudam no diagnóstico diferencial, são elas: a presença de posturas distônicas associadas nos membros ou no pescoço, a hipertrofia da musculatura envolvida, a presença de truques sensitivos diminuindo o tremor, a queixa de dor na região acometida e o padrão não rítmico do tremor⁴.

Alguns pacientes com neuropatias periféricas desenvolvem um tremor predominantemente postural e cinético, semelhante ao tremor essencial. As neuropatias desmielinizantes são as mais frequentemente associadas a esse tipo de tremor (doença de Charcot-

Marie-Tooth tipo 1A, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e, principalmente, neuropatias associadas a gamopatias monoclonais IgM).

O tremor cerebelar é predominantemente intencional podendo também ser postural. Não se manifesta no repouso. Pode ser uni ou bilateral, com frequência abaixo de 5 Hz. Já o tremor de Holmes (antes mais conhecido como tremor rubral) é um tremor de intenção e de repouso (o que ajuda no diagnóstico diferencial com o tremor cerebelar), frequentemente resulta de uma lesão do sistema nervoso central⁴.

Outras condições devem ser lembradas. A doença de Wilson deve ser pesquisada principalmente nos casos de tremor cinético ou postural iniciado antes dos 40 anos. O tremor fisiológico exacerbado faz parte do diagnóstico diferencial do tremor essencial. Hipertireoidismo, stress e o uso de alguns medicamentos estão entre as principais causas de exacerbação do tremor fisiológico. Podemos citar como exemplos de drogas que exacerbam o tremor fisiológico: valproato, amiodarona, hormônios tireoidianos, neurolépticos, lítio, antidepressivos, anfetaminas e broncodilatores. É importante que o médico pergunte quais as drogas em uso, já que muitos pacientes não fornecem espontaneamente essa informação por não considerá-la relevante. Pacientes com pré-mutação CGG no gene FMR1 (entre 50 e 200 expansões) podem apresentar a síndrome da ataxia/tremor associada ao X frágil (FX-TAS), esse quadro pode ser confundido com o tremor essencial em homens.

Tratamento

O tratamento não está indicado em casos leves que não causam comprometimento funcional¹⁵. O tratamento inicial do tremor essencial é com medicamentos. Classicamente, as drogas de escolha são o propranolol e a primidona. O propranolol deve ser evitado em pacientes asmáticos, com insuficiência cardíaca descompensada e bloqueios cardíacos. Deve ser iniciado com 10 mg e titulado progressivamente de acordo com a resposta clínica, podendo chegar até 320 mg/dia. O uso de propranolol de liberação prolongada tem a mesma eficácia que o propranolol convencional^{15,16}. A primidona é eficaz, mas frequentemente pouco tolerada no início do tratamento, já que muitos pacientes se queixam de náuseas, vômitos ou ataxia. Essa droga deve ser iniciada com 50 mg/dia e ajustada lentamente até no máximo 1000 mg (de acordo com a tolerabilidade e com a resposta clínica). Outras opções terapêuticas são a gabapentina (1200-3600 mg), o topiramato (200 e 400mg), o alprazolam (0.75-2.75 mg)

e a nimodipina (120 mg). Neurolépticos atípicos são pouco utilizados no tratamento do tremor essencial. A olanzapina em monoterapia pareceu ser eficaz em um estudo prospectivo, mas outros estudos controlados precisam ser realizados para confirmar a eficácia dessa droga no tratamento do tremor essencial^{17,18}. A toxina botulínica pode ser útil principalmente no tremor cefálico que, em geral, é mais resistente ao tratamento medicamentoso. O tratamento cirúrgico está indicado em casos graves, refratários ao tratamento clínico. A técnica cirúrgica de escolha é a estimulação cerebral profunda contínua com eletrodos implantados no núcleo ventral intermédio do tálamo^{4,15}. Há relatos de ótima resposta a essa técnica em pacientes com a forma severa de tremor essencial, com destaques para a segurança e a possível reversibilidade do procedimento¹⁹.

CONCLUSÕES

A idéia de que o tremor essencial é uma doença benigna e monossintomática vem se modificando, o espectro clínico da doença vem sendo ampliado e já se considera o tremor essencial uma doença claramente heterogênea e que pode ter um caráter lentamente progressivo. O tremor essencial é uma doença comum na prática clínica de qualquer médico, mas confusões diagnósticas ainda são frequentes. É importante, portanto, que sejam conhecidas as principais características da doença já que o diagnóstico é eminentemente clínico.

REFERÊNCIAS

1. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of The Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998;13(suppl 3):2-23.
2. Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1235-37.
3. Mattos JP. Diagnóstico diferencial dos tremors. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:320-3.
4. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-10.
5. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol* 2000;57:1194-8.
6. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007;20:447-52.
7. Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet* 2007;7:1152-4.
8. Troster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002;9:143-51.
9. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: A deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002;26:1631-3.
10. Louis ED, Ottman R, Hauser A. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998;13:5-10.

11. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003;61:1804-6.
12. Restuccia D, Valeriani M, Barba C, Le Pera D, Bentivoglio A, Albanese A, et al. Abnormal gating of somatosensory inputs in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2003;114:120-9.
13. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetic of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-64.
14. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosis essential tremor? *Arch Neurol* 2006;63:1100-4.
15. Louis ED. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001;345:887-91.
16. Troiano AR, Teive HAG, Fabiani GB, Zavala JAA, Sá DS, Germiniani FMB, et al. Uso do propranolol de ação prolongada em 40 pacientes com tremor essencial e virgens de tratamento: um ensaio clínico não controlado. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:86-90.
17. Sethi KD. Tremor. *Curr Opin Neurol* 2003;16:481-5.
18. Yetimalar Y, Irtman G, Gurgor N, Basoglu M. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *Eur J Neurol* 2003;10:79-82.
19. Nasser JÁ, Falavigna A, Alaminos A, Bonatelli AP, Ferraz F. Estimulação cerebral contínua (DBS) talâmica para controle do tremor. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:429-34.