



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O papel da estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento do tremor misto: a propósito de um caso clínico

Vasco Paisana Pires Almeida

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Assunção Vaz Patto

Co-orientador: Dr. Nuno Pinto

Covilhã, abril de 2017

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem um exemplo para mim. Pela força, paciência e dedicação que só eles sabem demonstrar, não só nos tempos de bonança como também nos de tormenta, e toda a sua inspiração que me incentivam a ser um melhor ser humano e um melhor profissional de saúde.

Ao meu irmão Gonçalo, por me mostrar que, mesmo que estejamos perante uma situação que nos pareça não ter resolução, podemos ultrapassá-la desde que nos mantenhamos calmos e humildes connosco próprios.

Aos meus avós, por todo o carinho e motivação ao longo destes seis duros anos de curso. O meu sonho de me formar médico é para ser partilhado especialmente convosco.

À Mariana, por me conhecer como ninguém. Pela amizade e amor incomensuráveis e inigualáveis. Pela devoção, empenho e sacrifício. Por dizer sempre as palavras certas. Por ser o meu porto seguro.

Ao Mickael, meu grande amigo e colega de casa desde os nossos 19 anos. Obrigado por me teres feito sentir sempre em casa, pelos momentos de risota juntos e, acima de tudo, pela grande amizade que nos une e que nos vai unir para sempre.

À Professora Doutora Assunção Vaz Patto por me ter estendido a mão desde o início. Pela orientação, paciência, tempo dedicado e saberes partilhados, um sincero e carinhoso obrigado.

Ao Dr. Nuno Pinto, pela disponibilidade e dedicação que em muito contribuíram para este trabalho e pela partilha de conhecimentos que possibilitaram um ágil manuseamento de toda a informação.

Ao paciente J.A., por ter me dado a oportunidade de partilhar a sua história e de aprender acerca de uma técnica tão inovadora e que, num futuro próximo, poderá efetivamente melhorar a qualidade de vida de muitos doentes com distúrbios do movimento.

À Universidade da Beira Interior e, especialmente, à Faculdade de Ciências de Saúde, seu corpo docente, direção e administração que, ao longo dos seis anos, me proporcionaram uma excelente formação profissional e também pessoal.

Aos meus amigos, os de sempre e os que conheci cá, e restante familiares que sempre contribuíram para a construção humana da minha pessoa e me fizeram ver que há sempre algo novo para aprender, para descobrir e para arriscar.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho e fizeram parte da minha formação.

Resumo

Introdução: Doente do sexo masculino, 69 anos, com o diagnóstico de síndrome parkinsoniana com tremor misto (tremor de repouso e tremor cerebelar) mais acentuado do lado esquerdo, rigidez e bradicinesia ligeiras, de evolução gradual desde há 30 anos. É seguido na consulta de neurologia da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), com uma história de insucessos terapêuticos farmacológicos sucessivos pois, apesar de ter realizado a terapêutica otimizada com a associação carbidopa + levodopa, para além da restante medicação, tem vindo a sofrer um agravamento dos seus tremores, tendo sido proposto para estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Trata-se de uma técnica não invasiva de estimulação craniana que tem ganho popularidade devido ao seu potencial terapêutico nos sintomas motores de doentes parkinsonianos.

Metodologia: Relativamente à componente teórica do trabalho, a revisão bibliográfica foi realizada baseada em livros atualizados e em bases de dados biomédicas reconhecidas, como *Pubmed* e *Medscape*. Quanto à componente prática, foi efetuada a recolha da história clínica completa bem como o exame físico, no dia 27 de fevereiro de 2015, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI). De 12 a 16 de março de 2015, o doente foi sujeito a 5 sessões diárias de estimulação em que se aplicaram sequencialmente 1200 pulsos de EMTr inibitória a 0.9 Hz sobre o córtex motor primário em ambos os hemisférios e efetuou-se a medição da pontuação UPDRS em dois momentos: antes do procedimento, pré-EMTr, a 27 de fevereiro de 2015; e pós-EMTr, a 06 de junho de 2015.

Resultados: Os resultados revelaram um aumento da pontuação da escala UPDRS após a aplicação da EMTr, ou seja, um agravamento da sua sintomatologia motora, à custa do agravamento da escrita, do vestir, do discurso e do tremor de repouso. O único parâmetro que experimentou uma melhoria após o procedimento foi a estabilidade postural. O tremor cerebelar permaneceu inalterado. A pontuação pré-EMTr total foi de 28 pontos, enquanto que a pontuação pós-EMTr foi de 32 pontos.

Conclusão: No caso do tremor de repouso, estudos efetuados em doentes parkinsonianos demonstram resultados discordantes, havendo muitos que relatam efeitos potencialmente benéficos do procedimento e muitos que relatam o mesmo como sendo ineficaz. Contudo, os mesmos apontam para um possível efeito terapêutico da EMTr inibitória sobre M1, o que não se verificou neste doente. Relativamente ao tremor cerebelar, não existem estudos acerca desta técnica como possível ferramenta terapêutica. Este caso clínico alerta para a necessidade de futuros ensaios clínicos randomizados controlados de larga escala com *follow-up* apropriado que possam ajudar os investigadores a definir o papel da EMTr no tratamento do tremor misto assim como estudos futuros para definir os parâmetros ótimos de estimulação.

Palavras Chave

EMTr, tremor misto, tremor de repouso, tremor cerebelar, síndrome parkinsoniana, UPDRS

Abstract

Introduction: 69 year old male patient diagnosed with a 30 year old progressing parkinsonism with mixed tremor (resting tremor and cerebellar tremor) more pronounced on the left side, mild rigidity and bradykinesia. The patient is followed by the neurology service at the Local Health Unit in Guarda, with a history of several pharmacological therapeutic failures, since, despite having performed the optimized therapy with the combination carbidopa + levodopa, in addition to the remaining medications, he has been experiencing a worsening of his tremors and therefore has been proposed for repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). This is a non-invasive technique for transcranial stimulation that has gained popularity due to its potential therapeutic effect specially on the motor symptoms of patients with parkinsonism.

Methods: The theoretical component of this essay, the literature review, was made based on updated books and well recognized biomedical databases such as *Pubmed* and *Medscape*. Concerning the practical component of this essay, a thoroughly history of the patient was collected and a comprehensive physical examination was conducted on the 27th February 2015 in Faculdade de Ciências da Saúde at University of Beira Interior (FCS-UBI). From 12 to 16 March 2015, the patient was subjected to 5 daily sessions of stimulation. We applied sequentially 1200 pulses of 0.9 Hz inhibitory rTMS over the primary motor cortex in both hemispheres and we calculated the UPDRS score in two different moments: before the stimulation, pre-rTMS, on the 27th February 2015; and post-rTMS on the 6th June 2015.

Results: The results revealed a higher UPDRS score after the execution of rTMS, *i.e.*, a worsening of the patient's motor symptoms in expense of a worsening of writing, dressing, speech and resting tremor. The only parameter that experienced an improvement after the procedure was postural stability. The cerebellar tremor remained unchanged. The pre-rTMS total score was 28 points whereas the post-rTMS total score was 32 points.

Conclusion: Regarding resting tremor, studies conducted on patients with parkinsonism have demonstrated inconsistent findings with some reporting potential beneficial effects of rTMS and others reporting no such results. Nevertheless, they show a potential beneficial effect of low-frequency rTMS over M1 that has not been verified in this patient. There are no studies concerning the therapeutic potential of rTMS in the treatment of cerebellar tremor. This case-report supports that large-scaled randomised controlled trials with appropriate follow-up are needed to help for researchers to define rTMS role in the treatment of mixed tremor as well as future studies to find out the optimal stimulation parameters.

Keywords

rTMS, mixed tremor, resting tremor, cerebellar tremor, parkinsonism, UPDRS

Índice

1	Introdução	1
1.1	O tremor	1
1.2	Estimulação magnética transcraniana repetitiva.....	2
1.3	Caso clínico	3
2	Metodologia.....	4
3	O tremor	5
3.1	Fisiopatologia	5
3.2	Clínica.....	8
3.3	Abordagem terapêutica	11
4	A Síndrome Parkinsónica	12
4.1	Fisiopatologia	12
4.2	Manifestações clínicas.....	14
4.2.1	Motoras	14
4.2.2	Não Motoras	14
4.3	Diagnóstico	15
4.4	Abordagem Terapêutica	17
4.4.1	Tratamento farmacológico	17
4.4.2	Tratamento cirúrgico: estimulação cerebral profunda (ECP)	19
5	Estimulação magnética transcraniana repetitiva	20
5.1	A técnica.....	21
5.2	Possíveis mecanismos dos efeitos terapêuticos da EMTr	22
5.3	EMTr e o tremor misto	25
6	História clínica	28
7	Estimulação transcraniana do doente.....	41
8	Resultados	42
9	Discussão e perspectivas futuras	43
10	Referências.....	46
11	Anexos.....	50
11.1	Anexo 1: Pontuações da escala UPDRS.....	50

11.2 Anexo 2: Escala de Hoehn e Yahr	58
11.3 Anexo 3: Critérios de diagnóstico clínico da Doença de Parkinson	58

Lista de Figuras

Figura 1 - Via corticoestriatal.	6
Figura 2 - Circuito de aferências cerebelares.	7
Figura 3 - Representação esquemática das vias direta e indireta dos núcleos da base.	13

Lista de Tabelas

Tabela I - Classificação das perturbações do movimento (6).	5
Tabela II - Parâmetros para a caracterização clínica dos tremores (7).	8
Tabela III - Classificação dos tremores de acordo com o momento de ocorrência (11).	9
Tabela IV - Características clínicas da Doença de Parkinson (2).	15
Tabela V - Abordagem farmacológica da Doença de Parkinson (13).	18
Tabela VI - Lista de problemas ativos e passivos do paciente.	39
Tabela VII - Comparação dos vários parâmetros da EMTr contemplados nos estudos com aqueles utilizados no caso clínico.	44

Lista de Acrónimos

ACP - *musculus abductor pollicis brevis*

AMS - Área motora suplementar

AVC - Acidente vascular cerebral

BHE - Barreira hematoencefálica

DPk - Doença de Parkinson

ECD - Exames complementares de diagnóstico

ECP - Estimulação cerebral profunda

EM - Esclerose múltipla

EMG - Eletromiografia

EMT - Estimulação magnética transcraniana

EMTr - Estimulação magnética transcraniana repetitiva

FCS - Faculdade de Ciências da Saúde

LMA - Limiar motor ativo

LMR - Limiar motor de repouso

LTD - *Long term depression*

LTP - *Long term potentiation*

NOI - Núcleo olivar inferior

PEMs - Potenciais evocados motores

PET - Tomografia por emissão de positrões

Pré-AMS - Área motora pré-suplementar

RM - Ressonância magnética

SNC - Sistema nervoso central

Snc - Substância *nigra pars compacta*

SPECT - Tomografia por emissão de fóton único

TC - Tomografia computadorizada

TE - Tremor essencial

UBI - Universidade da Beira Interior

UPDRS - *Unified Parkinson's disease rating scale*

ZSV - Zona subventricular

1 Introdução

Todos os movimentos corporais, desde levantar uma mão até sorrir, envolvem uma interação complexa entre o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), o sistema nervoso periférico e os músculos. Qualquer lesão ou alteração patológica da função destes componentes pode levar ao aparecimento de uma perturbação do movimento.

Não é difícil imaginarmos uma situação em que partes do nosso corpo se mexem sem a nossa vontade causando incapacidade funcional, não só física mas também psicológica. Por exemplo, ao levarmos uma chávena de chá em direção à boca com uma mão que treme será complicado não derrarmos metade do seu conteúdo. Tarefas tão simples, como mandar uma mensagem de um telemóvel ou assinar a nossa rubrica numa folha, podem tornar-se árduas e penosas para quem as realiza com uma perturbação do movimento. Por outro lado, um indivíduo que treme em repouso pode sentir-se desconfortável numa grande variedade de situações. Diferentes tipos de perturbações do movimento podem desenvolver-se, dependendo da natureza e localização da lesão ou perturbação:

- Lesões nas partes do cérebro que controlam o movimento voluntário (intencional) ou nas conexões entre o cérebro e a medula espinhal podem levar ao aparecimento de alterações nos movimentos voluntários e a uma consequente parestesia ou plegia;
- Lesões nos gânglios da base contribuem para o aparecimento de movimentos involuntários (não intencionais) ou para a redução do movimento;
- Lesões no cerebelo levam à perda da coordenação motora e do equilíbrio.

Dependendo da sua etiologia, os distúrbios do movimento podem causar muito ou pouco impacto na qualidade de vida dos pacientes. Vejamos outro paradigma: os soluços são considerados movimentos involuntários pois ocorrem sem intenção; no entanto, são, na maioria das vezes, temporários afetando pouco a capacidade funcional dos doentes. Por outro lado, doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DPk), têm um impacto mais prevalente e, infelizmente, avassalador podendo afetar a capacidade do discurso, os movimentos das mãos, a marcha e a manutenção do equilíbrio.

Não é objetivo desta dissertação aprofundar todos os distúrbios do movimento mas apenas o tremor misto, o qual corresponde a uma combinação de diferentes tipos de tremor, por exemplo tremor essencial (TE) e/ou o tremor de repouso e/ou o tremor cerebelar, a propósito de um caso clínico real, o qual será descrito mais à frente neste trabalho.

1.1 Tremor

O sintoma “tremor” consiste em contrações involuntárias alternadas de músculos agonistas e antagonistas, geralmente de forma oscilante e rítmica (1,2). Este pode ser mais acentuado em

situações de repouso (tremor de repouso), ao assumir uma determinada postura (tremor postural) ou durante um movimento ativo de alcançar um alvo (tremor cerebelar) (2).

Segundo estas definições, cada vez que uma pessoa treme nestas circunstâncias tem um distúrbio do movimento? A resposta é não. Todos os indivíduos experienciam, consciente ou inconscientemente, no seu dia-a-dia, aquilo que se chama de tremor fisiológico que, geralmente, não tem nenhuma consequência clínica (2).

Para um grande número de pacientes com estes sintomas motores são situações leves que não necessitam de tratamento para além de tranquilização (2). Existem, contudo, situações em que o tremor, como já referido, pode interferir negativamente em atividades básicas da vida diária como a alimentação e a escrita. Isto é especialmente verdade para os mais idosos pois a probabilidade desta situação ocorrer aumenta com a idade (2).

Existem algumas possibilidades farmacológicas para o controlo do TE como os beta bloqueantes ou a primidona, eficazes em cerca de metade dos casos (2). No que concerne ao tremor de repouso, este é normalmente tratado com fármacos anti-parkinsonianos, como a levodopa ou a associação carbidopa + levodopa, no contexto de uma DPK. Esta medicação geralmente melhora a qualidade de vida e capacidade funcional num doente com DPK; contudo, a maioria dos doentes desenvolve complicações após uma média de 5 anos de tratamento, incluindo discinesia e flutuações motoras (3). Técnicas cirúrgicas, incluindo a estimulação cerebral profunda (ECP), melhoram os sintomas avançados mais do que a melhor terapêutica farmacológica, mas apenas uma percentagem muito pequena da população é elegível para esse procedimento (3). Para além disto, foram descritas complicações graves destes procedimentos cirúrgicos como o edema cerebral, hemorragias cerebrais e sintomas neurológicos e do foro psiquiátrico como alucinações, ilusões, mudanças de humor e disfunção cognitiva (3,4).

1.2 Estimulação magnética transcraniana repetitiva

Nos últimos anos, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) tem sido estudada como uma possível modalidade terapêutica não invasiva para o tratamento dos distúrbios motores, sendo que a maioria dos estudos têm sido feitos em doentes com DPK, e não apenas com tremor, e também em doentes com esclerose múltipla (EM) e acidente vascular cerebral (AVC), para além de outras patologias que se estendem para além da área da neurologia. Este procedimento tem sido largamente utilizado para aceder à função motora no sistema nervoso central e consiste na utilização de pulsos magnéticos repetidos a uma área cerebral específica dentro de um curto período de tempo e com intensidade ajustável através de uma bobina colocada sobre o couro cabeludo. Os pulsos magnéticos repetitivos não só alteram a excitabilidade do local da estimulação como também influenciam regiões cerebrais anatomicamente conectadas ao local referido (3).

1.3 Caso clínico

Um dos objetivos fulcrais deste trabalho é expor o caso clínico de um doente, J.A., de 69 anos com o diagnóstico de síndrome parkinsoniana com tremor misto mais acentuado do lado esquerdo, rigidez e bradicinesia ligeiras quase impercetíveis, de evolução gradual desde há 30 anos. O doente apresenta vários critérios de suporte prospetivos contemplados nos Critérios Diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres para a DPK: início unilateral com acometimento assimétrico (neste caso à esquerda); presença de tremor de repouso; assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença (lado esquerdo); e evolução clínica de 10 anos ou mais. Seguido na consulta de neurologia da ULSG, o doente tem uma história de insucessos terapêuticos farmacológicos sucessivos pois, apesar de ter realizado a terapêutica otimizada com a associação carbidopa + levodopa, para além da restante medicação, tem vindo a sofrer um agravamento dos seus tremores, tendo sido proposto para EMTr.

2 Metodologia

Como metodologia para a elaboração desta revisão bibliográfica aplicada a caso clínico recorri aos motores de busca *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e *Medscape* (<http://www.medscape.com>). As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: “transcranial magnetic stimulation”, “repetitive transcranial magnetic stimulation”, “rTMS”, “tremor”, “parkinson’s disease” e “motor symptoms”.

Relativamente a livros de texto, utilizei os seguintes: “Bradley’s Neurology in Clinical Practice” (42), “Doença de Parkinson Manual Prático” (13), “Medicina Interna de Harrison” (2), “Neuroscience” (15), “Oxford Handbook of Clinical Medicine” (14) e “Oxford Handbook of Transcranial Stimulation” (20).

Em relação ao caso clínico, foi efetuada a recolha da história clínica completa bem como o exame físico, incluindo o exame neurológico completo, no dia 27 de fevereiro de 2015, com o consentimento do doente, na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI). A pontuação da escala unificada UPDRS (anexo 1) foi calculada, pela primeira vez, antes do procedimento, a 27 de fevereiro de 2015. Após a realização do procedimento, repetiu-se o cálculo da pontuação da UPDRS a 06 de junho de 2015.

Relativamente ao procedimento, este foi igualmente realizado na FCS-UBI, em março de 2015, pela Professora Dr.^a Assunção Vaz Patto e pelo Dr. Nuno Pinto, num total de 5 sessões.

3 O tremor

3.1 Fisiopatologia

Segundo a *International Parkinson and Movement Disorder Society*, o tremor é definido como uma oscilação rítmica e involuntária de uma qualquer parte do corpo humano num plano fixo, resultando de contrações de músculos agonistas e antagonistas determinadas por um padrão de sinais originado num oscilador do sistema nervoso central (SNC) (1).

Tabela I - Classificação das perturbações do movimento (6).

1. Hipocinesias	
A. Acinesia / bradicinesia (parkinsonismo)	E. Fenómeno <i>freezing</i>
B. Apraxia	F. Marchas hesitantes
C. Cataplexia e <i>drop attacks</i>	G. Lentidão hipotiroideia
D. Catatonia, depressão psicomotora e lentidão obsessiva	H. Rigidez
2. Hiperquinasias	
A. Discinesias abdominais	M. Movimentos dos dedos
B. Acatisia	N. Mioclonias
C. Ataxia / assinergia / dismetria	O. Mioquimia e sinquinesias
D. Atetose	P. Miorritmia
E. Balismo	Q. Discinesias paroxismais
F. Coreia	R. Movimentos periódicos no sono
G. Distonia	S. Perturbação do comportamento do sono REM
H. Espasmo hemifacial	T. Pernas inquietas
I. Hipereklepsia	U. Estereotipia
J. Discinesias hipnogénicas	V. Tiques
K. <i>Jumping disorders</i>	W. Tremor
L. <i>Jumpy stumps</i>	

O tremor é um distúrbio do movimento hiperkinético, sendo também o mais comum, fazendo parte de uma lista extensa de distúrbios do movimento (6) (tabela I) e foi associado à senilidade nos tempos do Eclesiastes e ainda ao medo (6,7). Ao longo de vários séculos, muitos foram os autores que tentaram fazer a distinção entre os vários tipos de tremor, com destaque para Silvius de La Boe (1680), Galeno (1768) e Sauvages (1763). James Parkinson, um cirurgião, geólogo, paleontologista e ativista político de nacionalidade britânica, foi uma das figuras de destaque no campo da investigação do tremor, tendo, em 1817, publicado *An Essay on the Shaking Palsy* onde descreve, pela primeira vez, a DPK e as características do tremor de repouso (8). Os primeiros estudos sobre a fisiologia dos tremores foram realizados em 1886 por Gowers

e Peterson (7); em 1901, foi feita a primeira descrição de tremor cefálico por Raymond que também introduziu o conceito de TE, este último tendo sido mais detalhadamente descrito em 1922 por Minor (7).

Etiologicamente, existe uma multiplicidade de patologias que podem estar associadas ao aparecimento de um tremor, incluindo hereditárias (como a doença de Wilson), degenerativas (como a DPK) e idiopáticas (como o TE). Destacam-se ainda patologias metabólicas (originadas na tiroide, paratiroides, hepatopatias e hipoglicémias), neuropatias periféricas (Charcot-Marie-Tooth, Roussy-Levy, diabetes *mellitus*, síndrome de dor regional complexa), toxinas (nicotina, mercúrio, chumbo, monóxido de carbono, manganésio, arsénio), drogas (narcolépticos, tricíclicos, lítio, cocaína, álcool, adrenalina, broncodilatadores, teofilina, cafeína, esteroides, valproato, amiodarona, hormonas da tiroide, vincristina) e distúrbios psicogénicos (1).

Nas últimas décadas, têm sido reunidos esforços no sentido de tentar associar determinadas estruturas do SNC à origem de determinados tipos de tremor, sendo que a sua fisiopatologia ainda não está completamente elucidada. Discute-se, contudo, que existem duas vias primariamente envolvidas na génese do tremor:

- a) Via corticoestriatal, em que fibras aferentes do córtex cerebral se projetam nos núcleos da base (corpo estriado, globo pálido, substância *nigra* e núcleos subtalâmicos) cuja função fisiológica é a integração de diferentes grupos musculares para a realização de movimentos complexos (9,10). Esta via reflete um estado de hiperexcitabilidade funcional e oscilação rítmica de *loops* neuronais na ausência de lesões estruturais o que pode ser comprovado pelo facto de certos tremores reverterem completamente ainda que transitoriamente após ingestão de álcool, por exemplo, ou após medicação.

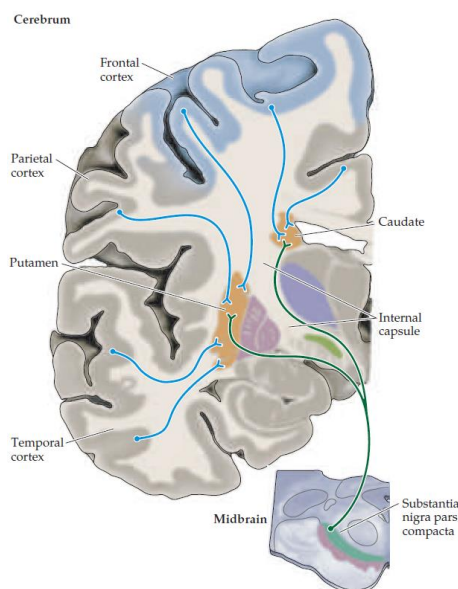


Figura 1 - Via corticoestriatal (15).

- b) Circuito de aferências cerebelares, em que as fibras aferentes do núcleo olivar inferior (NOI), que recebem *input* via núcleo rubro ou vermelho (parvocelular), se dirigem ao núcleo dentado, formando o triângulo de Guillain-Mollaret (10). A sua principal função fisiológica é tornar os movimentos voluntários mais delicados e leves. Estudos apontam que o distúrbio principal se encontra ao nível do NOI: em condições fisiológicas, os neurónios do NOI estão ligados por *gap junctions* e funcionam como células *pacemaker*, que despolarizam de forma sincronizada e oscilatória através de canais de cálcio, imprescindíveis no processamento e coordenação temporais da modulação cerebelar de movimentos precisos; pensa-se que, na gênese do tremor, essas despolarizações oscilatórias estejam comprometidas, possivelmente por lesões estruturais degenerativas, raciocínio que tem vindo a ganhar mais atenção nos últimos anos à custa de estudos realizados em pacientes com TE terem revelado alterações patológicas características (9,10).

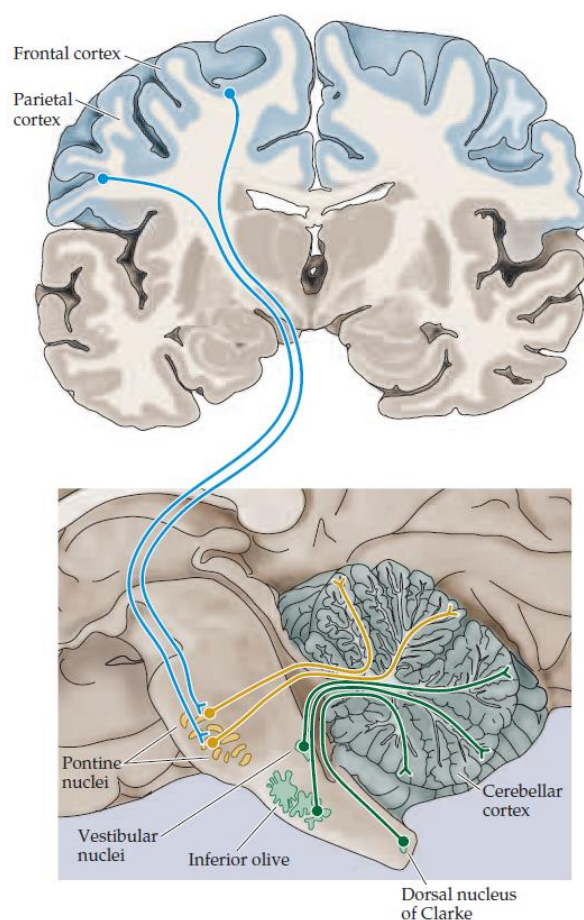


Figura 2 - Circuito de aferências cerebelares (15).

O tremor é, assim, um reflexo clínico de uma fisiopatologia complexa envolvendo distúrbios de natureza não só funcional mas também estrutural degenerativa, ainda não completamente compreendida e que tem vindo a mover especialistas e investigadores no sentido de um melhor esclarecimento etiológico que possa contribuir para uma abordagem terapêutica mais ajustada

e otimizada, a qual fica ainda aquém das expectativas da grande maioria dos doentes com tremor e dos neurologistas.

3.2 Clínica

Clinicamente, os tremores podem ser classificados segundo vários parâmetros (tabela II), tendo as classificações mudado ao longo dos anos desde a primeira descrição do tremor (6). O mais importante de todos, na avaliação clínica, será aquele que descreve o momento característico ou situação de ocorrência do tremor (a denominada fenomenologia) e o distingue em tremor de repouso ou em tremor de ação, uma distinção básica mas ainda assim fulcral em termos de etiopatogénese e abordagem terapêutica futura (1,6,7,9).

Tabela II - Parâmetros para a caracterização clínica dos tremores (7).

Parâmetros para a caracterização clínica dos tremores
Momento de ocorrência (fenomenologia)
Localização
Frequência
Ritmo
Amplitude
Fatores exacerbantes e de alívio
Outros sinais ou sintomas neurológicos

O tremor de repouso é típico, mas não exclusivo, da DPK e é aquele que ocorre num qualquer segmento do corpo sem ativação voluntária ou que é mantido quando o efeito da gravidade é eliminado por completo (7,9,11). Geralmente, este tremor desaparece com a ativação muscular voluntária.

O tremor de ação é aquele que ocorre num qualquer segmento do corpo com ativação voluntária, *i.e.*, sem ser em repouso, e está subdividido em: tremor postural, tremor cinético, e tremor isométrico (7,9,11).

Tabela III - Classificação dos tremores de acordo com o momento de ocorrência (11).

Momento de ocorrência	Características	Exemplos
A) Em repouso	Mais facilmente diagnosticado numa parte do corpo totalmente sustida contra a gravidade	Doença de Parkinson
B) De ação		
1. Postural	Ocorre num segmento corporal que assume uma postura contra a gravidade	Tremor fisiológico; tremor fisiológico aumentado; TE
2. Cinético		
Simples	Ocorre durante toda a trajetória do movimento	TE
De intenção	Aumenta progressivamente em direção ao alvo	Ataxia cerebelar
Tarefa-específico	Ocorre apenas em atividades específicas	Tremor distónico na escrita
3. Isométrico	Ocorre durante contrações musculares voluntárias contra resistência imóvel	Tremor fisiológico
C) Combinações	Vários	TE grave; parkinsonismo atípico; tremor distónico; tremor rubral (de Holmes)

A definição de todos estes tipos e subdivisões de tremor bem como a sua classificação clínica de acordo com os parâmetros referidos (tabela III) ultrapassa o objetivo desta dissertação, sendo, no entanto, vital sublinhar quatro tipos de tremor.

- 1) Tremor Fisiológico: geralmente bilateral, postural ou cinético, e ocorre normalmente em toda a população, podendo haver fatores que o tornam exageradamente exacerbado, nomeadamente ansiedade, *stress* físico ou emocional, distúrbios metabólicos subjacentes (hipertiroidismo, anormalidades hidro-eletrolíticas), fármacos (valproato de sódio, lítio) ou toxinas (álcool, café).
- 2) Tremor Essencial: é a forma mais frequente de tremor na população. Segundo a *International Parkinson and Movement Disorder Society*, é definido como sendo um tremor de ação cinético simples, bilateral, simétrico envolvendo as mãos e antebraços, que é visível e persistente e no qual não existe qualquer base que explique a razão da sua ocorrência, que ocorra há mais de três anos (1,9,11). No início é possível que seja assimétrico e a presença de tremor isolado da cabeça também é compatível com TE desde que não exista uma postura anormal da mesma

(1,7). Existe história familiar em cerca de 50% dos casos, sendo que uma característica peculiar é o facto de este tremor aliviar transitoriamente com o consumo de álcool (7,9). É comum que a sintomatologia normalmente piore progressivamente com a idade, embora de forma muito lenta e gradual e, na maioria dos casos, não existem sinais nem sintomas neurológicos acompanhantes. No entanto, a presença de uma discreta dismetria e, por vezes, marcha atáxica, numa percentagem de pacientes, que apontam para a existência de uma lesão de natureza cerebelar, motivou os investigadores que, recentemente, revolucionaram o conceito de TE: o que, anos antes, era considerado um sintoma/sinal clínico que refletia um estado de hiperexcitabilidade não acompanhado de patologia degenerativa, pensa-se ser, hoje, um reflexo de uma possível lesão degenerativa. Estudos *pos-mortem* realizados em pacientes com TE demonstraram claramente a perda de células de Purkinje e a presença de corpos de Lewy nos cérebros dos mesmos, achados esses que não são uniformes mas que são similares àqueles observados em doenças neurodegenerativas, o que pode elucidar a uma possível etiopatologia (1,7,12).

- 3) Tremor de repouso: é típico da DPK, sendo que sensivelmente 25% dos pacientes com DPK não têm tremor (9). Ocorre em repouso, podendo ser suprimido no início da ação e, geralmente, desaparece com o sono e repouso; por outro lado, é comum tornar-se pronunciado em situações de *stress*, durante a marcha e abstrações mentais (7). Acomete, em primeiro lugar, os membros superiores, seguidos dos membros inferiores e mento e inclui a ativação de músculos agonistas e antagonistas de forma alternada frequentemente levando a uma série de movimentos estereotipados, como é o exemplo do característico *pill-rolling* (7,9). Patofisiologicamente, acredita-se que este tremor ocorra devido a perda de neurónios produtores de dopamina ao nível da substância *nigra pars compacta* (SNc) cujos axónios se projetam ao caudado/putamen sendo o ponto de partida para as vias direta e indireta dos núcleos da base, respetivamente responsáveis por facilitar a iniciação dos movimentos voluntários e reforçar a supressão de movimentos inapropriados (10). Por outro lado, muitos investigadores defendem que o tremor parkinsoniano, ao contrário da rigidez e bradicinesia observadas na DPK, não se correlaciona com o grau de défice dopaminérgico, ocorrendo independentemente destes, o que pode ser ilustrado pelo facto de, por exemplo, a rigidez e a bradicinesia melhorarem após uma injeção de agonista de GABA e o tremor deteriorar simultaneamente (9,10).
- 4) Tremor cerebelar: é um tremor de ação cinético que se caracteriza pelo facto de se tornar gradual e pior à medida que se aproxima de um alvo e que pode ser bem reproduzido através da prova dedo-nariz (7,9,11). Acompanha-se frequentemente de outra sintomatologia, nomeadamente nistagmo, dismetria, ataxia e hipotonia. Acredita-se que se deva a uma lesão localizada no núcleo dentado do cerebelo ou nas fibras eferentes que cursam no pedúnculo cerebelar superior em direção às áreas

motora primária e pré-motora do córtex cerebral, podendo esta lesão ser provocada por patologias de natureza degenerativa, metabólica ou neoplásica (9,10).

3.3 Abordagem Terapêutica

Existe uma gama limitada de abordagens terapêuticas destinadas ao controlo dos vários tipos de tremor:

- 1) Tremor fisiológico: normalmente é abordado e tratado de forma não farmacológica, existindo, contudo, situações excecionais que beneficiam do uso de beta bloqueantes (ex.: propanolol) (2,7,9).
- 2) TE: existe uma grande variedade de fármacos que podem ser utilizados. Tanto o propanolol como a primidona são recomendados como fármacos de primeira linha (de realçar a importância de verificar a possível existência de contraindicações ao propanolol dado que pode provocar hipotensão postural e bradicardia nos idosos) (1,2); fármacos de segunda linha incluem gabapentina, topiramato ou lorazepam (1,2). Infelizmente, a eficácia do tratamento farmacológico do TE é muito precária, sendo muito raro o desaparecimento completo do tremor e existe uma necessidade constante de tentar múltiplos esquemas terapêuticos, a maioria dos quais falham com agravamento do tremor e deterioração progressiva da qualidade de vida do doente. Adicionalmente, estima-se que cerca de um terço dos doentes com TE deixam de aderir ao esquema terapêutico, provavelmente devido a uma ausência da melhoria dos sintomas (1). A única modalidade terapêutica que parece ter um efeito benéfico a curto e a longo prazo é o tratamento cirúrgico com ECP, na qual é colocado um neuroestimulador (*pacemaker* cerebral); é, contudo, terapêutica de última linha (1,2,7).
- 3) Tremor de repouso: à semelhança do que ocorre no TE, também no tremor parkinsoniano existem muitos fármacos disponíveis, organizados num grande número de esquemas terapêuticos flexíveis e passíveis de serem modificados de acordo com a sintomatologia, gravidade e repercussões na qualidade de vida dos doentes. Os agentes dopaminérgicos (com destaque para a levodopa), anticolinérgicos, beta bloqueantes e ECP constituem opções fiáveis (7,9). Infelizmente, o controlo farmacológico do tremor de repouso, ao contrário do que ocorre com a rigidez e bradicinesia, é precário, não respondendo muitas vezes à terapêutica de primeira linha com a levodopa e obrigando a alterações constantes no plano terapêutico.
- 4) Tremor cerebelar: também não é uma exceção no que toca à eficácia terapêutica, sendo esta assaz insatisfatória. Baixas doses de benzodiazepinas podem melhorar a situação e já foram descritos bons resultados com a ECP (9).

4 A Síndrome Parkinsónica

A síndrome parkinsónica, também conhecida simplesmente por parkinsonismo, faz parte de um conjunto de patologias denominadas doenças neurodegenerativas. Dentro dos parkinsonismos, a mais frequente é, indubitavelmente, a DPK. Trata-se de uma doença neurodegenerativa que geralmente tem início por volta dos 65 anos e em que existe uma disfunção no DNA mitocondrial que leva à degeneração seletiva de neurónios dopaminérgicos na SNc resultando em baixos níveis de dopamina no estriado. São estes baixos níveis nigroestriatais de dopamina que estão na base da sintomatologia descrita neste distúrbio de movimento.

4.1 Fisiopatologia

Apesar de toda a investigação que tem sido efetuada nas últimas décadas, desconhecem-se ainda os mecanismos exatos que levam à degeneração e morte dos neurónios nigroestriatais nos doentes parkinsónicos e também a própria etiologia desta patologia motora.

Apesar de os principais sintomas motores da síndrome parkinsónica se correlacionarem com o grau de degeneração dos neurónios dopaminérgicos, esta patologia pode afetar heterogeneamente múltiplos sistemas neuronais, nomeadamente vias ascendentes colinérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas e o próprio córtex cerebral. Como resultado deste envolvimento abrangente do sistema nervoso poderão advir os chamados sintomas não motores/não dopaminérgicos (13).

Desde a primeira descrição do parkinsonismo por James Parkinson que têm sido feitas tentativas para estabelecer relações causais entre diversos fatores (externos e internos) e o aparecimento da sua sintomatologia. Sabe-se hoje que, etiologicamente, podemos ter uma DPK idiopática (a mais frequente de todas) e secundária a fármacos (nomeadamente neurolépticos, metoclopramida e proclorperazina); mais raramente, poderão estar na sua origem traumatismos, encefalopatia pós-gripal, toxicidade ao manganésio ou cobre (como na doença de Wilson), infeção pelo HIV e síndromes Parkinson-*plus* (14). Atualmente, continua em aberto o debate acerca do facto de o parkinsonismo ser causado por fatores ambientais, fatores hereditários ou uma combinação de ambos.

Na patogénese do parkinsonismo estão implicados numerosos mecanismos, nomeadamente defeitos na configuração das proteínas (o denominado *misfolding*), disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo e alterações inflamatórias celulares.

Foram identificados dois mecanismos fundamentais responsáveis pela morte neuronal no parkinsonismo. O primeiro diz respeito a defeitos subtis nas enzimas que fazem parte do sistema de eliminação de proteínas (o sistema ubiquitina-proteossoma): este defeito leva a uma eliminação deficiente da proteína citoplasmática alfa-sinucleína resultando em

agregados/inclusões intracitoplasmáticas insolúveis (microscopicamente visíveis como corpos de Lewy), ao longo da vida, nos neurónios dopaminérgicos, que são as únicas células que expressam esta proteína no seu citoplasma. Este mecanismo fisiopatológico é também o responsável por outras doenças neurodegenerativas, nomeadamente a demência de Alzheimer e a doença de Huntington (2,13-15). Sabe-se hoje que a alfa-sinucleína tem um papel importante em inúmeras funções (13): formação de vesículas intracelulares, modulação sináptica, regulação da homeostase do cálcio e metabolismo de catecolaminas. No parkinsonismo, a formação de agregados de alfa-sinucleína compromete as funções da mesma, interferindo na transmissão dopaminérgica (13,14).

O segundo mecanismo fisiopatológico prende-se com o sistema mitocondrial, disfuncional nesta patologia. Vários estudos demonstraram haver um decréscimo na atividade do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, exclusivamente localizada na substância *nigra* dos doentes parkinsonianos, não afetando outras zonas do tecido nervoso (13). Este decréscimo correlaciona-se com uma menor produção de energia celular comparativamente aos outros tecidos do organismo, que culmina com a falência energética da célula, aumento do *stress* oxidativo, alterações morfológicas mitocondriais, alterações na homeostase do cálcio e no DNA mitocondrial e morte celular.

Conhecidos os pilares fisiopatológicos do parkinsonismo, é fácil perceber de que maneira estes originam a sintomatologia motora, com destaque para o tremor de repouso, recorrendo ao esquema das vias direta e indireta dos núcleos da base (15). De uma forma simplista, a via direta é constituída pelas projeções do corpo estriado ao segmento interno do globo pálido e permite aos núcleos da base facilitarem a iniciação de movimentos voluntários; a via indireta é formada pelas projeções do caudado/putamen ao segmento externo do globo pálido e tem como função facilitar a supressão de movimentos inapropriados.

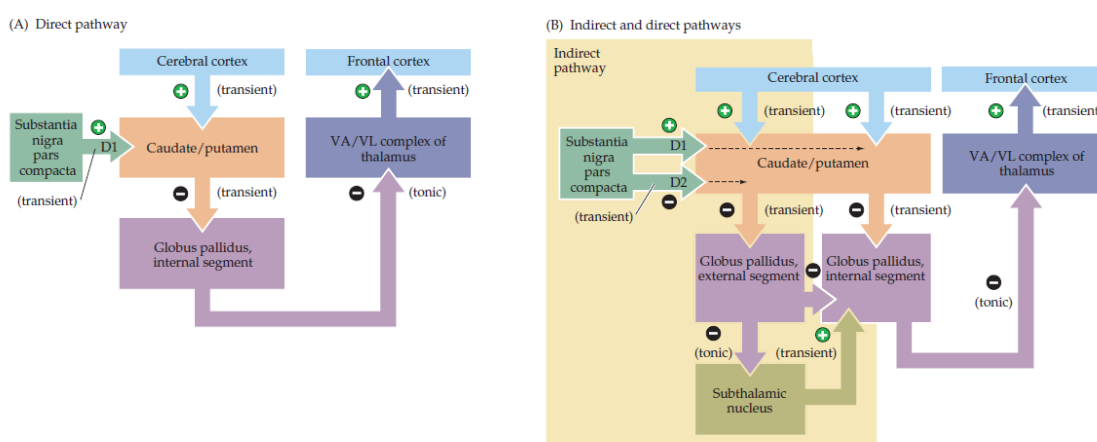


Figura 3 - Representação esquemática das vias direta e indireta dos núcleos da base (15).

A degeneração dos neurónios dopaminérgicos da SNc leva a uma diminuição destas aferências dopaminérgicas ao corpo estriado o qual acaba por perder a sua inibição transitória sobre o núcleo subtalâmico e sobre o segmento interno do globo pálido. Estas alterações, por sua vez,

resultam na excitação do segmento interno do globo pálido (que já se encontra transitoriamente desinibido) por parte do núcleo subtalâmico. Estes mecanismos culminam numa inibição tónica do complexo ventral anterior / ventral lateral do tálamo e, conseqüentemente, numa estimulação diminuída do córtex motor com o subsequente aparecimento da sintomatologia motora.

4.2 Manifestações Clínicas

4.2.1 Motoras

Clinicamente, o parkinsonismo é um complexo sintomático constituído por uma tríade motora cardinal, descrita por Parkinson:

- 1) Tremor: pior em repouso, frequentemente tipo *pill-rolling* (flexão e extensão rítmica do dedo indicador da mão contra o polegar), muitas vezes comparado ao ato de enrolar tabaco; é o sintoma mais conhecido do parkinsonismo, presente ao longo da evolução da síndrome na maioria dos casos e sintoma inicial em 69% destes (13).
- 2) Rigidez / Hipertonia: aumento involuntário da rigidez muscular afetando todos os músculos (13) que, em conjunto com o tremor, origina a rigidez em roda dentada, sentida pelo examinador durante a manobra de resistência passiva intermitente à mobilização dos membros, principalmente nos movimentos rápidos de pronação/supinação (14).
- 3) Hipocinesia / Bradicinesia: a hipocinesia define-se como diminuição dos movimentos enquanto que a bradicinesia corresponde à lentificação dos movimentos; isto aplica-se especialmente a atos motores sequenciais e atos motores complexos como, por exemplo, rápida oposição dos dedos indicador e polegar das mãos e movimentos alternados rápidos de pronação-supinação. Podem ocorrer também diminuição da frequência de pestanejar dos olhos, discurso hipofónico monótono, micrografia, hipomímia, disartria e disfagia por alterações de coordenação, entre outros. A nível da marcha pode traduzir-se numa diminuição da amplitude do balancear dos braços, marcha de pequenos passos com dificuldades nas voltas e tendência a cair (baralhar-se nos passos com o tronco fletido como se estivesse a perseguir o seu próprio centro de gravidade) e momentos de *freezing*.

4.2.2 Não Motoras

Como já foi referido anteriormente, a síndrome parkinsonica pode afetar uma multiplicidade de circuitos neuronais para além dos núcleos da base o que pode condicionar o aparecimento de sintomatologia não dopaminérgica, particularmente evidenciada na DPK (Tabela IV). Esta

sintomatologia, descrita aqui de modo muito sucinto, pode também auxiliar ao diagnóstico clínico da síndrome.

Tabela IV - Características clínicas da Doença de Parkinson (2).

Sintomas motores essenciais	Outros sintomas motores	Sintomas não motores
Bradicinesia	Micrografia	Anosmia
Tremor	Fácies em máscara	Distúrbios sensoriais (dor)
Rigidez	Diminuição da frequência do pestanejo	Distúrbios do sono
Instabilidade da marcha	Hipofonia	Distúrbios autonómicos
	Disfagia	Hipotensão ortostática
	Congelamento da marcha	Gastrointestinais
		Genitourinários
		Sexuais
		Défices cognitivos

4.3 Diagnóstico

Apesar da quantidade gigantesca de exames neuropatológicos, imagiológicos, de genética molecular e neurofisiológicos de que o século atual dispõe, o diagnóstico da síndrome parkinsoniana é, ainda hoje, essencialmente clínico, sendo uma tarefa mais difícil do que a maioria dos clínicos pensa, principalmente nas fases mais precoces da síndrome em que a clínica pode não ser tão exuberante e nos pode induzir outro diagnóstico em erro.

Como ponto de partida, é essencial saber primeiro distinguir entre situações de pseudoparkinsonismo e casos de parkinsonismo verdadeiro.

No que diz respeito às situações de pseudoparkinsonismo, importa referir que, muitas vezes, uma DPK que afete inicialmente, de forma pronunciada, uma parte do corpo (direita ou esquerda) é muitas vezes interpretada como se fosse uma situação hemiparética secundária a uma patologia vascular (parkinsonismo vascular); na realidade, nas fases mais iniciais do parkinsonismo, é comum que a sintomatologia motora comece por ser unilateral assimétrica e, à medida que progride, vá afetando o outro hemicorpo mas continuando, quase sempre, a ser mais intensa no hemicorpo original, sendo esse um dos critérios clínicos a favor do parkinsonismo (13). O TE é a situação clínica que mais vezes é erradamente diagnosticada como sendo um parkinsonismo especialmente por clínicos menos experientes (13); já foram acima mencionadas as diferenças entre o TE e o tremor de repouso, este último mais típico do parkinsonismo.

Referentemente às situações de parkinsonismo verdadeiro, estas constituem-se como diagnósticos diferenciais entre si e com outras patologias neurodegenerativas já referidas e

exigem, para além da anamnese e exame objetivo, outros exames complementares de diagnóstico (ECD) que permitam a sua distinção. É de referir que, muitas vezes, os doentes são apenas diagnosticados como tendo uma síndrome parkinsoniana pois, nas fases iniciais, nem a sintomatologia (frequentemente fruste) nem os resultados dos ECD são completamente esclarecedores e permanece, portanto, apenas a elevada suspeita clínica.

Para o diagnóstico do parkinsonismo é, portanto, importante a recolha da história clínica completa do doente com informações fornecidas pelo próprio e, também, pelos seus familiares ou até cuidadores. Sendo um diagnóstico maioritariamente clínico, é fulcral a realização de um exame objetivo completo com destaque para o exame neurológico.

Seguidamente, é de importância vital efetuar a classificação da síndrome motora parkinsoniana (*i.e.*, se é predominantemente tremórica, acinético-rígida, mista ou marcada pela instabilidade postural e alterações da marcha), a quantificação da capacidade motora/outras manifestações clínicas, em *on* e em *off*, através da UPDRS, e a quantificação da progressão da doença (estádios de Hoehn e Yahr) (13).

Para os dois últimos pontos mencionados recorre-se à utilização de escalas clínicas. A *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) está incluída no grupo de escalas de perda da funcionalidade (*impairment*) e de incapacidade (*disability*) (13). Trata-se de uma ferramenta de avaliação que pode ser aplicada a qualquer doente parkinsoniano e é constituída por quatro partes:

- Parte I: Non-Motor Aspects of Experiences of Daily Living (nM-EDL: aspetos não motores das atividades de vida diária);
- Parte II: Motor Aspects of Experiences of Daily Living (M-EDL: aspetos motores das atividades de vida diária);
- Parte III: Motor Examination (exame motor);
- Parte IV: Motor Complications (complicações motoras).

A escala de Hoehn e Yahr (EHY) é uma escala de estadiamento utilizada para a quantificação da progressão do parkinsonismo (13) - anexo 2. Originalmente publicada em 1967, na revista *Neurology*, por Melvin Yahr e Margaret Hoehn, nela estão incluídos cinco estádios com critérios bem definidos, importando o atingimento uni ou bilateral da doença e a instabilidade postural/alteração da marcha.

Outro dado que poderá ser esclarecedor no diagnóstico da síndrome parkinsoniana é o grau de resposta à levodopa. A levodopa é o precursor da dopamina que tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), aumentando as concentrações de dopamina no SNC já que esta, por si só, não tem essa capacidade. Tem sido utilizada como tratamento de primeira linha para a DPK. É importante referir, no entanto, que a resposta à levodopa não é específica da DPK. Na verdade, cerca de 10% dos doentes com DPK não respondem ao tratamento e até 87% dos doentes com demência de corpos de Lewy respondem bem à levodopa (13).

Apesar de o diagnóstico ser essencialmente clínico, existem ECD que podem auxiliar o mesmo, sendo de destacar a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de positrões (PET), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e a ultrassonografia cerebral transcraniana (*doppler*).

Sendo a DPK a situação mais frequente de parkinsonismo parece-me pertinente fazer uma breve referência aos seus critérios clínicos de diagnóstico. Atualmente, a DPK é diagnosticada com base nos critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (anexo 3). O raciocínio para o seu correto diagnóstico passa por uma série de passos desenvolvidos pelo grupo de Hughes *et al.* (13): 1) diagnóstico de uma síndrome parkinsoniana; 2) ausência de sintomas atípicos para DPK e ausência de etiologia em favor de outro diagnóstico diferencial; 3) diagnóstico clínico confirmado, adicionando critérios clínicos e farmacológicos.

Concluindo, apesar dos avanços nos meios complementares imagiológicos, testes genéticos, entre outros, o diagnóstico da síndrome parkinsoniana, especialmente da DPK, mantém-se clínico, atendendo a um conjunto muito específico de critérios de inclusão, exclusão e prospetivos, de presunção, observados durante a realização do exame neurológico e recolha dos dados clínicos, não havendo nenhum ECD que demonstre achados sensíveis ou específicos desta patologia e seja, portanto, considerado *gold standard*.

4.4 Abordagem Terapêutica

Como já mencionado anteriormente, fisiopatologicamente, a síndrome parkinsoniana destaca-se pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos da SNc. Vários estudos que utilizaram métodos de imagiologia funcional, nomeadamente PET e SPECT, demonstraram que esta degeneração é mais intensa e rápida nos primeiros anos de aparecimento da sintomatologia (13). Com base nesta premissa, presume-se que as terapêuticas neuroprotetoras e neuroregenerativas mais recentemente desenvolvidas sejam potencialmente mais eficazes neste período de tempo inicial.

4.4.1 Tratamento farmacológico

Existem várias abordagens farmacológicas para o tratamento do parkinsonismo (tabela V). Tendo em conta o objetivo do trabalho e o caso clínico em questão, penso que seja relevante fazer um pequeno resumo da abordagem terapêutica da DPK.

Tabela V - Abordagem farmacológica da Doença de Parkinson (13).

Abordagem farmacológica da DPK
Levodopa
Agonistas da dopamina (ropinirol, pramipexol, rotigotina, apomorfina)
Anticolinérgicos (benztropina, orfenadrina)
Inibidores da MAO-B (rasagilina, selegilina)
Inibidores da COMT (tolcapona, entacapona)

Levodopa: é considerado o tratamento *gold standard* e o mais eficaz na DPK (2,13). Geralmente é administrada em conjunto com um inibidor da descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida) para impedir o seu metabolismo periférico em dopamina. O Sinemet® é um exemplo da associação levodopa + carbidopa, muito utilizado nos Estados Unidos da América, enquanto que o Madopar® corresponde à associação levodopa + benserazida. A levodopa também existe sob a forma de formulação de libertação prolongada e em combinação com um inibidor da COMT (Stalevo®). Até ao momento, não existe nenhum tratamento clínico ou cirúrgico que proporcione benefícios superiores àqueles que são obtidos com a levodopa (2). Apesar das vantagens demonstradas, a levodopa comporta, como qualquer outro fármaco, efeitos adversos (principalmente efeitos colaterais agudos dopaminérgicos) os quais são normalmente transitórios e podem ser minorados através da titulação gradual da dose (2,13). De maior preocupação que os efeitos adversos agudos são as complicações motoras que podem advir do uso deste fármaco. Na realidade, a eficácia da levodopa diminui com o tempo de utilização levando a dosagens gradualmente maiores e de maior frequência. A longo prazo, podem então surgir discinesias (mais frequentemente de natureza coreica (2)), distonias dolorosas e flutuações motoras como momentos de *freezing* imprevisíveis (períodos *off*). Estes últimos efeitos adversos referidos, podem, por si só, ser incapacitantes quando intensos e ainda limitar o uso da levodopa para o tratamento da DPK (2).

Agonistas da dopamina: ao contrário da levodopa, não precisam de ser metabolizados a um produto ativo nem sofrem metabolismo oxidativo (2,13). Atualmente, os mais utilizados são os de 2ª geração, ou não ergotamínicos, dados que os de 1ª geração, ergotamínicos, comportavam efeitos adversos muito graves, nomeadamente patologias valvulares e fibrose serosa. Estes fármacos podem ser utilizados em monoterapia nos estádios mais iniciais da DPK para atrasar o uso da levodopa e permitir doses mais baixas da mesma à medida que a DPK progride. Para além disso, comparativamente com a levodopa, têm menor tendência a induzir o aparecimento de discinesias tardias. O ropinirol e o pramipexol existem sob a forma de formulações orais de libertação imediata e prolongada enquanto que a rotigotina está disponível sob a forma de um disco transdérmico. É importante destacar, também, a amantadina, um potente agonista da dopamina de eficácia muito semelhante à levodopa e que é administrado de forma subcutânea em injeções prolongadas sendo utilizado como fármaco de resgate em momentos de *freezing* imprevisíveis.

Anticolinérgicos: são utilizados principalmente devido aos benefícios clínicos demonstrados no tremor (2,13). Podem ter, no entanto, muitos efeitos adversos, principalmente no paciente idoso, o que limita a sua utilização: xeroftalmia, tonturas, diminuição da acuidade visual, glaucoma, retenção urinária, ansiedade, confusão, excitação, alucinações, insónias e perda de memória.

Inibidores da MAO-B: o seu mecanismo de ação consiste no bloqueio do metabolismo da dopamina a nível do SNC, aumentando a concentração sináptica da mesma (2,13). São considerados fármacos alternativos à levodopa nos estádios iniciais da DPK, tendo um benefício antiparkinsoniano moderado em monoterapia. Os seus principais efeitos adversos são a hipotensão postural e a fibrilhação auricular.

Inibidores da COMT: administrados em conjunto com a levodopa, aumentam a meia-vida de eliminação e a disponibilidade cerebral da mesma, prolongando os períodos *on* e reduzindo os *off*. O tolcapona é mais eficaz que o entacapona mas pode causar hepatotoxicidade severa pelo que é obrigatório vigiar periodicamente a função hepática através da requisição de aminotransferases (ALT/AST), fosfatase alcalina, gama GT e bilirrubinas. É importante referir que ambos, tolcapona e entacapona, provocam coloração da urina. Atualmente, o principal valor dos inibidores da COMT é em pacientes com flutuações motoras (2,13).

4.4.2 Tratamento cirúrgico: estimulação cerebral profunda (ECP)

O procedimento cirúrgico mais utilizado para o controlo da DPK é a ECP (2,13). Resumidamente, consiste na colocação de eléctrodos, geralmente a nível do núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno, ligado a um neuroestimulador subcutâneo colocado na parede torácica, habitualmente acima de uma das clavículas. De acordo com a patologia, o neuroestimulador é calibrado pelo neurocirurgião e envia as informações pertinentes ao eléctrodo implantado no tecido cerebral para o controlo da sintomatologia. As variáveis da estimulação podem ser ajustadas em relação à configuração do eléctrodo, voltagem, frequência, e duração dos pulsos para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos adversos.

As principais desvantagens desta técnica são o facto de muito poucos doentes serem elegíveis para serem submetidos à mesma e os efeitos adversos que podem advir deste procedimento, a maioria dos quais graves (2,13): hemorragias cerebrais, enfartes cerebrais e infeções do sistema nervoso central.

5 Estimulação magnética transcraniana repetitiva

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica neurofisiológica não invasiva e não dolorosa de estimulação do tecido nervoso, baseada no princípio do eletromagnetismo descrito por Michael Faraday (16). Este princípio, aplicado ao procedimento em questão, diz-nos que se um pulso de corrente elétrica que passe através de uma bobina, colocada sobre o couro cabeludo, tiver força suficiente e duração suficientemente curta, tem a capacidade de gerar pulsos magnéticos perpendiculares ao plano da bobina que penetram no escalpe e atingem o cérebro (17,18). Estes pulsos magnéticos, por sua vez, têm a capacidade de induzir o aparecimento de uma segunda corrente elétrica no SNC, de direção oposta à primeira, que despolariza neurónios e gera uma grande variedade de efeitos fisiológicos e comportamentais que se podem prolongar para além do tempo de estimulação (16,19).

Introduzida pela primeira vez por Anthony Baker em 1985, a EMTr tem ganho, nas duas últimas décadas, uma grande popularidade devido aos imensos estudos realizados acerca do seu possível potencial terapêutico em inúmeras patologias, principalmente as do foro neurológico e psiquiátrico. Para além disso, tem também aplicações diagnósticas e prognósticas (16,18).

Na realidade, a EMTr consiste numa das várias modalidades de estimulação magnética transcraniana (EMT), pertencendo a um grupo em que se incluem também a estimulação por pulso simples e a estimulação pareada, entre outras (18,20). Resulta da aplicação de conjuntos de pulsos de EMT com a mesma intensidade a uma área cerebral singular com uma dada frequência (18). Esta modalidade tem a capacidade de modular a excitabilidade do tecido nervoso no local de estimulação mas também noutras regiões remotas que lhe estejam anatómica ou funcionalmente conectadas, o que pode ser facilmente demonstrado pelos estudos que combinam a EMTr com técnicas neurofisiológicas e de neuroimagem funcional, como a RMN funcional (18,19,21).

Atualmente, existem dois regimes terapêuticos de EMTr (17):

- 1) EMTr de baixa frequência que se define por frequências de estimulação ≤ 1 Hz;
- 2) EMTr de alta frequência, com frequências de estimulação > 1 Hz (geralmente acima de 5 Hz).

Todos os estudos realizados até ao momento são consistentes no que aos efeitos das estimulações de baixa e alta frequências na excitabilidade neuronal diz respeito: EMTr de baixa frequência reduz a excitabilidade neuronal enquanto que EMTr de alta frequência aumenta a excitabilidade cortical.

5.1 A técnica

A EMTr é uma técnica diagnóstica, terapêutica e prognóstica que se tem expandido muito na última década principalmente no que diz respeito à sua aplicação nas patologias neuropsiquiátricas.

Sendo uma técnica que implica um conjunto infindável de modalidades e a manipulação de uma grande quantidade de variáveis (frequência, intensidade, local de estimulação, número de pulsos e tipo de bobina), é essencial a presença de um neurofisiologista devidamente habilitado. Na verdade, a expansão clínica universal da EMTr nos últimos anos levou também ao crescimento do número de profissionais de saúde devidamente qualificados para o uso desta técnica (16).

Descrivendo de uma forma simples, os estimuladores magnéticos consistem essencialmente numa unidade principal e numa bobina de estimulação. A unidade principal é composta de uma fonte de energia, um elemento de armazenamento de energia (normalmente um capacitador) e um circuito usado para o controlo da forma do pulso, recuperação de energia e outras funções variadas (16,20). Os fatores essenciais à efetividade do estimulador magnético são a velocidade do tempo de aparecimento do campo magnético e a maximização do pico de energia da bobina. Portanto, é importante que haja um armazenamento de energia grande o suficiente e uma transferência eficiente de energia da unidade principal para a bobina (16,20).

Durante o procedimento, o neurofisiologista introduz os dados das variáveis na unidade principal nomeadamente a frequência de estimulação, a intensidade de estimulação e o número de pulsos e coloca a bobina sobre o local destinado à estimulação. Geralmente, a frequência é escolhida pelo neurologista/psiquiatra e neurofisiologista de acordo com o doente, a sua patologia e os dados existentes acerca da técnica no tratamento/controlo da patologia (já que, até hoje, não existem protocolos homogeneizados para todas as condições patológicas); a intensidade é determinada com base no limiar motor do doente (determinado em repouso - LMR - ou com o músculo ativado - LMA) através da eletromiografia (EMG) superficial, de um músculo (mais frequentemente o *musculus abductor pollicis brevis* - abdutor curto do polegar, ACP) contralateral à área motora primária estimulada; o local de estimulação é determinado pela deteção do *hotspot*.

Quando qualquer modalidade de EMT é aplicada ao córtex motor com uma intensidade de estimulação adequada, é possível detetar potenciais evocados motores (PEMs) nas extremidades musculares distais contralaterais através de EMG (17,18). Estes PEMs refletem não só a integridade do trato piramidal/corticospinal mas também a excitabilidade do córtex motor e raízes nervosas e a condução ao longo dos nervos motores periféricos até aos músculos. Na maioria dos estudos de EMTr, o LMR foi definido como a intensidade mínima da estimulação para a qual existe uma resposta motora visível do ACP em pelo menos 5 ou mais vezes em 10

estímulos, com o músculo em repouso (*i.e.*, intensidade mínima necessária para evocar PEMS no músculo-alvo em pelo menos 50% das tentativas) (18,20).

Pensa-se que o limiar motor, o qual determina então a intensidade de estimulação, reflita a excitabilidade de membrana dos neurónios corticoespinhais e dos interneurónios que se projetam a estes neurónios no córtex motor e também dos neurónios motores da medula espinhal, junções neuromusculares e músculos. Para além disso, acredita-se que possa também refletir a atividade dos *inputs* neuronais às células piramidais que afetam a sua excitabilidade de membrana (18). Portanto, em última instância, o limiar motor provê informações sobre a eficácia de um conjunto de sinapses que vão desde os neurónios corticais pré-sinápticos até aos músculos.

Resumidamente, durante a aplicação terapêutica da EMTr, o doente encontra-se sentado num cadeirão, confortável, relaxado, consciente, orientado, colaborante e sem sedação nem anestesia. É colocada uma bobina sobre o local de estimulação, por cima do couro cabeludo, a qual se encontra ligada a uma unidade principal onde o neurofisiologista controla as múltiplas variáveis de estimulação. Simultaneamente, o doente está sujeito, durante o procedimento, a um sistema de *screening* eletromiográfico, a nível no músculo ACP contralateral ao local de estimulação, que é utilizado maioritariamente para determinar, de forma aproximada, a intensidade da estimulação transcraniana. A EMT é então realizada através da bobina, durante um curto período de tempo (habitualmente inferior a 30 minutos), sendo não invasiva, não dolorosa e, quase sempre, bem tolerada pela maioria dos doentes.

5.2 Possíveis mecanismos dos efeitos terapêuticos da EMTr

Apesar de a EMTr ser uma ferramenta imensamente empregue atualmente para o tratamento de várias patologias, incluindo o AVC isquémico, depressão, DPK, epilepsia, dor e cefaleias, os mecanismos fisiopatológicos por detrás dos efeitos da EMTr a longo prazo permanecem não totalmente esclarecidos. De acordo com Chervyakov *et al.* (2015), o campo magnético induzido pela EMTr deve ser considerado um fator físico individual que pode ter impacto notável a nível subatômico e a EMTr tem a capacidade de alterar significativamente a reatividade das moléculas (17); segundo esta revisão bibliográfica, pensa-se que estes fatores possam estar na base dos efeitos terapêuticos da EMTr, os quais podem durar até 6 meses após o término da estimulação (17).

Especula-se que os efeitos terapêuticos de longa duração da EMTr estejam relacionados com a sua influência sobre cinco fatores essenciais (17,19):

- 1) neurotransmissores;
- 2) plasticidade sináptica;
- 3) aparelho genético;

- 4) neurotrofismo;
- 5) neuroprotecção.

Não é objetivo deste trabalho fazer uma descrição pormenorizada dos mecanismos biomoleculares que constituem a base dos efeitos terapêuticos da EMTr. Contudo, penso que seja relevante destacar alguns dos mecanismos responsáveis que poderão estar no cerne da melhoria induzida pela EMTr no tremor e restantes sintomas motores da síndrome parkinsonica.

Neste sentido, inúmeros estudos já investigaram os efeitos da estimulação magnética na produção de dopamina. Na realidade, estudos que combinaram EMTr com técnicas de neuroimagem funcional revelaram um aumento na concentração de dopamina endógena no corpo estriado ipsilateral à estimulação (17,19). Desconhecem-se exatamente os mecanismos biomoleculares responsáveis por este efeito mas estudos em animais revelaram que existem vias descendentes do córtex frontal que têm a capacidade de modular a libertação de dopamina em áreas subcorticais. Especula-se, portanto, que o sistema dopaminérgico possa ser um dos principais sistemas neurotransmissores candidatos que é direta e seletivamente modulado pela EMTr aplicada a regiões frontais do córtex cerebral.

Atualmente sabe-se também que um dos principais determinantes dos efeitos da EMTr é a combinação específica dos parâmetros *frequência* e *intensidade* de estimulação utilizados. Assim, após a estimulação, existe uma alteração da excitabilidade neuronal provocada pela modificação do balanço iónico ao redor da população de neurónios estimulada (17). Este fenómeno é conhecido por alteração da neuroplasticidade sináptica, o qual está relacionado com os conceitos de *long term potentiation* (LTP) e *long term depression* (LTD), mecanismos-chave que suportam os efeitos de longo prazo na coesão sináptica após exposição à EMTr.

A LTP aumenta a coesão sináptica e pode persistir por dias, semanas ou meses, sendo induzida por estimulação de alta frequência ou por uma situação em que a estimulação de um neurónio pré-sináptico é imediatamente seguida pela estimulação de um neurónio pós-sináptico em centenas de milissegundos (17,19,20). Em termos moleculares, os recetores NMDA, localizados na membrana pós-sináptica, são um elemento-chave neste fenómeno. Geralmente, estes recetores são dotados de um canal iónico que se encontra bloqueado por iões magnésio durante o estado basal; contudo, a EMTr induz uma despolarização neuronal que possibilita a libertação do canal iónico dos iões magnésio, permitindo, assim, o influxo de cálcio no neurónio pós-sináptico; estes mecanismos conduzem à LTP (17).

A LTD resulta da redução prolongada da coesão sináptica e é induzida por estimulação de baixa frequência ou por uma situação em que a estimulação de um neurónio pós-sináptico é imediatamente seguida pela estimulação de um neurónio pré-sináptico em centenas de milissegundos (17,20). Também aqui, os recetores NMDA são fundamentais, embora seja a quantidade e velocidade do influxo dos iões cálcio que determinam o aparecimento de uma LTP ou LTD: o aumento pós-sináptico rápido de iões cálcio induz uma LTP; o influxo lentificado de pequenas quantidades de iões cálcio na membrana pós-sináptica é responsável por uma LTD.

Outro mecanismo possível através do qual a EMTr exerce efeitos é a indução de genes. Vários estudos demonstraram que a EMTr modula a expressão de numerosos genes, entre os quais o *c-fos*, *c-jun* e BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (17,19). Em 1998, demonstrou-se que uma sessão única de EMTr aumentava a quantidade de mRNA de *c-fos* no núcleo paraventricular do tálamo e, em menor quantidade, nos córtices frontal e cingulado mas não no parietal (17,19). Por outro lado, demonstrou-se também que um maior número de sessões de EMTr aumentavam o mRNA de *c-fos* no córtex parietal (17,19). Relativamente ao BDNF, o fator neurotrófico mais abundante e amplamente distribuído no SNC, os estudos reportaram que um tratamento mais prolongado de EMTr (5 sessões diárias separadas por 2 dias de intervalo durante 11 semanas) aumentava significativamente o seu mRNA no hipocampo e nos córtices parietal e piriforme (17,19). Este achado é fundamental dado que o BDNF tem um papel regulatório fundamental a nível do SNC estando envolvido em mecanismos de sobrevivência celular, neurogénese e plasticidade sináptica. Portanto, efeitos da EMTr sobre o aparelho genético celular e sobre fatores neurotróficos poderão, com certeza, constituir dois dos pilares sobre os quais assentam os efeitos terapêuticos desta técnica.

Outro fator importante da ação da EMTr é o seu impacto nos mecanismos neuroprotetores. Anatomicamente, os neurónios dopaminérgicos residem na SNC, localizada no mesencéfalo, e enviam projeções axoniais ao corpo estriado, localizado no *forebrain*. Por outro lado, as células nervosas estaminais estão localizadas na zona subventricular (ZSV), imediatamente adjacente ao estriado, que é rica em aferências dopaminérgicas do SNC (19). Recentemente, um estudo utilizou um modelo de lesão induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de DPK em ratinhos, em que a via nigroestriada foi destruída unilateralmente por uma excitotoxina e quantificou-se a proliferação na ZSV (17,19). A subsequente depleção em dopamina no estriado levou a uma proliferação reduzida de células progenitoras na ZSV. Contudo, nos ratinhos com lesão unilateral induzida por 6-OHDA na SNC submetidos a 60 sessões diárias de EMTr houve uma indução da diferenciação *in situ* de precursores derivados da ZSV em neurónios produtores de dopamina, refletindo um possível efeito da EMTr sobre a neurogénese (17,19).

Resumidamente, até aos dias de hoje existem dados científicos que comprovam os efeitos da EMTr sobre a neurotransmissão, neuroplasticidade sináptica, indução de genes no aparelho genético celular, neurotrofismo e mecanismos de neuroprotecção (incluindo neurogénese e viabilidade neuronal). São necessários mais estudos para compreender na totalidade quais os mecanismos biomoleculares subjacentes aos efeitos da EMTr no tecido nervoso; contudo, pode-se afirmar que a EMTr poderá até representar uma nova estratégia para a regeneração do SNC através do aumento da neurogénese.

5.3 EMTr e o tremor misto

Compreende-se por tremor misto a presença simultânea de mais de um tipo de tremor, por exemplo, tremor de repouso e/ou TE e/ou tremor cerebelar. Relativamente à aplicação da EMTr como modalidade terapêutica no tremor a verdade é que a maioria dos estudos relata casos aplicados aos sintomas motores da DPK, uma pequena minoria expõe casos aplicados ao TE e um número praticamente nulo expõe casos aplicados à dismetria/ataxia em doentes com esclerose múltipla (EM), não havendo, portanto, casos que contemplem uma mistura dos tipos de tremor referidos. Na realidade, é importante compreender que o tremor, particularmente o de repouso, é um sintoma motor praticamente indissociável da síndrome parkinsoniana; o TE, não raramente, pode também estar contemplado na síndrome parkinsoniana.

Apesar das vias envolvidas no tremor de repouso e no TE serem diferentes, pensa-se que, na síndrome parkinsoniana, possa haver interações patológicas entre elas (via gânglio-tálamo-cortical, no caso do primeiro, e via cerebelo-tálamo-cortical, no caso do segundo) sendo que M1 pode atuar como um provável ponto final convergente para estas duas vias (22).

Alguns ensaios clínicos controlados e uma meta-análise publicada em 2009 demonstraram que a EMTr de alta frequência poderia ser aplicada com sucesso como modalidade terapêutica para os sintomas motores da DPK (20,23,24), com destaque para o tremor de repouso, principalmente pelos seus efeitos excitatórios sobre o circuito tálamo-cortical (cuja excitabilidade se encontra diminuída nesta patologia) e sobre o metabolismo subcortical de catecolaminas através de estimulação cortical (10,25,26). Estudos de neuroimagem funcional, em conjunto com EMTr de alta frequência sobre M1, demonstraram haver um aumento significativo da atividade no núcleo caudado assim como uma redução da atividade na área motora suplementar (AMS), padrões opostos daqueles verificados na DPK (21). Contudo, um número significativo de estudos demonstrou efeitos adversos potencialmente graves desta modalidade, como o seu potencial para baixar o limiar de convulsões e as cefaleias, o que limita atualmente o seu uso, para não mencionar o seu custo, a sua disponibilidade limitada e a necessidade de profissionais habilitados (10,26).

Até finais de 2014, não era claro se a EMTr de baixa frequência poderia ser utilizada com êxito como modalidade terapêutica para os sintomas motores da DPK já que a maioria dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia desta modalidade e da estimulação placebo reportou resultados inconsistentes. Contudo, em dezembro de 2014, Zhu *et al.* (25) publicaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados que revelou que a EMTr de baixa frequência também pode exercer um efeito terapêutico significativo no tremor e restantes funções motoras em doentes com DPK. Para além disso, tendo menos potencial para efeitos adversos, pode ser até considerada uma modalidade mais segura que a EMTr de alta frequência (10).

Foi demonstrado, com o uso de técnicas de EMT para o estudo da excitabilidade cortical, que esta se encontra aumentada em doentes com DPK, principalmente a nível da AMS e córtex pré-frontal, o que condiciona depois uma diminuição da atividade da via tálamo-cortical (10,21,27). Por outro lado, a atividade neuronal encontra-se diminuída no núcleo caudado (21). Segundo Siebner *et al.*, uma região cerebral com um aumento prolongado na atividade pós-sináptica aumenta o limiar de modificação induzido pela EMTr favorecendo a indução de uma LTD, e vice-versa (10). Neste seguimento, Ying-hui Chou *et al.* (10), na sua revisão sistemática e meta-análise, acrescentaram ainda que os efeitos da EMTr foram clinicamente significativos quando estimulação de alta frequência (≥ 5 Hz) foi aplicada sobre M1 e estimulação de baixa frequência (≤ 1 Hz) foi aplicada sobre a AMS. Ou seja, pensa-se que os efeitos terapêuticos da EMTr sobre o tremor poderão depender, entre outros, do grau de ativação cerebral (10,27). Contudo, já foi também relatado que a EMTr de baixa frequência e intensidade próxima do LMR aplicada sobre M1 resulta na redução da excitabilidade tanto do córtex motor ipsilateral estimulado como do córtex contralateral não estimulado, facilitando a atividade inibitória interneuronal a nível cortical, sendo uma zona utilizada para estimulação, mais até que a AMS, em doentes parkinsónicos (5,22,28).

Outro parâmetro a ter em conta nos efeitos terapêuticos da EMTr sobre o tremor é o número de pulsos totais. Foi demonstrado que a EMTr com ≥ 1200 estímulos diários tinha mais eficácia que a EMTr com < 1200 estímulos (10,25).

O tipo de bobina utilizado é, também, outro fator a ter em conta. Foi demonstrado que a utilização de bobinas do tipo borboleta (em forma de 8) estava associada a uma redução significativa na pontuação da secção motora da UPDRS, ao contrário das bobinas circulares em forma de C (10). Para além disso, foi demonstrado que se a bobina for colocada tangencialmente ao couro cabeludo e se forem usadas intensidades próximas do LMR, as correntes induzidas no cérebro fluem quase de forma paralela à superfície cortical, resultando numa ativação preferencial de redes neuronais orientadas horizontalmente, que são sobretudo interneurónios cortico-corticais inibitórios (5).

Resumindo, relativamente ao uso terapêutico da EMTr no tremor de repouso conjuntamente com os outros sintomas motores parkinsónicos, constatou-se que a EMTr de alta frequência provoca uma melhoria dos mesmos refletida numa redução da pontuação da secção III da UPDRS, apesar dos seus efeitos adversos. No que toca à EMTr de baixa frequência, até ao final de 2014, os resultados reportados sobre o seu uso terapêutico eram contraditórios, havendo relatos de melhoria da sintomatologia e relatos que descreviam falta de eficácia do procedimento; contudo, o estudo de Zhu *et al.* (2015), feito com base em ensaios clínicos randomizados controlados (EMTr real vs. EMTr placebo) em pacientes com DPK, veio a demonstrar que, afinal, esta modalidade pode exercer um efeito significativo na função motora destes pacientes e fez um resumo das principais variáveis a ter em conta durante a estimulação, nomeadamente a frequência, a intensidade, o local de estimulação, o número total de pulsos e o tipo de bobina. Os resultados contraditórios notificados até finais de 2014 acerca da eficácia

terapêutica da EMTr poderão estar relacionados, como as referências apontam (5,22,26), com o facto de a maioria dos estudos utilizarem amostras muito pequenas de pacientes, não relatarem todos os resultados de forma uniforme, existirem diferenças desmesuradas nos protocolos EMTr utilizados e terem critérios diferentes de seleção de pacientes, demográficos, de duração e *follow-up*. A EMTr de baixa frequência aplicada sobre M1, mais frequentemente, ou sobre a AMS, parece ter, portanto, um efeito terapêutico benéfico no tremor de repouso parkinsoniano, apesar de ainda não estarem bem elucidados nem os seus mecanismos biomoleculares subjacentes nem os seus critérios de seleção de pacientes.

Relativamente à aplicação terapêutica da EMTr no TE, os estudos são relativamente escassos e, tal como no tremor de repouso da DPK, têm resultados mistos. O primeiro estudo publicado demonstrou que pacientes que receberam duas sessões de EMTr a 1 Hz sobre o cerebelo separadas por uma semana de intervalo apresentaram melhorias na *Tremor Rating Scale* a curto prazo, comparando com a EMTr placebo (30). Num outro estudo, contudo, foi demonstrado que o mesmo procedimento não foi eficaz na modificação da frequência e intensidade do TE (31). Em 2013, Popa *et al.* demonstraram uma melhoria significativa na redução da amplitude do tremor, mas não na sua frequência, após 5 sessões diárias consecutivas de EMTr a 1 Hz sobre o córtex cerebelar posterior (32).

Recentemente, sabe-se que a área motora pré-suplementar (pré-AMS) tem um papel inibitório de resposta nos movimentos direcionados a um objeto-alvo e está implicada na fisiopatologia do TE (33), sendo que uma disfunção da mesma pode ser responsável por uma oscilação na rede cerebelo-tálamo-cortical dando início aos sintomas do TE (34). Foi, contudo, demonstrado que a EMTr sobre a região da pré-AMS a 1 Hz pode melhorar o controlo inibitório sobre as respostas prepotentes em curso (35). No ensaio clínico randomizado controlado piloto de Bradan *et al.* (2016) (34), demonstrou-se que 15 sessões diárias de EMTr a 1 Hz sobre a pré-AMS produz uma redução significativa de 26.11% na *Tremor Rating Scale* em pacientes com TE, em comparação com o placebo (redução de 18.82%) e que estes ganhos persistem às 4 e 8 semanas de *follow-up*. Portanto, a EMTr inibitória da região pré-AMS poderá ser um tratamento promissor para o TE, embora requeira mais exploração.

Finalmente, relativamente ao tremor cerebelar, o número de estudos é praticamente nulo. Um estudo levado a cabo em 2008 por Koch *et al.* (36), em pacientes com EM e défices cerebelares, demonstrou que a aplicação de EMTr a 5 Hz sobre o córtex motor primário, contralateral ao membro dominante, levou a uma melhoria transitória da dismetria nestes doentes, possivelmente devido a modulação das projeções cérebro-ponte-cerebelares. Similarmente, alterando, contudo, o local, a frequência da estimulação e a população-alvo, o estudo-piloto de W. Kim *et al.* de 2014, levado a cabo em doentes com ataxia cerebelar após enfarte da circulação posterior, demonstrou que a EMTr a 1 Hz sobre o hemisfério cerebelar ipsilateral ao lado atáxico poderá ter efeitos terapêuticos benéficos nestes pacientes, possivelmente por efeito de modulação da inibição cerebelo-cerebral (37).

6 História clínica

Colhida a 27 de fevereiro de 2015

Identificação

Nome: J. A.

Sexo: Masculino

Idade: 69 anos

Estado Civil: Casado

Profissão: Reformado

História da doença atual

Doente do sexo masculino, de 69 anos, com síndrome parkinsoniana predominantemente tremórica, de evolução gradual desde há 30 anos: tremor misto exuberante - tremor de repouso moderado da cabeça sem apoio e tremor de repouso das mãos, tremor cerebelar severo das mãos e ligeiro dos membros inferiores -, rigidez muscular e bradicinesia muito ligeiras. Em relação aos antecedentes pessoais, refere ser ex-fumador desde há quatro anos de 69 UMA, pólipos na vesícula biliar de 0,5 cm de maior diâmetro, cálculo no rim esquerdo, hiperplasia benigna da próstata e dislipidemia. Sem antecedentes familiares relevantes.

Confessa ser uma pessoa muito nervosa por natureza mas nega tremores antes dos 31 anos de idade, altura em que começaram a aparecer os primeiros sinais motores, inicialmente ligeiros e que só afetavam as mãos, principalmente do lado esquerdo do corpo. Em 1977, refere acidente de viação que culminou com a fratura do colo femoral esquerdo, tendo sido internado durante 8 meses e sujeito a artroplastia de substituição total, mas nega traumatismo crânio-encefálico, trauma torácico ou trauma abdominal. O doente afirma que foi a partir dessa altura (após o acidente de viação) que os tremores começaram a piorar cada vez mais de forma progressiva. Ao longo dos 30 anos, os tremores começaram a ser cada vez mais acentuados, não existindo alturas do dia específicas de agravamento ou alívio, tendo começado a aparecer também na cabeça (principalmente nas zonas maxilar e mandibular) e nos pés (estes muito ligeiros, quase impercetíveis). O doente refere alterações ao nível da sua escrita (deixou mesmo de escrever por a sua caligrafia se ter tornado praticamente impercetível) e também dificuldades na alimentação (dificuldades no manejo de talheres e chávenas principalmente). Para além disto, a sua esposa refere que os tremores do marido pioram em situações de *stress* mais acentuado e também em situações de esforço físico intenso (principalmente quando vai

trabalhar para a sua horta) e aliviam com ingestão moderada de vinho. Nega alterações do sono.

Dada a sua sintomatologia, procurou a consulta de neurologia da Professora Dr.^a Assunção Vaz Patto, na ULSG, por quem está a ser seguido já desde 2011, com o diagnóstico de síndrome parkinsoniana e uma história de insucessos terapêuticos farmacológicos consecutivos, tendo sido proposto para EMTr para tratamento da sintomatologia motora.

Em outubro de 2012: foi realizada TAC-CE, sem alterações; provas de função tiroideia sem alterações. Em janeiro de 2015, foi realizada RM-CE, sem alterações.

Medicação atual: Cloridrato de trihexifenidilo; Primidona; Tetrabenazina; Clozapina; Mesilato de alfa- di-hidroergocriptina; Atorvastatina; Tansulosina.

História médica

Saúde e Força geral: mantém uma aparência saudável, não refere fraquezas musculares nem nos membros inferiores nem superiores.

Doenças da infância: refere sarampo e papeira.

Doenças do Adulto: nega qualquer doença do adulto; refere já ter viajado até à Guiné e à Austrália mas nega doenças tropicais e subtropicais.

Imunizações: poliomielite; difteria; nega ter efetuado vacina da gripe sazonal (2014/2015).

Cirurgias: refere artroplastia de substituição total da cabeça do fémur esquerdo em 1977.

Acidentes e Lesões graves: fratura do colo femoral esquerdo em 1977, consequência do acidente de viação.

Terapêutica Atual:

- Cloridrato trihexifenidilo
- Primidona
- Tetrabenazina
- Clozapina
- Mesilato de alfa- di-hidroergocriptina
- Atorvastatina
- Tansulosina

Terapêuticas já realizadas

A história da terapêutica farmacológica do Sr. J.A. é muito complexa tendo havido múltiplas alterações na sua medicação devido ao insucesso terapêutico traduzido pelo agravamento da sintomatologia. Antes da consulta na ULSG tinha já consultado vários neurologistas em França.

Inicialmente medicado para DPK começou, em 2011, com diazepam 10mg, primidona 250mg, topiramato 100mg e cloridrato de trihexifenidilo 2mg, tendo depois sido retirado o topiramato e juntado o piribedil 50mg. Deixou de tomar o diazepam devido à intensa sonolência.

Em outubro de 2012, foi introduzido carbidopa + levodopa e reintroduzido o diazepam.

Em julho de 2013, foi introduzido o cloridrato de buspirona; sintomatologia refratária a toda a medicação. Simultaneamente, é introduzida a clozapina 25mg com vigilância do hemograma a cada 15 dias.

Em setembro de 2013, mantém a sintomatologia, não revela alterações do hemograma. É subida a dose da clozapina.

Em janeiro de 2014, mantém a sintomatologia. É retirada a associação carbidopa + levodopa e introduzido o propranolol 40mg, o que, em abril de 2014, se reflete numa pioria do quadro.

Em julho de 2014, mantém o quadro. É retirado o diazepam e iniciada a tetrabenazina 25mg, cuja dose é subida para 3id em outubro de 2014.

Em dezembro de 2014 há um agravamento marcado do quadro com limitação funcional e repercussão na marcha: é retirada a primidona em dois tempos e faz tetrabenazina 2+2+1, sendo retomado o bialzepam retard 2id.

Em fevereiro de 2015 mantém o quadro e é instituída a terapêutica atual.

Alergias: nega quaisquer tipos de alergias.

Transfusões: nega quaisquer transfusões.

Estado emocional: aparentemente estável, mas, no fundo, frustrado pela incapacitação que a sintomatologia motora lhe traz no seu dia-a-dia.

Antecedentes familiares

- **Pai:** faleceu por volta dos 87 anos devido a uma causa vascular (não sabe referir qual) após uma amputação; antecedentes de tremores, sem DPK.
- **Mãe:** ainda viva com 94 anos; antecedentes de tremores, sem DPK.
- **Irmãos:** não tem.

- **Esposa:** 68 anos, saudável.
- **Filhos:** 1 filha, saudável.
- **Netos:** dois, um de 20 anos e uma de 15 anos, ambos saudáveis.

Nega: tuberculose, tumores, obesidade, doença cardíaca, surdez, glaucoma, gota, doença da tiroide, epilepsia, asma ou outras doenças alérgicas, doenças hematológicas, doenças mentais, doenças transmitidas sexualmente, doenças neurodegenerativas ou outras patologias de carácter familiar.

Revisão dos sistemas

Geral

Nega: fadiga, perda de peso, astenia, sono, febre, arrepios ou suores noturnos.

No geral, apresenta-se bem, sem dificuldades em termos de comunicação, verbal ou não verbal, ou marcha.

Nutrição

Refere: apetite e uma alimentação equilibrada.

Nega: restrições alimentares, toma de suplementos vitamínicos e consumo de café e chá.

Pele

No geral, não apresenta alterações a nível de pigmentação.

Nega: eritema, nódulos subcutâneos, prurido ou desidratação. Não apresenta alterações da distribuição pilosa.

Olhos

Nega: alterações ao nível da acuidade visual, diplopia e fotofobia, amaurose, visão turva, dor, inflamação, epífora, escotoma, estrabismo, glaucoma ou edema palpebral.

Não existe história familiar de trauma ou doença ocular. Refere utilizar óculos para ler.

Ouvidos

Nega: diminuição da acuidade auditiva, otorragia, otite, otorreia, otalgia, acufenos, zumbidos ou vertigens.

Nariz e seios perinasais:

Refere: diminuição da sensibilidade olfativa já há muitos anos.

Nega: rinorreia anterior ou posterior, obstrução nasal, sinusite, epistáxis ou coriza.

Boca e faringe:

Dentição incompleta, sem próteses e sem sinais de cáries, abscessos ou extrações recentes.

Nega: estomatites, glossites, ardor lingual, gengivorragias, alterações gustativas, amigdalites, faringites, laringites, disfagia, disfonia, rouquidão ou outras alterações da voz.

Pescoço:

Nega: nódulos, fístulas, alterações do volume ou contorno cervical, dor, rigidez, eritema ou bócio.

Mamas:

Nega: nódulos, dor, assimetrias ou espessamento cutâneo.

Sistema cardiovascular:

Nega: dor torácica, *angor pectoris* (típico/atípico), ortopneia, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, cianose, edemas maleolares, palpitações, varizes, tromboflebitides, claudicação intermitente, lipotimia ou hipertensão.

Aparelho respiratório

Nega: tosse, pieira, hemoptises, infeções respiratórias de repetição ou dor torácica com respiração.

Aparelho digestivo

Refere: obstipação e pólipos de 0,5 cm na vesícula biliar.

Nega: intolerância às gorduras e outros alimentos, disfagia, azia, enfartamento, vômitos, regurgitações, pirose, dores abdominais e cólicas; meteorismo e flatulência; hematemeses e melenas; hepatite, icterícias, urina escura, hemorroidas, diarreia, tenesmo; história de úlcera; uso de antiácidos, uso de laxantes.

Não existe história de cálculos biliares, tumores ou hérnias.

Aparelho urinário

Refere: cálculo urinário no rim esquerdo.

Nega: poliúria, polaquiúria, nictúria, anúria, oligúria, disúria, hematúria, pneumatúria, enurese (incontinência), perda de força no jato ou infeções.

Nega dor no flanco ou suprapúbica.

Funções genitais masculinas

Nega: corrimento uretral, lesão no pénis, dor testicular, massas testiculares (tumefação) infertilidade, impotência ou perda de líbido.

Sistema neuro-endócrino

Nega: diabetes *mellitus*, bócio, intolerância ao calor ou ao frio, alteração brusca de peso, polidipsia, poliúria, sudação, irritabilidade, alterações da pilosidade e estrias na pele.

Sistema músculo-esquelético

Nega: dores articulares, desvios da coluna (cifose, escoliose, cifo escoliose, lordose), restrição dos movimentos articulares, rigidez das articulações, inflamação (tumor / edema, dor, calor, rubor) ou impotência funcional.

Sistema neurológico

Refere: perturbações motoras (tremores sem paralisias ou parésias); perturbações da coordenação.

Nega: vertigens, tonturas, atrofia muscular, perturbações da sensibilidade, nevralgias, mialgias, alterações das funções superiores (memória, linguagem, concentração).

Sistema hematológico

Nega: anemias, tendência para hemorragias e equimoses, trombozes, tromboflebitas, anomalias conhecidas das células sanguíneas, reações transfusionais (febre, arrepios doenças frequentes, infecções recorrentes).

Componente psiquiátrico

Refere: ansiedade.

Nega: depressão, alterações do humor, dificuldade de concentração, ideias de suicídio, irritabilidade, alterações do sono (insónias e pesadelos).

História social/comportamental

Grupo de sangue: A Rh⁺

Hábitos e costumes:

- **Alimentares:** sem preferências alimentares particulares; alimentação equilibrada.
- **Alcoólicos:** 1 copo de vinho por dia.
- **Tabágicos:** ex-fumador, começou aos 18 anos e deixou de fumar há 4 anos (69 UMA).
- **Café/ chá:** nega o consumo de chá e bebe café esporadicamente.
- **Consumo de drogas:** nega consumo de drogas.

Exame objetivo

Realizado a 27 de fevereiro de 2015

- **Temperatura:** 37,1 °C
- **Pulso:** 73 bpm
- **Frequência respiratória:** 16 cpm
- **Pressão arterial:** 137/85 mmHg
- **Estado geral e de nutrição:** doente bem nutrido e em bom estado geral.
- **Idade aparente:** coincidente com a real.
- **Estado de consciência:** COC, orientado temporo-espacialmente.
- **Grau de colaboração:** colaborante.
- **Posição na cama:** sem preferência, sem desconforto aparente.
- **Marcha:** sem limitações, deambulando-se sem dificuldade.
- **Tipo constitucional:** asténico. **Altura:** 1,64 m; **Peso:** 66 Kg; **IMC:** 24,5.
- **Aspeto geral e coloração da pele:** pigmentada, sem alterações.
- **Edemas ou adenopatias generalizadas:** sem edemas ou adenomegalias generalizadas.

Cabeça

Fácies: Hipomimia facial.

Simetria e movimentos da face: tremor baixo-moderado da cabeça sem apoio mais acentuado na hemiface esquerda; tremor ausente com a cabeça deitada.

Conformação craniana: normocéfalo sem tumefações visíveis ou palpáveis.

Olhos: acuidade visual mantida; sobrancelhas e pálpebras sem alterações; região dos sacos lacrimais sem tumefações e sem saída de muco ou pus à compressão; conjuntivas sem alterações ou sinais inflamatórios e escleróticas anictéricas.

Ouvidos: acuidade auditiva mantida, não apresentando alterações dos pavilhões auriculares, normalmente implantados; palpação e percussão da região mastóidea indolor.

Nariz: centrado e sem alterações da forma; não se observa epistáxis ou rinorreia; percussão dos seios frontais e maxilares indolor.

Boca: lábios de coloração mantida e sem alterações; língua com mucosa de coloração normal; orofaringe com mucosa sem alterações; amígdalas sem criptas com exsudados; parede posterior da faringe apresenta coloração rósea e sem exsudado; ausência de grande parte da dentição.

Pescoço

Mobilidade: tremor baixo-moderado do pescoço (próximo da região mandibular) sem apoio mais acentuado à esquerda; tremor ausente com a cabeça deitada.

Pulsações: não se observam pulsações anormais.

Distensão venosa: sem ingurgitamento jugular.

Frêmitos: ausentes.

Sopros: ausentes.

Traqueia: centrada e móvel com a deglutição.

Tiroide: não apresenta aumento de volume ou focos dolorosos.

Massas: não se palpam adenomegalias.

Sistema Linfático

Gânglios occipitais, mastoideus, submaxilares, cervicais, supraclaviculares, axilares, epitrocleanos e inguinais: sem alterações ou tumefações, bilateralmente.

Tórax

Configuração: equimóvel; não se observa circulação venosa superficial, tiragem e utilização dos músculos acessórios.

Simetria: simétrico.

Deformações: ausentes.

Alterações cutâneas: não se observam quaisquer alterações cutâneas.

Mamas: simétricas, sem retrações, alterações da coloração da pele ou circulação venosa visível; ausência de ginecomastia.

Aparelho respiratório

Tipo de movimentos respiratórios: simétricos e bilaterais.

Elasticidade e Expansão: sem limitações.

Vibrações vocais: perceptíveis.

Percussão: sem alterações (som claro pulmonar em toda a extensão).

Auscultação: murmúrio vesicular mantido simétrica e bilateralmente, sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular

Características do pulso radial: radial regular e simétrico.

Deformações: ausentes.

Pulsações anormais: ausentes.

Choque de ponta: palpável ao nível do 5º espaço intercostal, na linha médio clavicular esquerda, onde se palpa o impulso, com intensidade e duração normais.

Frêmitos: ausentes.

Sons cardíacos: S1 e S2 audíveis em todas as áreas, sem extra-sons.

Sopros: ausentes.

Abdómen

Configuração: globoso.

Rede venosa: sem circulação venosa superficial visível.

Distensão: distensível e depressível, não se observando ondas peristálticas.

Cicatrizes: uma, consequência de uma queimadura aos 6 anos, de aproximadamente 8x4 cm na região mediana supra-umbilical.

Palpação superficial e profunda: palpação superficial indolor e elasticidade da pele conservada; mole, depressível e indolor na palpação profunda; sinal de Murphy vesicular negativo; Manobra de Blumberg negativa; ausência de massas; fígado e baço normais.

Auscultação: ruídos hidroaéreos mantidos.

Rins: à palpação bimanual não se palpam rins.

Massas: sem tumefações.

Pontos herniários: pontos herniários livres.

Sinais de ascite: ausentes.

Sistema osteoarticular

Articulações não edemaciadas e sem deformações; palpação articular não evidencia crepitações, efetuando movimentos sem limitações, bilateralmente; sem instabilidade articular ou dor à mobilização; massas musculares sem atrofias.

Membros

Alterações cutâneas: ausentes.

Edema: ausentes.

Hipocratismo: sem hipocratismo presente.

Pulsos: palpáveis, amplos e simétricos.

Varizes e/ou sinais de flebotrombose: ausentes.

Exame neurológico completo

Marcha sem desequilíbrios, tónus e força muscular mantidos em todos os movimentos, ausência de clónus.

Tremor moderado-baixo da cabeça sem apoio mais acentuado na hemiface esquerda; tremor ausente com a cabeça deitada.

Tremor de repouso ligeiro nas mãos.

Tremor de repouso ausente nas extremidades distais inferiores.

Tremor cerebelar severo das mãos (bilateral mas mais acentuado do lado esquerdo).

Tremor cerebelar ligeiro dos membros inferiores.

Nervos Cranianos:

- **I:** olfato mantido.
- **II:** visão mantida.
- **III, IV, VI:** sem ptose, fenda palpebral, diplopia ou estrabismo. Reflexo fotomotor direto mantido e consensual nos olhos direito e esquerdo; movimentos oculares mantidos.
- **V: Divisão Sensitiva** - sensibilidade táctil, nociceptiva e térmica da face (andares oftálmico, maxilares superior e inferior) mantidas, reflexo da córnea mantido; **Divisão Motora** - palpação do masséter e do temporal normal, movimentos laterais da

mandíbula mantidos, abertura da mandíbula contra resistência e reflexo masseterino normais.

- **VII: Divisão Sensitiva** - sensibilidade do ângulo da mandíbula mantida; **Divisão Motora** - sem alterações (sorri, mostra os dentes, fecha os olhos, franze testa e contrai cutâneo do pescoço normalmente).
- **VIII: Divisão Auditiva** - ouve o esfregar dos dedos e a voz ciciada; **Divisão Vestibular** - sem nistagmo vestibular, prova do equilíbrio estático e prova de Romberg normal.
- **IX: deglutição** normal.
- **X: sem disartria** ou alterações da fonação.
- **XI: rotação lateral e flexão da cabeça** contra resistência mantidas, encolher dos ombros contra resistência normal e simétrico.
- **XII: sem desvio, atrofia ou fasciculações da língua.**

Sensibilidades proprioceptiva e álgica mantidas e simétricas.

Reflexos osteotendinosos:

- **Estilo-radiais:** fracos.
- **Tricipitais:** presentes bilateralmente.
- **Patelares:** presentes bilateralmente.
- **Aquilianos:** presentes bilateralmente.
- **Cutâneo-plantares:** em flexão.

Reflexos cutâneo-abdominais: conservados e simétricos.

Presença de rigidez potenciada de intensidade ligeira nos membros superiores.

Sem sinais meníngeos.

Atenção preservada, memória conservada, linguagem perceptível e coerente.

Cerebelo e propriocepção:

- **Coordenação:** prova calcanhar-jelho sem alterações; prova dedo-nariz com tremores de intenção severos, mais acentuados à esquerda.
- **Equilíbrio:** postura em pé normal e Romberg negativo.

- **Motilidade:** sem atrofias e assimetrias musculares. Tônus muscular mantido nos membros inferiores.

- Movimentos ativos do pescoço, mão, dedos, antebraço, braço, pé, dedos, perna e coxa mantidos. Força muscular mantida nos membros superiores e inferiores. Sem dor muscular.

Exame psíquico elementar

- **Perceção:** consciente e sem alterações do conhecimento.
- **Orientação:** vígil e orientado.
- **Atenção:** sem défice de atenção e colaborante.
- **Memória:** memória para factos recentes e passados conservada.
- **Linguagem:** articulação verbal e linguagem sem alterações.
- **Funções nervosas superiores:** discurso normal, quer em conteúdo, quer em lógica. Capacidade de memória mantida.

Lista de problemas

Tabela VI - Lista de problemas ativos e passivos do paciente.

ATIVOS	PASSIVOS
Tremor de repouso da cabeça	Tabagismo
Tremor de repouso das mãos	Traumatismo colo femoral esquerdo
Tremor cerebelar das mãos	
Tremor cerebelar dos membros inferiores	
Pólipo de 0,5 cm na vesícula biliar	
Cálculo renal esquerdo	
Hiperplasia benigna da próstata	
Dislipidemia	

Exames complementares de diagnóstico

Relatório da TAC-CE de outubro de 2012:

«Aquisição multi-corte nos planos axial e coronal dirigida aos rochedos. O estudo foi gravado na totalidade em suporte digital (CD), com programa visualizador incluído. Não são visíveis alterações da densidade ou morfologia do parênquima encefálico, nomeadamente lesões

isquémicas interessando o mesencéfalo ou gânglios da base. Vias de líquido de configuração e dimensões normais para a idade. Nos cortes abrangendo os seios perinasais há a referir focos de espessamento mucoso inflamatório nos seios maxilares e trabeculação etmoidária.»

Relatório da RM-CE de janeiro de 2015:

«Foram realizados cortes sagitais ponderados em T1, cortes axiais ponderados em T2, T2-FLAIR, suscetibilidade magnética e difusão e cortes coronais ponderados em T2. Não se encontram alterações valorizáveis da morfologia ou sinal do parênquima encefálico, nomeadamente nos gânglios da base. Os espaços de circulação de líquido têm dimensões dentro da normalidade para o escalão etário. A charneira occípito-vertebral é normal. Não são aparentes alterações da morfologia ou das características de fluxo dos grandes eixos vasculares endocranianos. As imagens interessando os seios perinasais mostram marcado espessamento mucoso fronto-etmoido-maxilar bilateral, com predomínio direito, lado em que há extensão ao seio esfenoidal. Conclusão: estudo encefálico dentro da normalidade.»

Resumo

Doente do sexo masculino de 69 anos que recorre à consulta de neurologia por tremor misto (tremor de repouso moderado da cabeça sem apoio e tremor de repouso das mãos, tremor cerebelar severo das mãos e ligeiro dos membros inferiores), de evolução gradual desde há 30 anos, confirmado pelos exames objetivos.

Antecedentes pessoais de traumatismo do colo femoral esquerdo com artroplastia de substituição total em 1977, altura pela qual refere início da sintomatologia; pólipo de 0,5 cm na vesícula biliar; cálculo renal esquerdo; hiperplasia benigna da próstata e dislipidémia; ex-fumador há 4 anos de 69 UMA.

Antecedentes familiares irrelevantes. Nega alterações do sono.

A nível de exame neurológico destacam-se: tremor moderado-baixo da cabeça sem apoio mais acentuado na hemiface esquerda; tremor ausente com a cabeça deitada; tremor de repouso ligeiro nas mãos; tremor de repouso ausente nas extremidades distais inferiores; tremor cerebelar severo das mãos (bilateral mas mais acentuado do lado esquerdo); tremor cerebelar ligeiro dos membros inferiores; presença de rigidez potenciada e bradicinesia de intensidade ligeira; prova dedo-nariz com tremores de intenção severos, mais acentuados à esquerda. Sem alterações a nível dos pares cranianos, das funções sensitiva e autonómica, da motilidade e das funções nervosas superiores.

Em outubro de 2012 foi realizada TAC-CE, sem alterações; provas de função tiroideia sem alterações. Em janeiro de 2015, foi realizada RM-CE, sem alterações.

Medicação atual: Cloridrato de trihexifenidilo; Primidona; Tetrabenazina; Clozapina;; Mesilato de alfa- di-hidroergocriptina; Atorvastatina; Tansulosina.

Doente com marcada limitação funcional das atividades da vida diária determinadas pelo seu quadro clínico neurológico que é refratário a múltiplos esquemas terapêuticos farmacológicos já realizados. É proposto para a realização de EMTr com o objetivo de melhorar a sintomatologia motora e, conseqüentemente, a sua qualidade de vida.

7 Estimulação transcraniana do doente

O paciente foi submetido a 5 sessões de EMTr (uma sessão por dia) de 12 a 16 de março de 2015 na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, todos os dias à mesma hora, por volta das 18 horas.

Durante o procedimento, o doente ficou sentado num cadeirão, confortável, relaxado, consciente, orientado e colaborante. Não foi submetido a sedação nem anestesia.

O método EMT utilizado consistiu num estimulador magnético MagVenture MagPro® G3 X100 5.0.1 e uma bobina do tipo borboleta. A estimulação foi bi-hemisférica, *i.e.*, cada hemisfério foi estimulado separadamente, sem tempo de intervalo entre as duas estimulações. Relativamente à área de estimulação, córtex motor primário bilateral (M1), a deteção do *hotspot* para estimulação foi a mesma nos dois hemisférios: estimulação sobre a área motora primária direita ou esquerda, com intensidade supra-limiar para deteção da área cortical que origina a maior resposta motora do ACP contralateral. Para a estimulação repetitiva foi utilizada uma intensidade de 100% do valor do limiar motor em repouso (LMR), sendo que o LMR foi definido como a intensidade mínima da estimulação para a qual existe uma resposta motora visível do ACP em pelo menos 5 ou mais vezes em 10 estímulos, com o músculo em repouso. As características da estimulação consistiram em estimulação inibitória de baixa frequência, a 0.9Hz, com um total de 1200 estímulos em cada hemisfério. Durante a semana de estimulação, o paciente manteve a sua medicação habitual.

8 Resultados

Relativamente à classificação da síndrome parkinsoniana segundo a escala de Hoehn e Yahr, este doente insere-se no estágio 2,5: doença bilateral ligeira com recuperação na retropulsão.

No que diz respeito à pontuação da escala UPDRS (ver anexo 1) calculada antes do procedimento, no dia 27 de fevereiro de 2015, a soma total foi de 28 pontos.

Em relação ao cálculo da mesma, após as 5 sessões de EMTr com 1200 pulsos a 0.9 Hz sobre M1 em ambos os hemisférios, a 6 de junho de 2015, o resultado final foi de 32 pontos, ou seja, houve um agravamento da sintomatologia motora.

Os parâmetros da UPDRS que sofreram um agravamento na sua pontuação, após o procedimento, foram:

- Escrita (secção II, ponto 8): de “Acentuadamente modificável: em parte ilegível” para “Praticamente ilegível”.
- Vestir (secção II, ponto 10): de “Um pouco lento, não necessita de ajuda” para “Requer ajuda ocasional (botões, mangas)”.
- Discurso (secção III, ponto 18): de “Ligeira falta de expressão, dicção ou sonoridade” para “Moderadamente perturbado, monótono, arrastado”.
- Tremor de repouso (secção III, ponto 20): de “Ligeiro, ocasional” para “Ligeiro e persistente ou moderado e ocasional”.

O único parâmetro que experimentou uma melhoria após o procedimento foi a estabilidade postural (secção III, ponto 29): de “Sem resposta postural, cai se não for amparado” para “Retropulsão, recupera sem ajuda”.

Os restantes parâmetros da secção III, incluindo o tremor de ação ou postural das mãos, a rigidez, os movimentos das mãos, movimentos rápidos e alternados e a agilidade das pernas permaneceram inalterados.

9 Discussão e perspectivas futuras

Tendo em conta os diferentes tipos de tremor, é essencial lembrar a alta variabilidade dos protocolos de EMTr para cada situação clínica bem como os diferentes critérios de seleção dos doentes.

Os estudos apontam que, em pacientes com TE, a EMTr inibitória (≤ 1 Hz) sobre o córtex cerebelar ou, mais recentemente, sobre a pré-AMS, podem levar a uma melhoria clínica do mesmo a curto prazo, embora seja necessária mais exploração para avaliar a sua eficácia terapêutica.

Relativamente ao tremor cerebelar, o número praticamente nulo de estudos aponta para um possível efeito terapêutico transitório da dismetria por EMTr a 5 Hz sobre M1 em doentes com EM e possíveis efeitos benéficos da EMTr a 1 Hz sobre o hemisfério cerebelar ipsilateral ao lado atáxico em doentes após AVC da circulação posterior.

No caso do tremor de repouso, os vários estudos efetuados em doentes com DPK não demonstram resultados concordantes, havendo muitos que relatam efeitos potencialmente benéficos do procedimento e muitos que relatam o mesmo como sendo ineficaz. Contudo, os mesmos apontam para um possível efeito terapêutico da EMTr inibitória sobre M1, da EMTr inibitória sobre a AMS e da EMTr excitatória sobre M1, todos eles em pacientes com diagnóstico de DPK.

Conclui-se, portanto, que, de acordo com a população-alvo, existem diferentes protocolos de EMTr que poderão ser aplicados, não havendo, até à data, nenhum que contemple critérios para ser aplicado a doentes com diferentes combinações de tremor.

Dados os resultados apresentados anteriormente, constata-se, portanto, que, à exceção da surpreendente melhoria da estabilidade postural, não houve uma melhoria clínica a nível dos dois tipos de tremor apresentados: o tremor cerebelar permaneceu inalterado; por outro lado, o tremor de repouso piorou atendendo à pontuação da escala UPDRS após o procedimento.

Atendendo ao quadro clínico, dado que se trata de um doente parkinsoniano classificado no estágio 2,5 da escala de Hoehn e Yahr, optou-se pelo protocolo experimental de EMTr a 0.9 Hz aplicada sobre M1 em ambos os hemisférios com uma intensidade de 100% do LMR.

O facto do tremor cerebelar ter permanecido inalterado, como já era esperado, pode ser explicado pelo facto de o protocolo de EMTr utilizado não contemplar nem os critérios de seleção adequados para este paciente (J.A. não se trata de um doente com EM nem de um *status* pós-AVC da circulação posterior) nem os parâmetros de estimulação ajustados para este fim, nomeadamente no que que ao local de estimulação diz respeito - M1 (caso de J.A.) vs. córtex cerebelar.

No que diz respeito ao tremor de repouso, o protocolo de EMTr aplicado foi o mesmo contemplado nos estudos em doentes parkinsónicos (tabela VII).

Tabela VII - Comparação dos vários parâmetros da EMTr contemplados nos estudos com aqueles utilizados no caso clínico.

Parâmetros	Estudos	Caso clínico
LMR	Intensidade mínima da estimulação para a qual existe uma resposta motora visível do ACP em pelo menos 5 ou mais vezes em 10 estímulos, com o músculo em repouso	Intensidade mínima da estimulação para a qual existe uma resposta motora visível do ACP em pelo menos 5 ou mais vezes em 10 estímulos, com o músculo em repouso
Tempo	< 30 minutos	30 minutos em cada hemisfério
Frequência	Principalmente baixa frequência (≤ 1 Hz) Alta frequência (≥ 5 Hz)	0.9 Hz
Local	M1 (alta ou baixa frequências) AMS (se baixa frequência)	M1 em ambos os hemisférios
Bobina	Borboleta	Borboleta
Posição da bobina	Tangencial ao couro cabeludo	Tangencial ao couro cabeludo
Intensidade	Próxima do LMR	100% do LMR
Numero total de pulsos	≥ 1200	1200
Numero total de sessões	Inconclusivo	5 sessões

Contudo, apesar da aplicação otimizada deste protocolo de EMTr, observou-se um agravamento do tremor de repouso à data do segundo cálculo da UPDRS. Não se pode concluir com certezas absolutas quais os desencadeantes responsáveis por este fenómeno.

A primeira conclusão que se tira é o facto de se tratar de um caso altamente heterogéneo e complexo: trata-se de um doente com síndrome parkinsónica predominantemente tremórica que cumpre um grande número de critérios para doença de Parkinson: início unilateral com acometimento assimétrico (neste caso à esquerda); presença de tremor de repouso; assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença (lado esquerdo); e evolução clínica de 10 anos ou mais. Adicionalmente, o doente apresenta ainda tremor cerebelar refratário à terapêutica farmacológica otimizada, à semelhança do tremor de repouso, o que condiciona um quadro misto que é diferente da maioria dos pacientes incluídos nos estudos os quais têm um diagnóstico de DPK pura. Excluiu-se a possibilidade de o paciente ter suspenso a sua medicação antes, durante e após o procedimento dado que essa situação poderia contribuir para o seu agravamento clínico de forma independente do procedimento realizado.

O *follow-up* do doente não foi o ideal pois apesar do procedimento ter sido realizado em março de 2015, o cálculo da segunda pontuação da UPDRS (pós-EMTr) ocorreu apenas em junho do mesmo ano. Isto deveu-se ao facto de, inicialmente, se ter pensado em realizar uma avaliação dois meses após a estimulação, dado que o doente apresentava oscilações frequentes do quadro clínico, com o objetivo de ver os seus efeitos a longo prazo. Dado os resultados não positivos ao fim de dois meses e o facto de se terem observado resultados positivos ao longo e no final da semana de estimulação, que não foram quantificados, deveria ter-se optado por realizar uma avaliação clínica na semana seguinte à estimulação.

Nem todos os doentes que cumprem critérios para este protocolo de EMTr experienciam, de facto, uma melhoria clínica dos sintomas motores, incluindo o tremor de repouso, apesar dos mecanismos subjacentes, à semelhança dos mecanismos por detrás da melhoria clínica pós-EMTr, não estarem ainda elucidados. Isto apela fortemente à planificação e execução de estudos futuros de modo a compreender quais estes mecanismos e de que modo podem influenciar os parâmetros de estimulação adequados de acordo com os pacientes seleccionados.

Demonstrados os resultados e as conclusões, tendo em conta que o paciente não demonstrou uma melhoria do quadro clínico a longo prazo nem com terapêutica farmacológica nem com o protocolo de EMTr mais adequado à sua situação, poderão eventualmente ser pensadas duas possibilidades alternativas: primeiro, um protocolo de estimulação alternativo com modificação do local de estimulação (nomeadamente para a AMS), aumento do número de estímulos totais e aumento do número de sessões (das 5 para as 10 a 15); e segundo, ECP, a qual, como já anteriormente mencionado, se trata de uma terapêutica de última linha com benefícios demonstrados nos dois tipos de tremor apresentados pelo doente.

10 Referências

1. Society IPaMD. International Parkinson and Movement Disorder Society [Available from: <http://www.movementdisorders.org/MDS.htm>].
2. Kasper D, Fauci AS, Longo DL, Hausar SL, Jameson, Larry J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Education M-H, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine 2015.
3. Chou YH, Hickey PT, Sundman M, Song AW, Chen NK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):432-40.
4. Furukawa T, Izumi S, Toyokura M, Masakado Y. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Tokai J Exp Clin Med*. 2009;34(3):63-71.
5. Rossi S, Pasqualetti P, Rossini PM, Feige B, Ulivelli M, Glocker FX, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement-related cortical activity in humans. *Cereb Cortex*. 2000;10(8):802-8.
6. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord*. 2011;26(6):947-57.
7. Borges V, Ferraz HB. Tremores. *Revista Neurociências*. 2006;14.
8. Unknown. Wikipedia, The Free Encyclopedia 2016 [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/James_Parkinson].
9. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol*. 2011;31(1):65-77.
10. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1614-23.
11. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(1):29-37.
11. Chung CL, Mak MK. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul*. 2016;9(4):475-87.
12. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):613-22.
13. Ferreira J. Doença de Parkinson: Manual Prático. Lidel, editor. Lisboa 2003.

14. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford Handbook of Clinical Medicine. Press OU, editor2014.
15. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. Neuroscience. Associates S, editor2008.
16. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics*. 2011;37(3):137-43.
17. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:303.
18. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):145-56.
19. Arias-Carrión O. Basic mechanisms of rTMS: Implications in Parkinson's disease. *Int Arch Med*. 2008;1(1):2.
20. Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S. Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Press OU, editor2008.
21. González-García N, Armony JL, Soto J, Trejo D, Alegría MA, Drucker-Colín R. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study. *J Neurol*. 2011;258(7):1268-80.
22. Lu MK, Chiou SM, Ziemann U, Huang HC, Yang YW, Tsai CH. Resetting tremor by single and paired transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease and essential tremor. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(12):2330-6.
23. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(12):2201-5.
24. Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(3):325-31.
25. Zhu H, Lu Z, Jin Y, Duan X, Teng J, Duan D. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(2):82-9.
26. Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009;24(3):357-63.
27. Vonloh M, Chen R, Kluger B. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(6):573-85.

28. Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(7):1129-37.
29. Sayin S, Cakmur R, Yener GG, Yaka E, Uğurel B, Uzunel F. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014;21(8):1373-6.
30. Gironell A, Martínez-Horta S, Aguilar S, Torres V, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, et al. Transcranial direct current stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Brain Stimul.* 2014;7(3):491-2.
31. Avanzino L, Bove M, Tacchino A, Ruggeri P, Giannini A, Trompetto C, et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci.* 2009;30(10):1971-9.
32. Popa T, Russo M, Vidailhet M, Roze E, Lehericy S, Bonnet C, et al. Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial. *Brain Stimul.* 2013;6(2):175-9.
33. Chen X, Scangos KW, Stuphorn V. Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *J Neurosci.* 2010;30(44):14657-75.
34. Badran BW, Glusman CE, Austelle CW, Jenkins S, DeVries WH, Galbraith V, et al. A Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Trial of Pre-Supplementary Motor Area (Pre-SMA) 1 Hz rTMS to Treat Essential Tremor. *Brain Stimul.* 2016;9(6):945-7.
35. Obeso I, Cho SS, Antonelli F, Houle S, Jahanshahi M, Ko JH, et al. Stimulation of the pre-SMA influences cerebral blood flow in frontal areas involved with inhibitory control of action. *Brain Stimul.* 2013;6(5):769-76.
36. Koch G, Rossi S, Prosperetti C, Codecà C, Monteleone F, Petrosini L, et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. *Mult Scler.* 2008;14(7):995-8.
37. Bonni S, Ponzio V, Caltagirone C, Koch G. Cerebellar theta burst stimulation in stroke patients with ataxia. *Funct Neurol.* 2014;29(1):41-5.
38. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
39. Kodama M, Kasahara T, Hyodo M, Aono K, Sugaya M, Koyama Y, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with physical therapy on L-dopa-induced painful off-period dystonia in Parkinson's disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(2):150-5.

40. Rogasch NC, Todd G. rTMS over human motor cortex can modulate tremor during movement. *Eur J Neurosci.* 2013;37(2):323-9.
41. Arias P, Vivas J, Grieve KL, Cudeiro J. Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(12):1830-8.
42. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* Elsevier, editor2016.
43. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;991:1-14.

11 Anexos

11.1 Anexo 1 - Pontuações da escala UPDRS

Doença de Parkinson: Manual Prático 29/02/15		Escalas
ESCALA UNIFICADA - UPDRS (UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE)		
(Assinale)		
I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR	4	
1. DIFERENCIAÇÃO INTELLECTUAL		
[0] Ausente		
[1] Esquecimentos reais com lembrança parcial dos acontecimentos. Sem outras dificuldades		
[2] Perda moderada de memória com desorientação e dificuldade moderada em lidar com problemas complexos. Perturbação discreta, mas real, do funcionamento caseiro. Necessita ocasionalmente de ajuda		
[3] Perturbação marcada da memória com desorientação para o tempo e frequentemente para o espaço. Grande dificuldade na resolução de problemas		
[4] Crave perturbação da memória. Só se mantém a auto-orientação. Incapaz de executar quaisquer problemas. NÃO SE PODE DEIXAR SOZINHO		
2. PERTURBAÇÃO DO PENSAMENTO (devido a demência ou intoxicação intoxicção medicamentosa)		
[0] Ausente		
[1] Sonhos vívidos		
[2] Alucinações, com crítica		
[3] Alucinações/fusões, ocasionais, sem crítica, pode interferir com vida quotidiana		
[4] Alucinações/fusões, psicose exuberante, incapaz de cuidar de si próprio		
3. DEPRESSÃO		
[0] Ausente		
[1] Períodos curtos de tristeza ou sentimento de culpa		
[2] Depressão mantida (≥ 1 semana)		
[3] Depressão mantida com manifestações vegetativas (insónia, anorexia, emagrecimento, desorientação)		
[4] <i>Idem</i> , com manifestações vegetativas e ideais ou tentativa de suicídio		
4. MOTIVAÇÃO/INICIATIVA		
[0] Normal		
[1] Menor passividade		
[2] Desinteresse por tarefas não rotineiras		
[3] Desinteresse por tarefas rotineiras		
[4] Desmotivação		
TOTAL PARTE I		2
-332-		
II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA (para os estádios on e off)		
5. FALA		
[0] Normal		
[1] Levemente afetada: percebe-se sempre		
[2] Moderadamente afetada: pedem para repetir algumas frases		
[3] Marcadamente afetada: podem frequentemente para repetir frases		
[4] Quase sempre ininteligível		
6. SALIVORRHEIA		
[0] Ausente		
[1] Ligera, baba-se de noite		
[2] Moderada, baba-se pouco		
[3] Marcada, baba-se muito		
[4] Excessiva, baba-se sempre		
7. DISGULÇÃO		
[0] Normal		
[1] Distúrgia rara		
[2] Distúrgia ocasional		
[3] Distúrgia permanente: alimentação mole		
[4] Distúrgia, requer entubação		
8. ESCRITA		
[0] Normal		
[1] Levemente lentificada ou pequena		
[2] Moderadamente lentificada ou pequena, ilegível		
[3] Acentuadamente afetada: em parte ilegível		
[4] Praticamente ilegível		
9. CORTE DOS ALIMENTOS E MANEIO DOS TALHERES		
[0] Normal		
[1] Um pouco lento, desajeitado, não necessita de ajuda		
[2] Lento e desajeitado, requer alguma ajuda		
[3] Requer ajuda para cortar alimentos		
[4] Necessita de ser alimentado		
10. VESTIR		
[0] Normal		
[1] Um pouco lento, não necessita de ajuda		
[2] Requer ajuda ocasional (botões, mangas)		
[3] Requer ajuda considerável		
[4] Incapaz		
TOTAL PARTE II		1
-333-		

11. HIGIENE
 [0] Normal
 [1] Um pouco lento, não necessita de ajuda
 [2] Requer ajuda (banho), muito lento
 [3] Requer ajuda (banho, dentes, pentear, necessidades)
 [4] Requer algaliação ou similar
12. VIRAR E AJUSTAR ROUPAS NA CAMA
 [0] Normal
 [1] Um pouco lento e desajeitado, não necessita de ajuda
 [2] Dificuldade em voltar-se e ajustar roupa
 [3] Consegue iniciar, mas não consegue voltar-se ou ajustar sem ajuda
 [4] Incapaz
13. QUEDAS
 [0] Ausentes
 [1] Poucas
 [2] Ocasiais (<1/dia)
 [3] < 1/dia
 [4] > 1/dia
14. FREEZING QUANDO ANDA
 [0] Ausente
 [1] Raramente, hesitação em iniciar marcha
 [2] Ocasionalmente, em andamento
 [3] Frequentemente, por vezes, quedas
 [4] Quedas frequentes por freezing
15. MARCHA
 [0] Normal
 [1] Leveira dificuldade (não balanceio de braços, arrastar pernas)
 [2] Moderada dificuldade, possível com pouca ou sem ajuda
 [3] Marcada perturbação, requer ajuda
 [4] Incapaz
16. TREMOR
 [0] Ausente
 [1] Leveiro, ocasional
 [2] Moderado, incómodo
 [3] Marcado, interfere com muitas atividades
 [4] Muito marcado, interfere com quase todas as atividades
17. PERTURBAÇÕES SENSITIVAS ASSOCIADAS A DOENÇA DE PARKINSON
 [0] Ausentes
 [1] Entorpecimento, parestésias e dores ocasionais
 [2] Idem, dores mais frequentes
 [3] Dores lancinantes
 [4] Dores exortuantes

TOTAL PARTE II

-334-

- III. MOTILIDADE
18. DISCURSO
 [0] Normal
 [1] Leveira falta de expressão, ditação ou sonoridade
 [2] Moderadamente perturbado, monótono, arrastado
 [3] Marcadamente perturbado, difícil de entender
 [4] Ininteligível
19. EXPRESSÃO FACIAL
 [0] Normal
 [1] Hipomímia mínima
 [2] Hipomímia ligeira, nitidamente anormal
 [3] Hipomímia moderada
 [4] Hipomímia marcada, láctes fixa ou em máscara
20. TREMOR DE REPOUSO (cabeça [C], membro superior [S] e membro inferior [I])
 [0] Ausente
 [1] Leveiro, ocasional
 [2] Leveiro e persistente ou moderado e ocasional
 [3] Moderado, persistente
 [4] Marcado, persistente
21. TREMOR DE AÇÃO OU POSTURAL DAS MÃOS
 [0] Ausente
 [1] Leveiro de ação
 [2] Moderado de ação
 [3] Moderado, postural e de ação
 [4] Marcado, interfere com a alimentação
22. RIGIDEZ (movimentos passivos das grandes articulações, deonte sentado. Ignorar roda dentada)
 [0] Ausente
 [1] Leveira
 [2] Leveira a moderada
 [3] Moderada, permite movimentação completa
 [4] Marcada, difícil movimentação completa
23. DISTREZA DIGITAL (bater com o indicador no polegar, rápida e sucessivamente, com a maior amplitude possível)
 [0] Normal
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente, paragens durante)
 [4] Alteração muito marcada (quase não exequível)

© LIDEL-EDICIONES TÉCNICAS

-335-

Doença de Parkinson: Manual Prático

Escalas

24. MOVIMENTOS DAS MÃOS (abrir e fechar as mãos, rápida e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

- [0] Normais
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não executável)

Dio. Esq.

25. MOVIMENTOS RÁPIDOS E ALTERNADOS (pronação/supinação das mãos, vertical e horizontalmente, com a maior amplitude possível, ambas as mãos simultaneamente)

- [0] Normais
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não executável)

Dio. Esq.

26. AGILIDADE DAS PERNAS (bater com o calcanhar no chão, rápida e sucessivamente, levantando o pé todo, com a amplitude de 7 cm a 8 cm)

- [0] Normal
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não executável)

Dio. Esq.

27. LEVANTAR-SE DE UMA CADEIRA (tentar levantar-se de uma cadeira de costas direitas, com os braços cruzados no peito)

- [0] Normal
 [1] Lento, por vezes, mais de uma tentativa
 [2] Levant-se, usando os braços da cadeira
 [3] Tendência a cair para trás, mais de uma tentativa, empaz
 [4] Incapaz sem ajuda

Dio. Esq.

28. POSTURA

- [0] Normal
 [1] Ligeiramente fletida (semelhante ao idoso normal)
 [2] Moderadamente fletida, por vezes, tomba para um lado, anormal
 [3] Marcadamente fletida, por vezes, para um lado, flose
 [4] Flexão muito marcada, extremamente anormal

29. ESTABILIDADE POSTURAL (resposta ao empurrão súbito para trás, com o doente em pé, de olhos abertos e pés um pouco afastados, estando o doente avisado)

- [0] Normal
 [1] Retropulsão, recupera sem ajuda
 [2] Sem ajuda postural, cai se não for amparado
 [3] Muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente
 [4] Incapaz de se manter em pé sem ajuda

30. MARCHA

- [0] Normal
 [1] Lenta, pode arrastar os pés com pequenos passos, sem festinação ou propulsão
 [2] Difícil, pode ter pequenos passos, festinação ou propulsão, possível com pauca ou sem ajuda
 [3] Perturbação marcada, requer ajuda
 [4] Incapaz mesmo com ajuda

31. BRADICINESIA E HIPOCINESIA (lentidão, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos)

- [0] Ausentes
 [1] Lentidão mínima, movimentos deliberados, por vezes, de amplitude diminuída. Pode ser normal
 [2] Lentidão ligeira, movimentos pobres ou de amplitude diminuída. Anormal
 [3] Lentidão moderada, pobreza ou amplitude diminuída dos movimentos
 [4] Lentidão marcada, pobreza ou amplitude diminuída dos movimentos

TOTAL PARTE III

IV. COMPLICAÇÕES DA DOENÇA (Na semana precedente)

A. DISCINESIAS

32. DURAÇÃO (qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes - informação histórica)

- [0] Ausentes
 [1] 1% a 25% do dia
 [2] 26% a 50% do dia
 [3] 51% a 75% do dia
 [4] 76% a 100% do dia

33. INCAPACIDADE (qual a incapacidade determinada pelas discinesias?)

- [0] Não incapacitante
 [1] Ligeiramente incapacitante
 [2] Moderadamente incapacitante
 [3] Marcadamente incapacitante
 [4] Completamente incapacitante

© LIDEL-EMPRESAS TÉCNICAS

34. DISCINESIAS DOLOROSAS (qual a dor causada pelas discinesias?)

- [0] Dor ausente
- [1] Dor ligeira
- [2] Dor moderada
- [3] Dor intensa
- [4] Dor muito intensa

35. PRESENÇA DE DISTONIA MATINAL

- [0] Não
- [1] Sim

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36. AS FLUTUAÇÕES CLÍNICAS SÃO PREVISÍVEIS? (aparecimento de períodos off no fim do efeito da meditação - *atêto wearing-off*)

- [0] Não
- [1] Sim

37. EXISTEM FLUTUAÇÕES IMPREVISÍVEIS? (fenómeno on-off)

- [0] Não
- [1] Sim

38. EXISTEM FLUTUAÇÕES (PERÍODOS OFF) DE APARECIMENTO SÚBITO (segundos)?

- [0] Não
- [1] Sim

39. QUAL A PROPORÇÃO DO DIA EM QUE O DOENTE ESTÁ OFF?

- [0] Nenhuma
- [1] 1% a 25% do dia
- [2] 26% a 50% do dia
- [3] 51% a 75% do dia
- [4] 76% a 100% do dia

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40. O DOENTE APRESENTA ANOREXIA, NAUSEAS OU VÔMITOS?

- [0] Não
- [1] Sim

41. O DOENTE APRESENTA ALTERAÇÕES DO SONO, COMO INSÔNIA OU SONOLÊNCIA DIURNA?

- [0] Não
- [1] Sim

42. O DOENTE APRESENTA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (HO)?

- [0] Não
- [1] Sim

TOTAL PARTE IV

V. ESCALA DE HOEHN E YAHR (EHY)

- [0] Sem sinais de doença
- [1] Doença unilateral
- [1.5] Doença unilateral e axial
- [2] Doença bilateral sem perturbação do equilíbrio
- [2.5] Doença bilateral ligeira com recuperação na repropulsão instabilidade
- [3] Doença bilateral ligeira a moderada, com alguma postural. In- dependente fisicamente
- [4] Doença marcada, consegue andar e estar de pé sem ajuda
- [5] Em cadeira de rodas ou na cama, se não tem ajuda

VI. ESCALA DE SCHWAB E ENGLAND DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

- [100%] Completamente independente. Capaz de efetuar as tarefas.
- [90%] Normal
- [80%] Completamente independente. Capaz de executar todas as tarefas, com alguma lentidão e dificuldade. Pode demonstrar o dobro do tempo. Começa a sentir dificuldades.
- [70%] Não e completamente independente. Maior dificuldade com algumas tarefas. Demora três a quatro vezes mais tempo com algumas tarefas, as quais saem a grande parte do dia.
- [60%] Alguma dependência. Consegue executar a maioria das tarefas, muito lento e com esforço. Erros e incapacidades.
- [50%] Maior dependência. Necessita de ajuda em metade do que faz.
- [40%] Muito dependente. Executa todas as tarefas. Requer ajuda.
- [30%] Por vezes, e com esforço, executa ou inicia algumas tarefas. Requer muita ajuda.
- [20%] Não faz nada sozinho. Pode ajudar em algumas tarefas. Gravemente incapacitado.
- [10%] Totalmente dependente e incapaz. Completamente incapacitado.
- [0%] Compromisso de funções vegetativas, como a deglutição, micção e defecação. Acamado.

Versão portuguesa (tradução não validada) modificada a partir da utilizada no Estudo PARUPAR (autores: Rosa MM, Apolinário P, Bovecho MA, Sampato C, Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. In: Fahn S, Marsden SD, Calne DB, Goldstein M (eds). *Recent developments in Parkinson's Disease*. Portland Park: Macmillan Healthcare Information; 1987: 133-148.

Escalas

06-06-15

Doença de Parkinson: Manual Prático

ESCALA UNIFICADA – UPDRS (UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE)
(Assinalo)

I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR

1. DETERIORAÇÃO INTELLECTUAL

[0] Ausente
[1] Especimentos reais com lembrança parcial dos acontecimentos. Sem outras dificuldades
[2] Perda moderada de memória com desorientação e dificuldade moderada em lidar com problemas complexos. Perturbação discreta em real. do funcionamento casero. Necessita ocasionalmente de ajuda
[3] Perturbação marcada da memória com desorientação para o tempo e frequentemente para o espaço. Grande dificuldade na resolução de problemas
[4] Grave perturbação da memória. Só se mantém a auto-orientação. Incapaz de executar quaisquer problemas. NÃO SE PODE DEIXAR SOZINHO

[1]

2. FURTEBURAÇÃO DO PENSAMENTO (devido a demência ou intoxicação intoxicção medicamentosa)

[0] Ausente
[1] Sonhos vívidos
[2] Alucinações, com crítica
[3] Alucinações/ilusões, ocasionais, sem crítica, pode interferir com a vida quotidiana
[4] Alucinações/ilusões, psicose exuberante, incapaz de cuidar de si próprio

[0]

3. DEPRESSÃO

[0] Ausente
[1] Períodos curtos de tristeza ou sentimento de culpa
[2] Depressão mantida (≥ 1 semana)
[3] Depressão mantida com manifestações vegetativas (insónia, anorexia, emagrecimento, desorientação)
[4] *Idem*, com manifestações vegetativas e ideias ou tentativa de suicídio

[1]

4. MOTIVAÇÃO/INICIATIVA

[0] Normal
[1] Maior passividade
[2] Desinteresse por tarefas não rotineiras
[3] Desinteresse por tarefas rotineiras
[4] Desmotivação

[0]

TOTAL PARTE I

[2]

-332-

II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA (para os estádios on e off)

5. FALA

[0] Normal
[1] Ligeiramente afetada; percebe-se sempre
[2] Moderadamente afetada; pedem para repetir algumas frases
[3] Marcadamente afetada; pedem frequentemente para repetir frases
[4] Quase sempre ininteligível

[1]

6. SALIVORRÉIA

[0] Ausente
[1] Ligeira, baba-se de noite
[2] Moderada, baba-se pouco
[3] Marcada, baba-se muito
[4] Excessiva, baba-se sempre

[1]

7. DEGLUTIÇÃO

[0] Normal
[1] Disfagia rara
[2] Disfagia ocasional
[3] Disfagia permanente; alimentação mole
[4] Disfagia, requer entubação

[0]

8. ESCRITA

[0] Normal
[1] Ligeiramente lentificada ou pequena
[2] Moderadamente lentificada ou pequena, ilegível
[3] Acentuadamente afetada; em parte ilegível
[4] Praticamente ilegível

[1]

9. CORTE DOS ALIMENTOS E MANEJO DOS TALHERES

[0] Normal
[1] Um pouco lento, desajeitado, não necessita de ajuda
[2] Lento e desajeitado, requer alguma ajuda
[3] Requer ajuda para cortar alimentos
[4] Necessita de ser alimentado

[3]

10. VESTIR

[0] Normal
[1] Um pouco lento, não necessita de ajuda
[2] Requer ajuda ocasional (botões, mangas)
[3] Requer ajuda considerável
[4] Incapaz

[2]

© LIDEL-EPICES TÉCNICAS

-333-

Doença de Parkinson: Manual Prático

11. HIGIENE
 [0] Normal
 [1] Um pouco lento, não necessita de ajuda
 [2] Requer ajuda (bainho), muito lento
 [3] Requer ajuda (bainho, dentes, pentear, necessidades)
 [4] Requer ajuda (bainho, dentes, pentear, necessidades) ou similar
12. VIBAR E AJUSTAR ROUPAS NA CAMA
 [0] Normal
 [1] Um pouco lento e desajeitado, não necessita de ajuda
 [2] Dificuldade em voltar-se e ajustar roupa
 [3] Conseguir iniciar, mas não consegue voltar-se ou ajustar sem ajuda
 [4] Incapaz
13. QUEDAS
 [0] Ausentes
 [1] Raras
 [2] Ocasionais (<1/dia)
 [3] ± 1/dia
 [4] > 1/dia
14. FREEZING QUANDO ANDA
 [0] Ausente
 [1] Raramente, hesitação em iniciar marcha
 [2] Ocasionalmente, em andamento
 [3] Frequentemente, por vezes, quedas
 [4] Quedas frequentes por freezing
15. MARCHA
 [0] Normal
 [1] Leve dificuldade (não balanço de braços, arrastar pernas)
 [2] Moderada dificuldade, possível com pouca ou sem ajuda
 [3] Marcada perturbação, requer ajuda
 [4] Incapaz
16. TREMOR
 [0] Ausente
 [1] Leve, ocasional
 [2] Moderado, incómodo
 [3] Marcado, interfere com muitas atividades
 [4] Muito marcado, interfere com quase todas as atividades
17. PERTURBAÇÕES SENSITIVAS ASSOCIADAS À DOENÇA DE PARKINSON
 [0] Ausentes
 [1] Entorpecimento, parestesias e dores ocasionais
 [2] *Idem*, dores mais frequentes
 [3] Dores lancinantes
 [4] Dores excruciantes
- TOTAL PARTE II

- 334 -

Escala

- III. MOTILIDADE
18. DISCURSO 5
 [0] Normal
 [1] Leve falta de expressão, dição ou sonoridade
 [2] Moderadamente perturbado, monótono, arrastado
 [3] Marcadamente perturbado, difícil de entender
 [4] Ininteligível
19. EXPRESSÃO FACIAL 1
 [0] Normal
 [1] Hipomímia mínima
 [2] Hipomímia ligeira, nitidamente anormal
 [3] Hipomímia moderada
 [4] Hipomímia marcada, físcies fixa ou em máscara
20. TREMOR DE REBOUSO (cabeça [C], membro superior [S] e membro inferior [I]) 3
 [0] Ausente
 [1] Ligeiro, ocasional
 [2] Ligeiro e persistente ou moderado e ocasional
 [3] Moderado, persistente
 [4] Marcado, persistente
21. TREMOR DE AÇÃO OU POSTURAL DAS MÃOS 4
 [0] Ausente
 [1] Ligeiro, de ação
 [2] Moderado, de ação
 [3] Moderado, postural e de ação
 [4] Marcado, interfere com a alimentação
22. RIGIDEZ (movimentos passivos das grandes articulações, doente sentado, ignorar toda dentada) 0
 [0] Ausente
 [1] Ligeira a moderada
 [2] Moderada, permite movimentação completa
 [3] Marcada, difícil movimentação completa
23. DISTREZA DIGITAL (bater com o indicador no polegar, rápida e sucessivamente, com a maior amplitude possível) 1
 [0] Normal
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente, paragens durante)
 [4] Alteração muito marcada (quase não executável)

- 335 -

Doença de Parkinson: Manual Prático

Escalas

24. MOVIMENTOS DAS MÃOS (abrir e fechar as mãos, rápida e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

- [0] Normais
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não exequível)

1

Dto. Esq.

25. MOVIMENTOS RÁPIDOS E ALTERNADOS (pronação/supinação das mãos, vertical e horizontalmente, com a maior amplitude possível, ambas as mãos simultaneamente)

- [0] Normais
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não exequível)

1

Dto. Esq.

26. AGILIDADE DAS PERNAS (bater com o calcanhar no chão, rápida e sucessivamente, levantando o pé todo, com a amplitude de 7 cm a 8 cm)

- [0] Normal
 [1] Alteração ligeira (lentidão, amplitude)
 [2] Alteração moderada (fadiga precoce, interrupções)
 [3] Alteração marcada (hesitação inicial frequente)
 [4] Alteração muito marcada (quase não exequível)

1

Dto. Esq.

27. LEVANTAR-SE DE UMA CADEIRA (tentar levantar-se de uma cadeira de costas direitas, com os braços cruzados no peito)

- [0] Normal
 [1] Lento, por vezes, mais de uma tentativa
 [2] Levantando-se usando os braços da cadeira
 [3] Tentando a cair para trás, mais de uma tentativa, capuz
 [4] Incapaz sem ajuda

0

28. POSTURA

- [0] Normal
 [1] Ligeiramente fletida (semelhante ao idoso normal)
 [2] Moderadamente fletida, por vezes, tomba para um lado, anormal
 [3] Marcadamente fletida, por vezes, para um lado, cifose
 [4] Flexão muito marcada, extremamente anormal

0

29. ESTABILIDADE POSTURAL (resposta ao empurrão súbito para trás, com o doente em pé, de olhos abertos e pés um pouco afastados, estando o doente avisado)

- [0] Normal
 [1] Recompõe, recupera sem ajuda
 [2] Se apoia postural, cai se não for amparado
 [3] Muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente
 [4] Incapaz de se manter em pé sem ajuda

1

30. MARCHA

- [0] Normal
 [1] Lento, pode arrastar os pés com pequenos passos, sem fustinação ou propulsão
 [2] Difícil, pode ter pequenos passos, fustinação ou propulsão, possível com pouca ou sem ajuda
 [3] Perturbação marcada, requer ajuda
 [4] Incapaz mesmo com ajuda

0

31. BRADICINESIA E HIPOCINESIA (lentidão, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos)

- [0] Ausentes
 [1] Lentidão mínima, movimentos deliberados, por vezes, de amplitude diminuída. Pode ser normal
 [2] Lentidão ligeira, movimentos pobres ou de amplitude diminuída. Anormal
 [3] Lentidão moderada, pobreza ou amplitude diminuída dos movimentos
 [4] Lentidão marcada, pobreza ou amplitude diminuída dos movimentos

0

TOTAL PARTE III

15

IV. COMPLICAÇÕES DA DOENÇA (Na semana precedente)

A. DISCINESIAS

32. DURAÇÃO (qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes - informação histórica)

- [0] Ausentes
 [1] 1% a 25% do dia
 [2] 26% a 50% do dia
 [3] 51% a 75% do dia
 [4] 76% a 100% do dia

0

33. INCAPACIDADE (qual a incapacidade determinada pelas discinesias?)

- [0] Não incapacitante
 [1] Ligeiramente incapacitante
 [2] Moderadamente incapacitante
 [3] Marcadamente incapacitante
 [4] Completamente incapacitante

0

© LIDEL - EDIÇÕES TÉCNICAS

34. DISCINESIAS DOLOROSAS (qual a dor causada pelas discinesias?)

- [0] Dor ausente
- [1] Dor ligeira
- [2] Dor moderada
- [3] Dor intensa
- [4] Dor muito intensa

35. PRESENÇA DE DISTONIA MATINAL.

- [0] Não
- [1] Sim

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36. AS FLUTUAÇÕES CLÍNICAS SÃO PREVISÍVEIS? (aparecimento de períodos off no fim do efeito da medicação - efeito wearing-off)

- [0] Não
- [1] Sim

37. EXISTEM FLUTUAÇÕES IMPREVISÍVEIS? (fenómeno on-off)

- [0] Não
- [1] Sim

38. EXISTEM FLUTUAÇÕES (PERÍODOS OFF) DE APARECIMENTO SÚBITO (segundos)?

- [0] Não
- [1] Sim

39. QUAL A PROPORÇÃO DO DIA EM QUE O DOENTE ESTÁ OFF?

- [0] Nenhuma
- [1] 1% a 25% do dia
- [2] 26% a 50% do dia
- [3] 51% a 75% do dia
- [4] 76% a 100% do dia

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40. O DOENTE APRESENTA ANOREXIA, NÁUSEAS OU VÔMITOS?

- [0] Não
- [1] Sim

41. O DOENTE APRESENTA ALTERAÇÕES DO SONO, COMO INSÔNIA OU SONOLÊNCIA DIURNA?

- [0] Não
- [1] Sim

42. O DOENTE APRESENTA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA (HO)?

- [0] Não
- [1] Sim

TOTAL PARTE IV

- 338 -

V. ESCALA DE HOEHN E YAHR (EHY)

- [0] Sem sinais de doença
- [1] Doença unilateral
- [1.5] Doença bilateral sem perturbação do equilíbrio
- [2] Doença bilateral com perturbação do equilíbrio
- [2.5] Doença bilateral ligeira com recuperação na retropulsão instabilidade
- [3] Doença bilateral ligeira a moderada, com alguma postural. In-dependente fisicamente
- [4] Doença marcada, consegue andar e estar de pé sem ajuda
- [5] Em cadeira de rodas ou na cama, se não tem ajuda

VI. ESCALA DE SCHWAB E ENGLAND DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

- [100%] Completamente independente. Capaz de efetuar as tarefas. Normal
- [90%] Completamente independente. Capaz de executar todas as tarefas com alguma lentidão e dificuldade. Pode demorar o dobro do tempo. Começa a constatar dificuldades
- [80%] Completamente independente na maioria das tarefas. Demora o dobro do tempo. Consciente da lentidão e dificuldades
- [70%] Não é completamente independente. Maior dificuldade com algumas tarefas. Demora três a quatro vezes mais tempo com algumas delas, com as quais gasta grande parte do dia
- [60%] Alguma dependência. Consegue executar a maioria das tarefas, muito lento e com esforço. Erros e incapacidades
- [50%] Maior dependência. Necessita de ajuda em metade do que faz. Lentidão. Dificuldade com tudo
- [40%] Muito dependente. Executa todas as tarefas. Requer ajuda
- [30%] Por vezes, e com esforço, executa ou inicia algumas tarefas. Requer muita ajuda
- [20%] Não faz nada sozinho. Pode ajudar em algumas tarefas. Gravemente incapacitado
- [10%] Totalmente dependente e incapaz. Completamente incapacitado
- [0%] Compromisso de funções vegetativas, como a deglutição, micção e defecação. Acamado

Versão portuguesa [tradução não validada] modificada a partir da utilizada no Estudo FARJUPAR (autores: Rosa MM, Apolinário P, Botelho MA, Sampaio C, Fahn S, Elton RL, and members of the DRUGS Development Committee. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Movement Disorders in Parkinson's Disease*. Florham Park, MacMillan Healthcare Information, 1987, 153-163.*

- 339 -

11.2 Anexo 2: Escala de Hoehn e Yahr

Estádio	Escala de Hoehn e Yahr
0	Sem sinais de doença
1	Doença unilateral
1.5	Doença unilateral e axial
2	Doença bilateral sem perturbação do equilíbrio
2.5	Doença bilateral ligeira com recuperação na retropulsão
3	Doença bilateral ligeira a moderada com alguma instabilidade postural. Independente fisicamente
4	Doença marcada, consegue andar e estar de pé sem ajuda
5	Em cadeira de rodas ou na cama, se não tem ajuda

11.3 Anexo 3: Critérios de diagnóstico clínico da Doença de Parkinson

Critérios de Diagnóstico Clínico da DPK
1) Diagnóstico da Síndrome Parkinsónica: Bradicinesia + um dos três seguintes: rigidez; tremor de repouso (4-6 Hz); instabilidade postural não atáxica
2) Exclusão de outros diagnósticos Ausência de sintomas atípicos: <ul style="list-style-type: none">• Crises oculogiras• Remissão prolongada• Sinais estritamente unilaterais após 3 anos de evolução• Paralisia supranuclear do olhar• Sinais cerebelosos• Disautonomia severa precoce• Demência severa precoce, com alterações de linguagem, memória e apraxia• Sinal de Babinski• Resposta negativa a dose suficiente de levodopa Ausência de etiologia favorável a outro diagnóstico: <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes de acidentes vasculares cerebrais e progressão, em escada, da síndrome parkinsónica• Antecedentes de traumatismos cranianos repetidos• Antecedentes de encefalite bem definida• Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas• Mais do que um familiar afetado• Existência de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na TC-CE• Exposição ao 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)
3) Critérios positivos, prospetivos, de suporte de diagnóstico (três ou mais necessários) <ul style="list-style-type: none">• Início unilateral• Presença de tremor de repouso• Agravamento progressivo• Assimetria persistente; lado principalmente afetado de início• Excelente resposta à levodopa (70-100%)• Discinesias severas sob levodopa• Resposta positiva à levodopa \geq 5 anos• Evolução clínica \geq 10 anos