



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tremor Essencial **Visão global da doença**

Manuel Duarte Carvalho Lages Pinto

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, Abril de 2013

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez, pela aceitação, colaboração, disponibilidade e ajuda na elaboração e concretização deste trabalho.

À Dra. Rosa Maria Pereira Saraiva, Coordenadora do Núcleo de Documentação do CHCB, pela colaboração e disponibilidade na cedência de artigos científicos fundamentais na elaboração desta monografia.

À minha família e aos meus amigos, pelo total apoio e compreensão em relação ao meu compromisso com este projeto.

À Diana Sofia Santos França, pela ajuda na formatação desta monografia e por todo o apoio que me deu ao longo destes anos.

Resumo

O tremor essencial é uma das patologias mais comuns entre as patologias do sistema nervoso, sendo que é vista frequentemente pelos médicos neurologistas. Estima-se que a prevalência a nível mundial desta doença se situe entre os 0,41% e os 3,92%.

Apesar de não haver uma causa definida para a doença, o que faz com que a sua etiologia ainda permaneça, em grande parte, desconhecida dados recentes indicam-nos que a patologia ocorre com um padrão familiar, embora se tenha verificado que também pode ocorrer de forma esporádica. Foram identificados até ao momento pelo menos 3 genes que podem aumentar a suscetibilidade para o tremor essencial: ETM1, ETM2 e ETM3. Existem também evidências que alguns fatores de risco podem contribuir para o surgimento da patologia, entre eles o álcool, o chumbo e os alcaloides do grupo das β -carbolinas. A evidência atual indica-nos que o tremor essencial é uma doença neurodegenerativa, em que há envolvimento seletivo, tanto anatomicamente como fisiologicamente, de um sistema organizado de neurónios, mais especificamente as células de Purkinje; para além disso, a patologia pode eventualmente afetar sistemas não- motores, como por exemplo, a cognição e o olfato.

O tremor essencial é definido classicamente por um tremor de ação (postural ou cinético), bilateral, em grande parte simétrico, que afeta mais frequentemente os braços e a cabeça e que é visível e persistente. O diagnóstico diferencial é feito principalmente com a doença de Parkinson.

As possibilidades terapêuticas para o tratamento do tremor essencial usadas hoje em dia foram descobertas por tentativa-erro, sendo estas originalmente concebidos para outras patologias. Os dois únicos fármacos com eficácia estabelecida para a patologia são o Propranolol e a Primidona, sendo que a cirurgia está recomendada para casos mais graves e refratários. Em estudo continuam futuras possibilidades terapêuticas.

Palavras-chave

Tremor Essencial, distúrbio do movimento, clinica, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Essential tremor is one of the most common diseases among the pathologies of the nervous system, which is seen frequently by neurologists. It is estimated that the worldwide prevalence of this disease is between 0.41% and 3.92%.

Although there is no definite cause for the disease, which causes its etiology to remain still largely unknown, recent data indicates that the pathology occurs with a familiar pattern, although it has been found that it can also occur in a sporadic way. Until today three loci have been identified that may increase the susceptibility to essential tremor: ETM1, ETM2 and ETM3. There is also evidence that some risk factors may contribute to the arising of the disease, among them alcohol, lead and the alkaloids group of β -carbolines. Current evidence indicates that essential tremor is a neurodegenerative disorder in which there is selective involvement, both anatomically and physiologically, of an organized system of neurons, more specifically Purkinje cells; moreover the condition can eventually affect non-motor systems, for example, cognition and smell.

Essential tremor is classically defined by an action tremor (postural or kinetic), bilaterally, mostly symmetrical, which affects more often arms and head and that is visible and persistent. The differential diagnosis is made primarily with Parkinson's disease.

The therapeutic possibilities for the treatment of essential tremor used nowadays were discovered by trial-error, these being originally designed for other diseases. The only two drugs with established efficacy to the pathology are Propranolol and Primidone, with the surgery being recommended for more severe cases and refractories. Future therapeutic possibilities are now being studied.

Keywords

Essential tremor, movement disorder, clinical, diagnosis, treatment.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
1. Objetivos e Métodos	1
1.1 Objetivos	1
1.2 Material e Métodos	1
2. Perspetiva Histórica	2
3. Epidemiologia	3
3.1 Prevalência	3
3.2 Incidência	3
3.3 Diferenças Étnicas	3
4. Etiologia	4
4.1 Fatores de risco	6
4.1.1 Consumo de Álcool	6
4.1.2 Chumbo	6
4.1.3 Alcaloides do grupo das β -carbolinas	6
5. Neuropatologia	8
5.1 Células de Purkinje	8
5.2 Corpos de Lewy	10
6. Clínica	11
6.1 Características Clínicas	11
6.2 Características não motoras	12
6.2.1 Cognição	12
6.2.2 Ansiedade	13
6.2.3 Depressão	13
6.2.4 Olfato	13
6.2.5 Audição	14
6.2.6 Sono	14
7. Critérios Diagnósticos	15
8. Investigação e Diagnóstico Diferencial	17
8.1 Estudos imagiológicos e possíveis marcadores biológicos	19

8.1.1	Estudos de Neuroimagem	19
8.1.2	Exames Funcionais	20
8.1.3	Ultrassonografia	21
8.1.4	Índices Olfatórios	21
8.2	Outros métodos de discriminação do TE	22
8.2.1	Escalas de Tremor	22
8.2.2	Eletrofisiologia	22
9.	Tratamento	23
10.	Evolução e Prognóstico	27
11.	Conclusões e Perspetivas futuras	28
12.	Bibliografia	29

Lista de Figuras

Figura 1 - Imagem histológica do cerebello (HE x100)	9
Figura 2 - Imagem histológica do cerebello (HE x400)	10
Figura 3 - Imagem por tensor de difusão	20

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Análise de 3 genes de suscetibilidade identificados para o TE	5
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o TE baseados no Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor	15
Tabela 3 - Critérios diagnósticos de TE baseados no The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor	16
Tabela 4 - Características clínicas das principais patologias que fazem diagnóstico diferencial com TE	18
Tabela 5 - Fármacos com eficácia estabelecida na redução do tremor dos braços do TE	24
Tabela 6 - Fármacos com provável eficácia na redução do tremor dos braços do TE	24
Tabela 7 - Tratamento cirúrgico realizado no tratamento do TE	26

Lista de Acrónimos

AD	Autossómico Dominante
AF	Anisotropia Funcional
CL	Células de Purkinje
CP	Corpos de Lewy
CT	Creatinina Total
DP	Doença de Parkinson
ECT	Escala Clínica de Tremor
EPC	Estimulação Profunda do Cérebro
EUA	Estados Unidos da América
FP-CIT	FluoroPropyl-(Carbomethoxy-Iodophenyl)Tropane
GABA	Gamma-AminoButyric Acid
GABA(A)	Gamma-AminoButyric Acid (Receptor A)
HAE	Harmane
HE x100	Coloração Hematoxilina-Eosina com ampliação microscópica de 100 vezes
HE x400	Coloração Hematoxilina-Eosina com ampliação microscópica de 400 vezes
HIE	Harmine
IMR	Imagem por Ressonância Magnética
ITD	Imagem por Tensor de Difusão
LC	Locus Coeruleus
MMSE	Mini Mental State Examination
NAA	N-acetil-L-aspartato
NI	Nova Iorque
NR	Não Reportado
PET	Positron Emission Tomography
PIM	Parkinsonismo Induzido por Medicamentos
REM	Rapid Eye Movement
RR	Risco Relativo
SCL-90R	Symptom Checklist-90R
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T3	Triiodothyronine
TC	Tomografia Computorizada
TE	Tremor Essencial
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
[11C]	Isótopo 11 de Carbono
[I-123]	Isótopo 123 de Iodo

1 - Objetivos e Métodos

1.1 - Objetivos

A realização desta monografia, assim como a escolha do título da mesma: “Tremor Essencial - Visão global da doença”, tem como propósito a extensa revisão e sistematização acerca da patologia designada por tremor essencial. O estudo da epidemiologia, etiologia, diagnóstico, tratamento, assim como das novas descobertas acerca desta doença, fazem parte integrante dos objetivos propostos para a realização desta monografia.

1.2 - Material e Métodos

A realização desta monografia envolveu a pesquisa eletrônica de artigos científicos nas seguintes bases de dados de medicina baseada na evidência: Pubmed; UptoDate; Clinical evidence; Emedicine; B-on; Interscience; ScienceDirect.

Não foi feita nenhuma restrição acerca da data de publicação dos artigos, sendo que estes foram selecionados tendo em conta as mais recentes publicações. Não foi feita nenhuma restrição em relação ao idioma dos artigos.

A pesquisa foi realizada entre o dia 02 de Julho de 2012 e o dia 10 de Janeiro de 2013.

2 - Perspetiva Histórica

Há centenas de anos que o Ser Humano tem escrito sobre o tremor, com destaque para registos em países como a Índia, Egipto, Israel e Grécia. Galeno of Pergamon (130-200 a.C) e mais recentemente Sylvius de la Boe (1680) , Van Swieten (1745) e Sauvages (1768) através dos seus registo médicos, dão-nos a indicação de que nas suas épocas os doentes com tremor eram cuidados e já havia a intenção de categorizar os tremores de repouso e os tremores de ação.

No século XIX, em certas patologias sem causa aparente, foi-lhes aplicado o termo “essencial”. Estas patologias eram vistas como patologias sem causa médica aparente e a interpretação feita era a de que as mesmas faziam parte das características individuais de cada pessoa.

Em 1887, Charles Dana, um neurologista de Nova Iorque, dá-nos a visão mais aproximada da patologia TE tal como a conhecemos hoje ao descrever a presença desta doença num largo número de famílias.

As publicações acerca do TE começaram a surgir aproximadamente a meio do século XX, sendo esta descrita como uma patologia de causa ainda incerta e normalmente associada a um histórico familiar da doença.¹

3 - Epidemiologia

TE é uma das patologias mais comuns entre as patologias do sistema nervoso, sendo que é vista frequentemente pelos médicos neurologistas. Os dados epidemiológicos acerca desta patologia são difíceis de determinar devido ao facto de que as manifestações clínicas desta doença são bastante restritas, a sua manifestação principal verificar-se em variadíssimas patologias neurológicas e porque ainda não há um teste diagnóstico válido para a patologia.¹

3.1 - Prevalência

De acordo com os estudos realizados até ao momento, estima-se que a prevalência no mundo inteiro de TE se situe entre os 0,41% e os 3,92%.

A sua prevalência situa-se na razão de 1 para 20/25 pessoas nos indivíduos com mais de quarenta anos, o que faz com que a mesma seja a patologia de tremor mais comum entre todas as patologias que se apresentam com tremor e uma das patologias mais comuns entre as patologias incluídas nas alterações do movimento.

Embora a prevalência nos adultos seja similar entre indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino, a probabilidade de desenvolver a patologia é três vezes maior em indivíduos do sexo masculino.²

3.2 - Incidência

A incidência de TE aumenta de acordo com o aumento da idade, atingindo uma prevalência de 14% em pessoas com mais de 65 anos de idade.³ No entanto a patologia pode afetar também crianças. Do total de novos casos de TE, 4,6-5,3% apresentam-se nas primeiras décadas de vida, com idade média de começo situada nos 7 anos de idade.⁴

3.3 - Diferenças Étnicas

Há evidência de que existem diferenças étnicas no que diz respeito às características clínicas no TE. Num estudo que envolveu 62 indivíduos com a patologia, estes foram divididos em 2 grupos: O grupo dos brancos e o grupo dos não brancos. Dentro do grupo dos não brancos foram identificados 2 subgrupos: O grupo dos afro-americanos e o grupo dos hispânicos. Os resultados indicaram que no grupo dos brancos se verificava um valor médio de tremor total menor que os indivíduos do grupo dos não brancos. Comparando cada subgrupo do grupo dos não brancos, com os indivíduos do grupo dos brancos, verificou-se que o grupo afro-americano apresentava valores mais elevados de tremor total do que os indivíduos do grupo hispânico. Verificou-se também neste estudo que nenhum indivíduo do subgrupo dos afro-americanos tinha tremor da cabeça, enquanto no grupo dos brancos e no subgrupo dos hispânicos, havia cerca de 25% dos indivíduos com tremor da cabeça.⁵

4 - Etiologia

Apesar de ser uma patologia bastante prevalente, não há uma causa específica e definida para o TE, permanecendo a sua etiologia, em grande parte, desconhecida.

Embora esta patologia fosse em tempos vista como sendo de carácter esporádico, uma grande variedade de estudos mais recentes indicam-nos que existe uma forte componente de história familiar na doença. Da grande maioria destes estudos, eles indicam-nos que existe um histórico familiar da doença entre 50% a 70% e que o aumento da frequência de indivíduos em que se encontra história familiar da patologia é inversamente proporcional à idade de começo da patologia, ou seja, quanto mais cedo se iniciar a patologia em certo indivíduo, maior é a probabilidade de este ter história familiar da patologia.²

Já foram feitos vários estudos acerca do risco de desenvolver a doença entre indivíduos da mesma família. Num dos estudos sobre esse mesmo risco, conclui-se que o RR de desenvolver TE em indivíduos com familiares de primeiro grau com a patologia é de 4.64, comparado com os casos controlo do estudo. Verificou-se também que o RR de desenvolver TE é maior em indivíduos que tem parentes de 1º grau com início da patologia antes dos 50 anos comparado com aqueles em que a patologia se iniciou mais tarde (RR=10.38 vs. RR=4,2).⁶

Foram descobertos pelo menos três genes de suscetibilidade para TE familiar, em que a maioria dos estudos nos indica existir uma relação entre os três genes analisados e a patologia, assim como, a grande generalidade dos estudos a indicam uma transmissão autossómica dominante dos três genes, como podemos ver na Tabela 1.

Apesar das evidências referidas anteriormente, TE esporádico ou não familiar já foi documentado em alguns estudos e juntando a este dado, o facto de existirem também diferenças na idade de começo e na severidade do tremor nos casos de TE familiar, faz com que se coloque a possibilidade da existência de uma certa heterogeneidade genética inerente a esta patologia, assim como, é possível que fatores de risco ambientais possam ser modificadores das suscetibilidades genéticas de base.²

Tabela 1 - Análise de 3 genes de suscetibilidade identificados para o TE. Adaptado de Deng et al²

Posição no cromossoma do gene	Autor do estudo	Tamanho da amostra	Região geográfica	Modo De transmissão	Relação do locus com a patologia
3q13(ETM1)	Goucher et al ⁷	16 Famílias	Islândia	AD	Relação
	Kovach et al ⁸	1 Família	EUA	AD	Sem relação
	Llarioshkin et al ⁹	4 Famílias	Tajiquistão	AD	Relação
	Lucotte et al ¹⁰	30 Indivíduos	França	AD ou poligénica	Relação
	Jeanneteau et al ¹¹	276 Indivíduos e 184 controlos	EUA	AD ou poligénica	Relação
	Ma et al ¹²	4 Famílias	EUA	AD ou poligénica	Sem relação
2p24.1 (ETM2)	Higgins et al ¹³	1 Família	EUA	AD	Relação
	Higgins et al ¹⁴	3 Famílias	EUA	AD	Relação
	Higgins et al ¹⁵	52 Indivíduos e 49 controlos	Singapura	NR	Relação
	Kim et al ¹⁶	30 Indivíduos e 30 controlos	Coreia do Sul	NR	Relação
	Higgins et al ¹⁷	21 Famílias e 150 controlos	EUA	AD	Relação
	Kovach et al ¹⁸	1 Família	EUA	AD	Sem relação
	Ma et al ¹⁹	4 Famílias	EUA	AD ou poligénica	Sem relação
6p23 (ETM3)	Shaturov et al ²⁰	1 Família	EUA	AD	Relação

4.1 - Fatores de risco

4.1.1 - Consumo de álcool

De acordo com um estudo realizado numa população do centro de Espanha em indivíduos idosos, onde o objetivo foi testar o alto consumo de álcool ao longo do tempo como fator de risco para o desenvolvimento de TE, concluiu-se que níveis elevados de consumo crónico de álcool aumentam o risco de desenvolver a patologia. Futuros estudos deverão ter em conta a relação entre o consumo crónico de álcool e a sua neurotoxicidade cerebelar, como possível processo neuropatológico para o desenvolvimento da patologia.²¹

4.1.2 - Chumbo

Um fator ambiental que tem sido estudado e que pode estar envolvido na suscetibilidade para desenvolver TE é a elevada concentração de chumbo no sangue de indivíduos com a patologia. De acordo com um estudo realizado nos EUA, em NI, onde foram analisados 100 indivíduos com TE e comparados com 143 casos controlo, foi possível observar que os indivíduos com o diagnóstico de TE tinham, em média, valores mais elevados de concentração de chumbo no sangue, com valores de 2.7 µg/dl nos pacientes com TE e 2.3 µg/dl nos casos controlo.²² No seguimento deste estudo, foi realizado um outro, mais tarde, na Turquia, em Mersin, onde se constatou que os valores médios de concentração de chumbo no sangue eram maiores nos indivíduos com a doença. Estes últimos dados suportam os dados do estudo anterior em NI e indicam-mos uma associação entre o chumbo ambiental e o TE, levantando a hipótese de que a ação tóxica do chumbo sobre o cerebelo possa traduzir um processo fisiopatológico da patologia.²³

4.1.3 - Alcaloides do grupo das β-carbolinas

Os alcaloides do grupo das β-carbolinas têm sido apontados como potentes neurotoxinas produtoras de tremor. Destacam-se deste grupo a partícula HAE e o seu metabólito HIE, visto que a partícula HAE é bastante abundante na nossa dieta numa proporção maior que todos os restantes alcaloides do grupo das β-carbolinas, encontrada principalmente nas proteínas animais, embora também possa ser produzido endogenamente mas em concentrações mais baixas. Foram realizados vários estudos no sentido de encontrar uma relação causal entre os níveis elevados de HAE e a patologia TE.²⁴ Foi realizado um estudo em NI, em 2002, com 100 casos de pacientes com TE e 100 casos controlo.²⁵ Num espaço de 5 anos, em 2007, foi otimizado esse estudo, com a análise de um número maior de indivíduos, ou seja, 150 indivíduos com TE e 135 casos controlo.²⁶ Os resultados foram consensuais nos dois estudos, verificando-se uma concentração média de HAE no sangue significativamente maior nos indivíduos com TE, em relação aos casos controlo.^{25,26} Num estudo realizado recentemente,

comparou-se a relação entre a concentração sanguínea de HAE e HIE nos casos de TE familiar, nos casos de TE esporádico e em casos controlo. Os resultados traduziram-se em concentrações mais elevadas nos casos de TE familiar e de acordo com os dados estudados até hoje, poderão estes resultados indicar-nos uma provável mutação genética nos indivíduos com TE, que possivelmente provocará uma redução no metabolismo da partícula química HAE.²⁷

5 - Neuropatologia

A discussão, hoje em dia, acerca do TE centra-se muito na dúvida acerca de saber se o TE se trata ou não de uma patologia neurodegenerativa. A hipótese de que esta patologia seja neurodegenerativa tem ganho força. Existem evidências que apoiam esta hipótese, já que o TE se trata de uma doença com um início insidioso, está associada com idades mais avançadas de desenvolvimento (maior incidência e prevalência em idades mais avançadas) e com uma evolução gradual e progressiva. Para além destas características que definem a maiorias das doenças neurodegenerativas, nestas doenças também é característica a afeção seletiva, tanto anatomicamente como fisiologicamente, por um sistema organizado de neurónios, evidência que tem sido recentemente reportada em casos de TE, com o envolvimento das CP e em menor proporção dos CL na fisiopatologia da doença. Défices olfatórios, défices da massa muscular e possível associação com outras doenças neurodegenerativas, são dados adicionais que suportam ainda mais a hipótese de que o TE possa ser uma doença neurodegenerativa.²⁸

De acordo com o que foi referido anteriormente, foi recentemente reportado nos pacientes com TE o envolvimento seletivo de sistemas organizados de neurónios. A investigação acerca da neuropatologia desta doença praticamente centra-se neste paradigma, sendo as CP e os CL exemplos concretos e que serão desenvolvidos de seguida.

5.1 - Células de Purkinje

O envolvimento das CP na neuropatologia do TE tem sido reportado em várias investigações. Em vários estudos *post mortem* realizados, verificou-se que existem modificações estruturais nos cerebelos de indivíduos que possuíam a patologia.²⁹ Num estudo em NI, que envolveu 33 casos de TE em comparação com 21 casos controlo, as alterações estruturais no cerebelo atingiram 75% dos indivíduos que possuíam a doença, verificando-se uma redução do número de CP nestes mesmos indivíduos.³⁰

O aumento do número de torpedos axonais é um achado proeminente nos cerebelos de indivíduos com TE. Torpedos axonais são tumefações arredondadas na porção proximal dos axónios das CP.²⁹ Num estudo acerca da estrutura das CP verificou-se que os torpedos axonais são constituídos por acumulação de neurofilamentos desorganizados e outras estruturas citoplasmáticas.³¹ Num estudo já referido anteriormente, realizado em NI, o número de torpedos axonais vistos em cerebelos de indivíduos que tinham TE foi sete vezes maior que nos casos controlo e verificou-se que o aumento do número de torpedos axonais nos cerebelos de indivíduos que tiveram a doença, não era devido ao envelhecimento por si só, mas sim devido à doença.³⁰ Num outro estudo verificou-se que, apesar de poderem existir torpedos

axonais em indivíduos com outras doenças neurodegenerativas, estas alterações não apresentavam a mesma extensão verificada em indivíduos com TE.³² O significado da sua formação e existência tem sido alvo de debate e uma hipótese gerada acerca desta alteração foi a de que estes torpedos axonais possam ser uma marca de deterioração axonal das CP ou então uma marca de lesão e morte das mesmas.²⁹ Para além dos torpedos axonais, que são tumefações localizadas nos axónios das CP como já foi referido anteriormente, verificou-se que tumefações também estavam presentes nas dendrites das CP.³⁰

Outra alteração estrutural das CP, no cerebelo de indivíduos com TE, prende-se com o surgimento de CP heterotópicas, que resultam da deslocação de algumas CP remanescentes para a camada molecular, resultado possivelmente de efeitos de remodelação nesta mesma camada. Num estudo recente verificou-se que a quantidade deste tipo de células era três a quatro vezes maior em cerebelos de indivíduos que tiveram TE e que os cerebelos dos pacientes que tiveram a doença que possuíam menor número de CP sobreviventes, eram os que apresentavam maior número de CP heterotópicas.³³

Para além dos achados enumerados acerca das CP, ainda se verificou, em 25% dos cerebelos de indivíduos com TE num estudo realizado, a existência de uma aparência densa e emaranhada dos plexos axonais das células em cesto rodeando o soma das CP, aparência essa designada por “hairy basket”.³⁴

Na Figura 1 e na Figura 2 verificamos algumas alterações histopatológicas citadas anteriormente nesta secção.

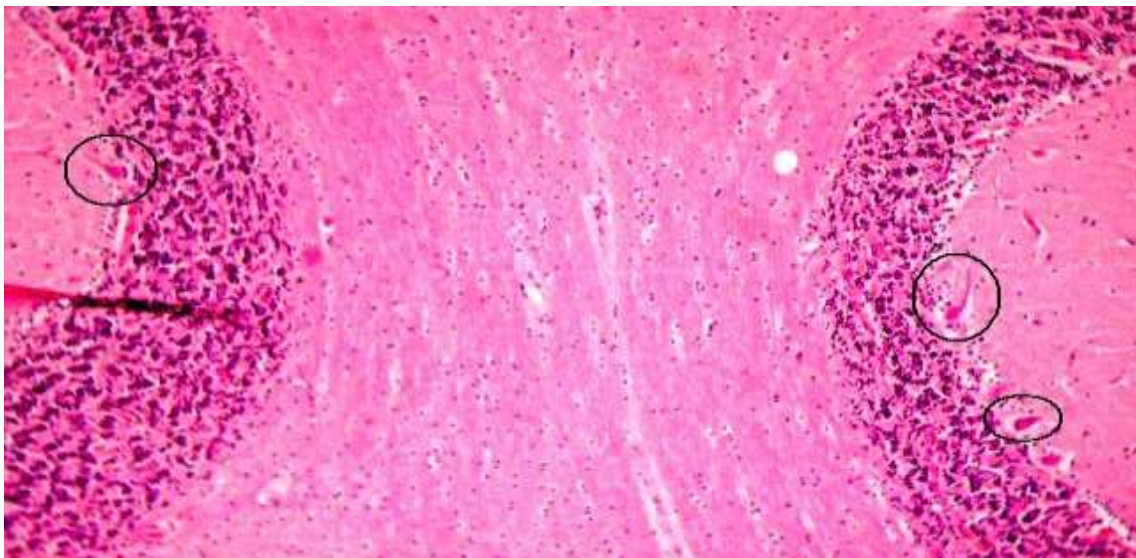


Figura 1 - Imagem histológica do cerebelo HE x100. Na imagem podemos visualizar algumas CP com alterações no soma celular de aspeto "mumificado" (assinaladas nos círculos). Disponível a partir de <http://histologianervioso.blogspot.pt>

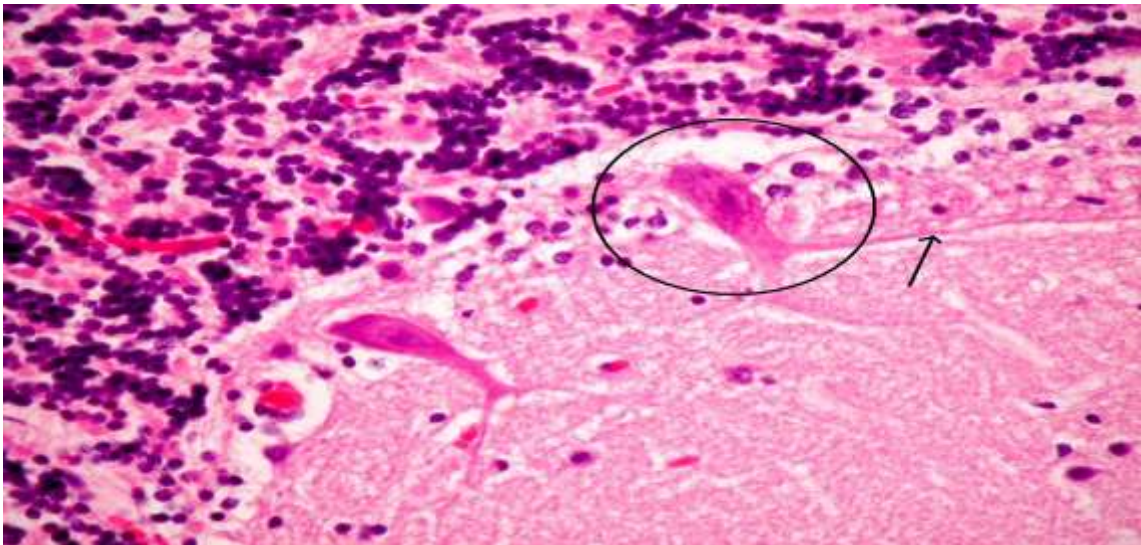


Figura 2 - Imagem histológica do Cerebelo HE x400. Detalhe dos aspetos celulares de uma CP com as alterações no soma celular de “aspeto mumificado” (assinaladas no círculo) e com alterações dendríticas associadas (seta), nomeadamente no tamanho e no comprimento. Disponível a partir de <http://histologianervioso.blogspot.pt>

5.2 - Corpos de Lewy

A presença de CL em alguns cérebros de pacientes com TE também foi reportada. Num estudo realizado no estado de Arizona, nos EUA, verificou-se que dos 24 cérebros de indivíduos com TE analisados, apenas 3 apresentavam CL.³⁵ Num outro estudo realizado, que envolveu 10 cérebros de indivíduos com a patologia e 12 casos controlo, verificou-se a presença de CL em 6 desses 10 cérebros analisados em comparação com a presença de CL em 2 dos 12 casos controlo analisados.³⁶ Num estudo realizado em NI, já citado na secção anterior, verificou-se que dos 33 casos de cérebros de indivíduos com TE analisados, 8 (25%) possuíam CL. Neste mesmo estudo verificou-se que desses 8 casos, 6 apresentavam distribuição abundante de CL no LC sendo infrequente a sua presença em outras regiões do tronco cerebral destes indivíduos. Esta distribuição de CL no LC não é observada em outras patologias associadas á presença de CL, como no caso da DP e ainda menos em casos controlo do estudo realizado em Nova Iorque. Verificou-se também que as alterações cerebelares, citadas anteriormente, não acompanhavam as alterações verificadas nestes cérebros com CL, sugerindo vias distintas na fisiopatologia do TE.³⁰ Assim, a presença de CL no LC de indivíduos com TE pode ter um potencial de interesse na fisiopatologia da doença, já que as principais eferências das células do LC são as CP, sendo estas vias importantes para o normal funcionamento destas mesmas CP.²⁹

6 - Clínica

6.1 - Características Clínicas

O TE é definido classicamente por um tremor de ação (postural ou cinético), bilateral, em grande parte simétrico, que afeta mais frequentemente os braços e a cabeça e que é visível e persistente.³⁷

A frequência do tremor varia entre 4Hz e 12Hz e essa mesma frequência relaciona-se inversamente com a idade, com as pessoas mais velhas a demonstrarem ter as frequências mais baixas neste intervalo. Este tremor de ação descrito é demonstrado através das atividades diárias banais do indivíduo, como por exemplo, escrever e comer.¹

De acordo com um estudo realizado, com o intuito de determinar qual o tremor de ação predominante no TE, verificamos que o tremor de ação cinético é mais severo do que o tremor de ação postural nos indivíduos com esta patologia. A grande maioria dos indivíduos com a doença envolvidos neste estudo mostrou um tremor de ação postural moderado ou até mesmo ausente.³⁸

O tremor característico desta doença ocorre na sua grande maioria nos braços, o que não quer dizer que outras partes do corpo não possam ser afetadas. São exemplos a cabeça, a voz, o tronco, as pernas e os pés, a língua ou a musculatura facial. De acordo com um estudo realizado, no TE os membros superiores são afetados em 95% dos casos, a cabeça em 30%, a voz em 20%, a língua em 20%, a mandíbula em 10%, os membros inferiores em 10%, e o tronco em 5% dos casos.³⁹ Existem outros estudos que nos indicam que a proporção de indivíduos com tremor conjunto dos braços e da cabeça se situa entre os 34% e os 53%. Na maioria dos estudos efetuados é possível inferir que o tremor isolado da cabeça no TE é raro, ocorrendo numa percentagem que varia entre 1% e 10%, sendo que a probabilidade de se estabelecer tremor da cabeça nos indivíduos com a patologia é quatro vezes maior no sexo feminino e também se concluiu que tanto a idade do indivíduo como a duração da doença não parecem ser significativas para o desenvolvimento do tremor da cabeça nos indivíduos com a patologia.⁴⁰

Desenvolveram-se também investigações que indicam que existem moderadas diferenças entre o tremor nos dois hemisférios de indivíduos afetado com TE, ou seja, há estudos que concluem que existe uma moderada assimetria na severidade do tremor nos indivíduos com a patologia, assim como, concluem que este mesmo tremor é mais severo no braço não dominante dos indivíduos com TE.⁴¹ O tremor observado no braço não dominante dos pacientes com a doença, após um estudo realizado em pacientes com a patologia, apresenta uma relação significativa com a disfunção funcional observada nos doentes afetados pela patologia, assim como se verifica que em 5% dos doentes estudados, o tremor no braço não

dominante foi responsável, em exclusivo, pela procura de cuidados de saúde pelos indivíduos com a doença.⁴²

Alguns estudos apontam para a existência de uma instabilidade postural nos indivíduos com TE. Num estudo em concreto foram encontrados 25% de pacientes com aparente tremor de ação cinético moderado ou grave com claras características de um tremor de intenção clássico. Outros 33% dos pacientes tiveram um componente leve de tremor intencional com o tremor de ação cinético associado. Os pacientes encontrados com este tipo de tremor eram na sua maioria mais idosos e também apresentavam com mais frequência envolvimento de tremor na cabeça e tronco.⁴³

O tremor de repouso isolado também foi observado em alguns pacientes com TE e estas investigações que documentaram esta observação vem colocar desafios no diagnóstico diferencial desta patologia. Dos pacientes analisados em um estudo que envolveu 64 doentes com TE verificou-se que 12 desses doentes (18.8%) apresentavam tremor de repouso. Neste mesmo estudo, o grupo de pacientes com TE e tremor de repouso associado, apresentava uma duração da doença mais prolongada e também mais severa, sendo que neste grupo de doentes com tremor de repouso, nenhum exibia sinais clínicos de bradicinesia e rigidez. A base para a presença de tremor de repouso pode passar pelo possível envolvimento dos gânglios da base na fisiopatologia do TE, aumentando a possibilidade de que o processo patológico responsável pela doença possa estender-se a essas estruturas cerebrais, além das descritas anteriormente.⁴⁴

6.2 - Características não motoras.

Ao longo dos últimos anos tem-se verificado que o conhecimento acerca da fisiopatologia do TE tem vindo a aumentar significativamente, o que tem contribuindo para o surgimento de uma nova visão acerca da doença baseada em características não motoras inerentes à patologia, já que inicialmente a patologia era vista como uma doença homogénea. Investigações efetuadas mais recentemente têm permitido formular a hipótese de que a patologia possa afetar sistemas tais como a cognição, ansiedade, depressão, olfato, audição e sono.⁴⁵

6.2.1 - Cognição

Ligeiros défices cognitivos têm sido reportados em pacientes com TE. Com o objetivo de determinar a validade desta possibilidade, estudos prospetivos foram realizados com esse propósito. Um estudo em específico utilizou o teste designado por: versão 37 do MMSE. A utilização deste teste permitiu avaliar as capacidades cognitivas de uma população acima dos 65 anos onde foram investigados pacientes com TE sem demência ou DP e comparados com casos controlo. A análise dos resultados demonstra, através dos testes cognitivos efetuados,

que as pontuações foram mais baixas nos indivíduos com TE. Concluiu-se também que durante os 3 anos de seguimento dos pacientes em estudo, aqueles com a patologia apresentavam declínios 7 vezes maiores nas pontuações dos testes cognitivos em comparação com os casos controlo.⁴⁶

6.2.2 - Ansiedade

Com o intuito de revelar a possível associação entre a ansiedade e o TE, foi realizado um estudo que através de uma amostra retirada de uma população chinesa em que foi utilizada a escala clínica SCL-90R, se avaliou tanto indivíduos com TE, assim como, casos controlo. Utilizando a escala SCL-90R, verificou-se que os indivíduos com a doença relataram mais sintomas de ansiedade e de fobia que os casos controlo. A gravidade, mas não a duração da doença, foi relacionada com severidade dos índices de ansiedade.⁴⁷

6.2.3 - Depressão

De maneira a estudar as alterações de humor presentes em indivíduos com TE foram realizados vários estudos, um dos quais com a sua base populacional no centro de Espanha, em que os participantes foram avaliados no início do estudo e três anos mais tarde após o estudo. Ao analisar os dados deste estudo transversalmente, no início da sua realização, verificou-se que a probabilidade de encontrar um caso de depressão foi 2 vezes maior nos indivíduos com TE em comparação com os casos controlo. Ao verificar os resultados registados ao longo dos 3 anos de acompanhamento, concluiu-se que o aumento no número de casos de depressão relatados, assim como o aumento da toma de medicação antidepressiva, foram relacionados com o TE diagnosticado.⁴⁸

6.2.4 - Olfato

Existem evidências relativas de uma possível associação entre o TE e menores índices olfatórios nos indivíduos afetados pela patologia. Estudos anteriores relacionados com a tentativa de esclarecer esta relação não consideraram os efeitos de défices cognitivos leves que pode ocorrer em indivíduos com TE e que por si só poderiam explicar os menores índices olfatórios em casos de TE. Em estudo realizado, mesmo após ajustamentos aos resultados do MMSE e às outras variáveis externas, os resultados obtidos, através do instrumento UPSIT, permaneceram baixos. Estes dados sugerem que a disfunção olfativa em pacientes com a patologia ocorre independentemente de leves défices cognitivos. Trabalhos realizados recentemente sobre o tema apoiam a hipótese de que o cerebelo possa desempenhar um papel no processamento olfativo central. A realização de mais estudos no futuro será necessária para confirmar a relação entre as alterações no olfato e a doença.⁴⁹

6.2.5 - Audição

Num estudo que envolveu uma amostra de base populacional, determinou-se uma maior proporção de casos relatados de deficiência auditiva em indivíduos com TE em comparação com os casos controlo já que 96 dos 248 casos de indivíduos com TE (38,7%) revelou ter deficiência auditiva ao invés dos 1.371 dos 4.669 casos controlo estudados (29,4%).

Em uma análise de regressão logística ajustado para idade, sexo, nível educacional, sintomas depressivos e demência, os participantes que relataram deficiência auditiva foram 30% mais propensos a ter TE em comparação com os casos controlo.⁵⁰

6.2.6 - Sono

Os dados acerca da relação do sono com a patologia TE são conhecidos através de alguns estudos onde, por exemplo, se comparou a ocorrência de sono REM desordenado e o excesso de sono diurno, em indivíduos com TE, com a síndrome das pernas inquietas, com DP e em casos controlo. Após a análise dos resultados obtidos nos indivíduos estudados, através da aplicação destes dois instrumentos, Mayo Sleep Questionnaire e Epworth Sleepiness Scale, concluiu-se que não existia evidência de excesso de sono diurno, assim como não existia evidência da ocorrência de sono REM desordenado na patologia TE.⁵¹

7 - Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico através de critérios patológicos ou através de marcadores biológicos ainda não foi possível aplicar no TE. No entanto, vários critérios clínicos de diagnóstico têm sido propostos e usados.⁵²

Os exemplos de critérios clínicos de diagnóstico são apresentados na Tabela 2 e na Tabela 3.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de TE baseados no Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor³⁷.

Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor ³⁷		
	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Tremor	Tremor postural bilateral com ou sem tremor cinético, envolvendo braços e antebraços que é visível e persistente (Tremor de outras partes do corpo deve estar presente em associação com o tremor dos membros superiores; Tremor bilateral tem que ser assimétrico; Tremor relatado pelos pacientes como persistente mas com amplitude variada; Tremor pode ou não produzir disfuncionalidade).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de sinal ou sinais neurológicos adicionais (excepto sinal de Froment). 2. Presença de causas conhecidas de agravamento do tremor fisiológico. 3. Uso atual ou recente de drogas geradoras de tremor ou que estejam na sua fase de desmame. 4. Trauma direto ou indireto do Sistema Nervoso nos últimos 3 meses antes do começo do tremor. 5. História ou evidência clínica de origem psicogénica do tremor. 6. Evidência convincente de início súbito ou evidência de deterioração gradual.
Duração:	> 5 anos	

Tabela 3 - Critérios diagnósticos de TE baseados no The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor.⁵³

The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor ⁵³	
Critérios de Diagnóstico (os 5 critérios devem estar presentes):	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ao exame, presença de um tremor postural (+2)* em pelo menos um braço (o tremor da cabeça também pode estar presente, mas não é suficiente para o diagnóstico). 2. Ao exame, deve existir: <ul style="list-style-type: none"> • Um tremor de ação cinético (+2)* durante pelo menos 4 tarefas** ou • Um tremor de ação cinético (+2)* durante 1 tarefa** e um tremor de ação cinético (+3)* na segundo tarefa**. 3. Se ao exame, o tremor está presente na mão dominante, este tremor tem que interferir em pelo menos uma atividade diária (comer, escrever, beber). Se ao exame, o tremor está presente na mão não dominante, então este critério é irrelevante. 4. Medicamentos, hipertireoidismo, etanol ou distonia têm de ser descartados como potenciais causadores do tremor. 5. Causa psicogénica para o tremor tem que ser descartada. 	
<p>* Classificação do tremor: +0= tremor não visível; +1= tremor de baixa amplitude (tremor mal percebido ou intermitente); +2= tremor de moderada amplitude (frequentemente presente e claramente oscilatório); +3= tremor de larga amplitude (violento; irregular).</p> <p>**Tarefas= Derramar água usando uma colher para beber água, beber água, manobra dedo-nariz e realizar espirais de desenho.</p>	

8 - Investigação e Diagnóstico Diferencial

De acordo com dados de estudos realizados, o TE é diagnosticado de forma errada em muitos casos. Num estudo realizado com 50 pacientes que tinham diagnóstico prévio de TE, após análise clínica dos mesmos, verificou-se que na realidade apenas 25 destes tinham diagnóstico definitivo verdadeiro da doença, o que significa que 50% estavam mal diagnosticados.⁵⁴ Num outro estudo que envolveu 71 indivíduos com uma pré-avaliação diagnóstica de TE, estes foram sujeitos a uma nova avaliação diagnóstica com recurso aos critérios diagnósticos do Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Verificou-se após análise dos resultados que 26 indivíduos (37%) foram mal diagnosticados como tendo ET. Seus diagnósticos verdadeiros eram DP (15%), distonia (8%), DP com ET (7%), e outros distúrbios (6%), o que leva a concluir que aproximadamente um terço dos indivíduos com diagnóstico inicial de TE pode na realidade estar mal diagnosticado.⁵⁵

O procedimento correto na abordagem de um indivíduo com suspeita de TE passa em primeiro lugar por uma história clínica minuciosa, um exame físico completo incluindo o exame neurológico, colheita de algumas análises sanguíneas que possam vir a ser necessárias, assim como alguns exames de imagem que possivelmente sejam úteis no diagnóstico diferencial.

A história clínica deve incluir dados acerca do tremor, ou seja, a idade de começo, o seu desenvolvimento ao longo do tempo, a sua localização e a averiguação do historial familiar. O histórico, no que se refere ao consumo passado e atual de substâncias que possam exacerbar o tremor fisiológico é importante, como são exemplos dessas substâncias a cafeína, o tabaco, assim como fármacos como a Prednisolona ou os fármacos do grupo dos β -agonistas, entre outros.

Durante o exame físico é necessário ter em atenção as características do tremor do indivíduo. Na Tabela 4 são apresentadas as características do tremor verificadas em várias patologias que fazem o diagnóstico diferencial com TE. É também importante no exame físico anotar a existência de algum sinal adicional para além do tremor, principalmente ao exame neurológico, visto que o TE, sendo uma doença em que a única manifestação clínica é o tremor, qualquer sinal físico adicional pode pôr em causa o seu diagnóstico.

Os testes laboratoriais são um recurso importante quando se suspeita de patologias que possam estar na origem do tremor, mitigando o TE. São exemplos patologias como o hipertireoidismo ou a doença de Wilson.¹ Esses mesmos testes estão indicados na Tabela 4.

Tabela 4 - Características clínicas das principais patologias que fazem diagnóstico diferencial com TE.

Síndrome	Caraterísticas do tremor	Caraterísticas adicionais	ECD
Doença de Parkinson ^{56,57}	<ul style="list-style-type: none"> Tremor de repouso; assimétrico, envolve as extremidades distais, decresce com movimentos voluntários. Tremor de ação também pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> Instabilidade postural. Bradicinesia. Rigidez. 	<ul style="list-style-type: none"> PET.
Tremor distónico ^{56,58}	<ul style="list-style-type: none"> Tremor direcional, irregular, não rítmico e violento que é suprimido por algumas posições do corpo adotadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Posições e movimentos distónicos. Truque sensorial. Hipertrofia muscular. 	
Tremor cerebelar ^{56,59}	<ul style="list-style-type: none"> Tremor de intenção de baixa frequência e incapacitante. Tremor postural pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> Envolvimento ipsilateral da lesão. Teste dedo-nariz e calcanhar-canela anormal. Desequilíbrio. Hipotonia. 	<ul style="list-style-type: none"> TC ou IRM.
Agravamento do tremor fisiológico ^{37,56,60}	<ul style="list-style-type: none"> Tremor postural de baixa amplitude, alta frequência em repouso e durante a ação. 	<ul style="list-style-type: none"> Normalmente reversível. Nenhuma condição neurológica de base. História de ansiedade, stress, cafeína. 	
Tremor induzido ou agravado por medicamentos ou por alterações metabólicas ^{37,56,60}	<ul style="list-style-type: none"> Dependente do medicamento ou condição neurológica (O mais frequente é o agravamento do tremor fisiológico por agentes simpaticomiméticos e antidepressivos). 	<ul style="list-style-type: none"> Anormalidades dos movimentos dos olhos. Anormalidades na marcha. Sinais ou sintomas de condição metabólica subjacente (p ex. Hipertireoidismo). 	<ul style="list-style-type: none"> Glicémia. TSH, T3. Função hepática. Ca²⁺, Na⁺, Mg²⁺. Vitamina B12.
Tremor psicogénico ^{56,61}	<ul style="list-style-type: none"> Tremor de início abrupto, com mudanças repentinas nas suas características e com remissão após retirada do episódio stressante. 	<ul style="list-style-type: none"> Fator provocatório de stress agudo normalmente associado. 	

<p>Doença de Wilson^{1,56,62}</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tremor de ação semelhante ao “bater de asa”. • Tremor de repouso pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Doença autossômica recessiva. • Manifesta-se dos 5 aos 40 anos de idade. • Outras doenças neurológicas podem estar presentes (p ex. prejuízo cognitivo; depressão). 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos de ceruloplasmina. • Exame oftalmológico (Anel de Kaye-Fleisher).
---	--	---	---

8.1 - Estudos Imagiológicos e possíveis marcadores biológicos

Até ao momento não existem marcadores serológicos nem radiológicos definidos para o diagnóstico de TE, sendo que os exames de imagem como a TC e a IRM convencional apenas são pedidos com o objetivo de fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias, ou seja, para diagnóstico de exclusão de outras patologias, já que a TC e a IRM convencional da cabeça em indivíduos com a doença, não apresentam alterações de relevo.

No entanto, tem surgido investigações que tem permitido definir melhor esta patologia e que podem vir a ter um papel importante no diagnóstico do TE e que são apresentados de seguida.

8.1.1 - Estudos de Neuroimagem

Através de imagens de IRM obtidas pela técnica de ITD, técnica essa que permite medir a mobilidade das moléculas de água nos tecidos cerebrais e recorrendo ao parâmetro de ITD designado por AF, que nos dá informação acerca da organização e desenvolvimento da substância branca cerebral, realizou-se um estudo que envolveu 10 pacientes com TE comparados com 8 casos controlo. Os resultados deste estudo demonstraram redução significativa do parâmetro AF na porção anterolateral direita da ponte, assim como em outras regiões do cérebro, como podemos verificar na Figura 3, o que nos indica a existência de alterações estruturais significativas da substância branca cerebral em pacientes com esta patologia.⁶³

Num outro estudo que envolveu 50 pessoas com TE e 32 casos controlo, verificou-se através do uso da IRM, com otimização desta pela técnica de análise de neuroimagem designada por morfometria baseada em voxels, que existia uma atrofia do vérmis cerebelar significativa nos indivíduos com a patologia em comparação com os casos controlo.⁶⁴ Para otimizar o estudo anterior referido, foram usadas também imagens de IRM processadas através de um método de segmentação automática. Os resultados deste estudo corroboram com os do estudo anterior, verificando-se uma redução do volume cerebelar.⁶⁵

Recorreu-se também à IRM por espectroscopia, num estudo que envolveu 16 pacientes com TE e 11 casos controlo em que se mediu os níveis de metabolitos intracelulares de NAA e colina relacionando-os com o valor de CT, em várias regiões do cérebro (cerebelo, tálamo, gânglios basais). A razão média entre NAA/CT na região cerebelar cortical encontrava-se reduzida em casos de indivíduos com a doença em comparação com os casos controlo, o que nos indica que há um dano ou perda neuronal nessa zona cerebral, em indivíduos com a patologia.⁶⁶

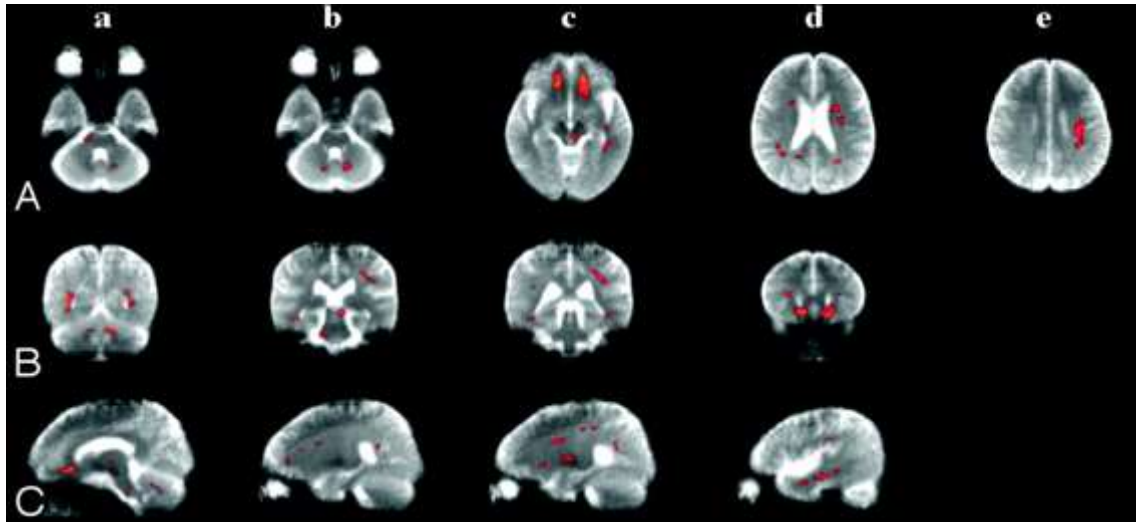


Figura 3 - Imagem por tensor de difusão - Mapeamento de regiões cerebrais com diminuição da AF em indivíduos com TE (assinaladas a vermelho). Planos Horizontal (A) Coronal (B) Sagital (C); Porção anterolateral direita da ponte (A-a; B-b; C-a); Cerebelo bilateral (A-b; B-a C-a); Área retrorubral esquerda do mesencéfalo (A-c; B-b; C-a); Regiões orbitofrontal (A-c; B-d; C-a), fronto-lateral (A-d; B-b; C-b); parietal (A-d; A-e; B-c; C-c e temporal (A-c; C-d) da substância branca. Adaptado de Shin et al⁶³

8.1.2 - Exames Funcionais

Para descortinar a existência de alguma disfuncionalidade GABA inerente ao TE, realizou-se um estudo onde se obteve imagens através da técnica de medicina nuclear, a PET, recorrendo ao marcador [11C]-flumazenil em que foi calculado o volume de distribuição correspondente a um índice de disponibilidade de locais recetores de benzodiazepina, GABA(A), num grupo de 8 doentes com TE bilateral em comparação com 11 casos controlo. Aumentos significativos na ligação de [11C]-flumazenil no local do GABA(A) específica para as benzodiazepinas, tanto no cerebelo e tálamo ventrolateral como no córtex pré-motor lateral, foram identificados no grupo dos indivíduos com a patologia. Estes dados indicam um aumento do número de GABA(A) nos indivíduos com a doença, possivelmente explicado por uma baixa função GABA nessas zonas cerebrais.⁶⁷

A SPECT também tem vindo a ser usada com bastante frequência em estudos que envolvem o TE de maneira a testar a sua utilidade diagnóstica no futuro. Até ao momento a sua utilidade prende-se com o facto de ser uma ferramenta útil no que diz respeito á diferenciação entre patologias relacionadas com distúrbios do movimento, principalmente, na diferenciação do TE e da DP. Vários estudos foram realizados no sentido de se verificar a discriminação que é possível efetuar com este instrumento diagnóstico nas patologias referidas anteriormente. Um dos estudos realizados teve como objetivo detetar a captação do radionuclídeo [I-123]-FP-CIT pelo corpo estriado, em indivíduos agrupados em 3 grupos: Indivíduos com TE, com PIM e com DP, sendo que cada grupo foi constituído no final por 20 elementos cada, após ter sido feito diagnóstico clínico destas condições. Os resultados deste estudo demonstraram menor captação do radionuclídeo no grupo dos indivíduos com DP, comparado com os grupos do TE e do PIM, sendo que estas diferenças verificadas na menor captação por parte do grupo dos indivíduos com DP foram documentadas no putamen.⁶⁸

Num outro estudo recorreu-se ao uso da SPECT com o radionuclídeo [I123]-FP-CIT em 158 pacientes com diagnóstico clínico de parkinsonismo em comparação com 27 casos de indivíduos com diagnóstico de TE e com 35 voluntários saudáveis. A captação do radionuclídeo pelo corpo estriado foi classificada como normal ou anormal, e as imagens anormais foram ainda classificadas em três níveis de gravidade. Os resultados demonstraram 154 dos 158 casos de parkinsonismo como anormal, todos os 27 casos de ET como normais, e 34 de 35 voluntários saudáveis como normais, o que nos leva a concluir que esta técnica de medicina nuclear pode ser útil no diagnóstico diferencial de patologias que cursam com tremor.⁶⁹

8.1.3 - Ultrassonografia

A ultrassonografia também tem sido estudada como instrumento na diferenciação entre o TE e a DP. Num estudo realizado numa população chinesa, foram analisados os resultados de ultrassonografia transcraniana em 110 indivíduos com DP, 30 indivíduos com TE e 110 casos controlo. A intensidade do sinal de eco da substância negra do mesencéfalo foi medida e catalogada de grau I a grau IV. Ocorreu uma intensidade do sinal de eco na substância negra acima de grau III, em maior proporção nos casos de indivíduos com DP (85,45%) do que em indivíduos com TE (13,33%) ou nos casos controlo (10%), o que levou á conclusão que este poderia ser um instrumento útil na diferenciação destas patologias.⁷⁰

8.1.4 - Índices Olfatórios

Apesar de existirem estudos que indiquem índices de função olfatória mais baixos em indivíduos com TE, como verificamos anteriormente, mantem-se inconclusivo a veracidade destes dados, ao contrário do que acontece em indivíduos com DP. Assim, foi realizado um estudo em que se avaliou a função olfatória em 59 indivíduos com TE e em 64 indivíduos com DP em que o tremor é o sinal dominante, usando o instrumento UPSIT e fez-se a comparação

com 245 casos controlo. Ao contrário dos resultados dos testes nos indivíduos com DP, os resultados dos pacientes com TE eram indistinguíveis dos casos controlo, levando em conta os efeitos da idade, idade de início de género, e tabagismo nesses mesmos resultados. Concluiu-se que no futuro, testes de função olfatória podem vir a ajudar a distinguir entre TE e DP com tremor como sinal predominante.⁷¹

8.2 - Outros métodos de discriminação do TE

8.2.1 - Escalas de Tremor

Escalas de classificação de tremor também podem ser usadas na avaliação do TE e principalmente como ferramentas para ensaios clínicos acerca da patologia.³ Dentro das escalas mais usadas, encontra-se a escala de Fahn-Tolosa-Marín publicada em 1993, mas que só foi validada para o uso em indivíduos com TE quando revista em 2007^{72,73}. Foi desenvolvido também um método que possibilita a quantificação da amplitude do tremor em relação ao uso das escalas de classificação de tremor, através do uso de uma equação derivada da lei de Weber-Fechner.⁷⁴

8.2.2 - Eletrofisiologia

Um outro método que pode ser útil no diagnóstico diferencial de TE é o estudo eletrofisiológico de análise de tremor. São usadas análises computadorizadas quantitativas de tremor através de acelerómetros ou de eletromiografia.

De acordo com um estudo realizado, a correspondência entre o diagnóstico clínico e eletrofisiológico do TE foi substancial. Estas conclusões baseiam-se em resultados que demonstraram um nível de concordância entre diagnóstico clínico e diagnóstico eletrofisiológico quase perfeito (taxa de concordância=94.4%).⁷⁵ Este método diagnóstico é usado em alguns centros de referência e pode ser bastante útil, em especial na diferenciação entre TE e o tremor fisiológico agravado.⁷⁶

9 - Tratamento

O tratamento do TE baseia-se na farmacoterapia e na cirurgia. Todos os fármacos usados hoje em dia para a patologia foram descobertos por tentativa-erro, sendo que estes foram originalmente concebidos para outras doenças. Devido ao facto da patologia não ser homogénea em termos patológicos, a incerteza acerca dos seus mecanismos fisiopatológicos e o facto de tanto os tratamentos medicamentosos como os cirúrgicos ainda não terem uma ação totalmente definida nesta patologia, contribuem para que muitos pacientes não beneficiem de tratamento para a doença e que muitas vezes este mesmo tratamento não consiga aliviar por completo a sintomatologia da doença. Com o uso do Propranolol e a Primidona, medicamentos de 1ª linha no tratamento do TE, estima-se que estes não produzam resposta em 30% dos casos de TE.^{1,77,78}

As indicações atuais propõem o início do tratamento farmacológico quando a doença interfere com a atividade diária do doente, quando a mesma causa constrangimento ao próprio ou quando interfere na sua capacidade funcional. O tratamento deve começar com baixas doses e aumentar gradualmente até atingir o resultado esperado ou até atingir a dose máxima recomendada. Se o tratamento não é eficaz, o desmame do fármaco deve ser feito. Caso a resposta seja parcial, um segundo medicamento pode ser tentado cumprindo as regras de introdução e retirada citadas anteriormente. No caso de o tremor ser precipitado apenas em situações esporádicas, o tratamento intermitente com o fármaco Propranolol é indicado de preferência meia hora antes de um possível evento stressante que possa agravar o tremor. O tratamento cirúrgico está indicado em casos severos quando falham as várias terapias medicamentosas.⁷⁹

O Subcomité de Padrões de Qualidade da Academia Americana de Neurologia desenvolveu parâmetros de prática médica para clínicos, ao publicar recomendações baseadas em ensaios clínicos. Estes ensaios clínicos foram classificados em 4 níveis de evidência (classe I, classe II, classe III e classe IV), de acordo com um esquema desenvolvido pelo Subcomité para classificar a evidência demonstrada nesses mesmos ensaios clínicos e através desta análise as recomendações foram classificadas da mesma forma em 4 níveis (Nível A; Nível B; Nível C; Nível U). A severidade dos efeitos adversos também foi classificada, neste caso em 3 níveis (brando; moderado; severo).

O Propranolol, assim como a Primidona, são os fármacos de 1ª linha usados no TE, visto que apresentam uma eficácia estabelecida na redução do tremor dos braços nesta patologia (Nível A). Ambos os fármacos provavelmente têm eficácia semelhante como terapia inicial para o tratamento do tremor (Nível B). A análise destes fármacos encontra-se resumida na Tabela 5.

Na Tabela 6 encontram-se a análise dos fármacos que provavelmente reduzem o tremor dos braços dos pacientes com TE (Nível B).

Tabela 5 - Fármacos com eficácia estabelecida na redução do tremor dos braços no TE (Nível A). Adaptado do Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology⁷⁸

Fármaco	Nº Estudos	Dose	Severidade dos efeitos adversos	Magnitude do efeito
Primidona	12	50-1000 mg/dia.	Suave/Moderado (sedação, sonolência, fadiga, náusea, vertigem, ataxia, confusão).	50% de melhoria média tanto pela ECT como por acelerometria.
Propranolol	32	60-320 mg/dia.	Suave/Moderado (redução PA, redução do pulso, taquicardia, bradicardia, impotência, sonolência, dispneia de esforço, cefaleias).	50% de melhoria média tanto pela ECT como por acelerometria.
Propranolol de longa ação	2	80-320 mg/dia.	Suave (erupção cutânea, tontura transitória).	30-38% Melhoria média por acelerometria.

Tabela 6 - Fármacos com provável eficácia na redução do tremor dos braços no TE (Nível B). Adaptado do Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology⁷⁸

Fármaco	Nº Estudos	Dose	Severidade dos efeitos adversos	Magnitude do efeito
Alprazolam	2	0,125-3 mg/dia.	Suave (fadiga, sedação, potencial de abuso).	25-34% de melhoria média pela ECT.
Atenolol	5	50-150 mg/dia.	Suave/Moderado (vertigem, náusea, tosse, boca seca, sonolência).	25% de melhoria média pela ECT e 37% por acelerometria.
Gabapentina	3	1,2-1,8 g/dia.	Suave (letargia, fadiga, redução da libido, tontura)	77% de melhoria média pela ECT e 33% por acelerometria.
Sotalol	3	75-200 mg/dia.	Suave (redução vigília).	28% de melhoria média pela ECT.
Topiramato	5	Acima 400 mg/dia.	Suave (redução apetite, perda de peso, parestesias).	22-37% de melhoria média pela ECT.

Os medicamentos que possivelmente apresentam eficácia na redução do tremor dos braços nesta patologia (Nível C) são: Clonazepam; Clozapina; Nadolol; Nimodipina; Tóxina botulínica;

No nível U estão incluídos os medicamentos em que não foi encontrada evidência que confirme ou exclua a sua eficácia na redução do tremor dos membros: Amantadina; Clonidina;; Glutetimida; L-triptofano/piridoxina; Metoprolol; Nicardipina, Olanzapina; Fenobarbital; Quetiapina; Teofilina; Zonisamida; Pregabalina; zonizamida; clozapina

Estão agrupados também medicamentos em que o seu uso não é recomendado nesta doença: Trazodona (nível A); Acetazolamida, Isoniazida, Pindolol, Levetiracetam, 3,4 - Diaminopirimida (nível B); Metazolamida; Mirtazapina; Nifedipina Verapamil; Flunarizina (nível C).

Foi estudada também a comparação entre o benefício da monoterapia com Propranolol ou Primidona em detrimento da terapia combinada com estes. A prioridade é a monoterapia. No entanto os estudos realizados indicam-nos que a terapia combinada com estes dois fármacos tornou-se mais efetiva que oito fármacos distintos administrados isoladamente. Os efeitos adversos do Propranolol e da Primidona não se mostraram mais severos quando estes foram administrados em conjunto em comparação com a administração isolada. A terapia combinada provavelmente deve ser ponderada quando se verifica que a monoterapia com estes medicamentos não se mostra efetiva na redução do tremor (Nível B).

O benefício sustentado da terapia com Propranolol ou Primidona também foi estudado e os estudos realizados até ao momento indicam-nos que estes medicamentos mantem a sua efetividade até pelo menos um ano, sendo que passados estes doze meses de terapia a dose do fármaco precisará de ser aumentada quando esta em causa o tratamento do tremor dos braços do TE (Nível C).

O tratamento cirúrgico, como já foi referido, é umas das possibilidades terapêuticas a considerar nos pacientes com a patologia estando indicado principalmente nos casos de elevada severidade e nos casos refratários ao tratamento medicamentoso. O resumo da análise do tratamento cirúrgico empregue no TE é apresentado na Tabela 7.

Tanto a EPC como a Talamotomia são executadas hoje em dia por uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, a técnica de cirurgia estereotáxica. A EPC do núcleo ventral intermédio do tálamo, assim como a Talamotomia unilateral possivelmente apresentam eficácia no tratamento do tremor dos braços do TE (Nível C). O procedimento bilateral na Talamotomia não é recomendado devido aos efeitos adversos que o mesmo acarreta (Nível C).

O benefício entre o procedimento unilateral e bilateral na EPC é indeterminado (Nível U), mas para obter supressão do tremor nos dois braços é necessário o procedimento bilateral.

A EPC revelou menores efeitos adversos que a Talamotomia unilateral (Nível B).

Quanto à Talamotomia Gama Knife, a evidência atual é insuficiente de modo a poder-se recomendar este procedimento como indicado para os pacientes com TE (Nível U).

Tabela 7 - Tratamento cirúrgico realizado no tratamento do TE. Adaptado do Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology⁷⁸

Procedimento Cirúrgico	Nº Estudos	Severidade dos efeitos adversos	Magnitude do efeito
EPC Talâmica	24	Moderado a Severo (disartria, desequilíbrio, parestesias, fraqueza, cefaleias, HIC, HSD, eventos isquémico, convulsões, redução da fluência verbal).	60-90% de melhoria média pela ECT.
Talamotomia	8	Moderado a Severo (hemiparesia, problemas transitórios do discurso e motores, disartria, déficit cognitivo, fraqueza, confusão, paralisia facial).	55-90% de melhoria média pela ECT.
Talamotomia Gama Knife	2	Moderado a severo (fraqueza transitória do braço, entorpecimento no braço contralateral, disartria; aumento do tremor de ação, distonia dos membros superiores e inferiores contralaterais, coreoatetose).	NR

Apesar do tremor dos braços ser o sintoma predominante no TE, tremor da cabeça e da voz, são variantes que podem ocorrer nesta patologia, até por vezes isoladamente. O tratamento para estes tipos de tremor apresenta mais obstáculos que no caso do tremor dos braços até porque existem menos estudos acerca do tratamento destes tipos de tremor.

No caso do tremor da cabeça, o Propranolol provavelmente é efetivo na redução deste tremor (Nível C). A Toxina botulínica pode ser considerada em casos refratários de tremor da cabeça (Nível C) e não existem dados que suportem a efetividade com o uso de EPC (Nível U).

No caso do tremor da voz, o seu tratamento é difícil e apesar de estudos com o Propranolol e a Metazolamida não mostrarem efeitos positivos relevantes no seu tratamento, a Toxina botulínica mostrou ajudar nos casos refratários deste tipo de tremor (Nível C).^{78,80}

10- Evolução e Prognóstico

Em geral, o tremor desta patologia é progressivo e eventualmente acabará por produzir incapacidades nas atividades básicas dos indivíduos, como por exemplo, comer ou conduzir. Mais de 90% dos doentes com a patologia que se encontram com cuidados médicos referem algum grau de incapacidade e doentes que são afetados severamente pela doença, no seu estado terminal, mostram-se incapazes de se vestirem sozinhos.¹

Estudos mais recentes indicam que uma percentagem significativa de doentes (73%) mostra alguma incapacidade funcional relacionada com o tremor. A percentagem de doentes com incapacidade funcional moderada a grave decresce para cerca de 67,6%. Ansiedade, depressão e idade, independentemente do grau de severidade do tremor, foram associados com grande incapacidade funcional nos indivíduos com a doença de maneira que estes fatores referidos devem ser alvo de especial atenção em futuros estudos relacionados com o tratamento da doença.⁸¹

É um facto que o TE se trata de uma patologia progressiva que vai evoluindo á medida que a idade avança. Existem até ao momento poucos estudos acerca da evolução desta patologia, apesar da sua elevada prevalência no mundo. De acordo com um estudo prospetivo e longitudinal realizado, utilizou-se uma escala clinica estandardizada de tremor de modo a quantificar o tremor de ação dos indivíduos em estudo ao longo do tempo. A maioria dos casos de indivíduos com TE mostraram uma piora progressiva nos valores quantificados através da escala no que diz respeito ao tremor. Verificou-se que existia um aumento médio anual na gravidade do tremor que foi estimado entre 3,1% e 5,3%.⁸²

Existem poucos estudos no que diz respeito à relação entre o TE e o risco de mortalidade. Foi realizada uma investigação em indivíduos com o diagnóstico desta patologia que foram comparados com um grupo de casos controlo, em três comunidades de Espanha, em que foi feita uma avaliação dos indivíduos desde a data de admissão destes no estudo, prolongando-se esta avaliação ao longo de 3 anos. Neste estudo foi usado um modelo estatístico de riscos proporcionais de Cox de forma a poder calcular o risco relativo de mortalidade nestes indivíduos. No estudo foram reportados 33 óbitos entre os 201 casos de ET (16,4%) e 465 entre os 3,337 casos controlo (13,9%). Com a utilização do modelo estatístico de Cox não ajustado, o risco relativo de mortalidade foi de 1,59 e com a utilização de um modelo estatístico de Cox ajustado para a idade de base, género, categoria educacional, consumo de etanol e uso de medicação antidepressiva, o risco relativo de mortalidade foi de 1,45. Apesar dos resultados deste estudo, conclui-se que estes, por si só, não são suficientes para afirmar que o TE diminui a esperança média de vida, esperando-se por mais investigações no que diz respeito a esta possível relação.⁸³

11 - Conclusões e Perspetivas futuras

O TE é uma das patologias neurológicas mais prevalentes e com a qual os médicos tem cada vez mais contacto no dia-a-dia à medida que a investigação sobre a mesma é cada vez mais aprimorada.

No entanto, tanto os fatores etiológicos da doença assim como a sua fisiopatologia ainda permanecem, de certa forma, indefinidos e a investigação futura é fundamental numa tentativa de melhor clarificação do desenvolvimento da doença.

Apesar de haver 3 genes de suscetibilidade para esta doença, a compreensão acerca do grau de agregação familiar da doença, da extensão da sua heterogeneidade genética, assim como do modo de transmissão da mesma, são objetivos fundamentais na posterior investigação, com intuito de se identificar e localizar novos genes de suscetibilidade para a patologia.

O desenvolvimento de novas técnicas de imagem, assim como o melhoramento nas técnicas de investigação patológica, permitiu verificar diversas alterações estruturais nos cérebros de indivíduos com TE, onde se destacam as alterações nas CP do cerebelo dos indivíduos afetados pela patologia. O conjunto de alterações verificadas nestas investigações levou a que cada vez ganhe mais força a hipótese de que esta patologia se trate de uma doença neurodegenerativa, estrutural, que se pode agregar a uma família de doenças, ao invés de ser uma entidade isolada. Os processos subjacentes às alterações patológicas verificadas na anatomia das CP são o alvo principal de futuras investigações anátomo-patológicas no sentido de fornecer os mecanismos necessários para o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença.

A investigação acerca do tratamento desta patologia está longe de estar terminada. Várias moléculas estão a ser testadas no sentido de validar a sua eficácia no tratamento da doença e as recomendações no sentido do aprimoramento dos novos ensaios clínicos passam por considerar as emergentes descobertas fisiopatológicas da doença, ter em conta a complexidade das alterações celulares e neuroquímicas subjacentes á patologia e atender á sua heterogeneidade patológica e clínica.

12 - Bibliografia

1. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol.* 2005;4:100-10.
2. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain.* 2007;130:1456-1464.
3. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2010;6:401-408.
4. Louis ED, Dure LS, Pullman S. Essential Tremor in Childhood: A Series of Nineteen Cases. *Mov Disord.* 2001;16(5):921-923.
5. Louis ED, Barnes LF, Ford B, Pullman SL, Yu Q. Ethnic Differences in Essential Tremor. *Arch Neurol.* 2000;57:723-727.
6. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, X-Tang M, Ottman R., Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: A community-based family study. *Ann Neurol.* 2001;49(6):761-769.
7. Gulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Kárason A, Einarasdóttir IE, Stefánsson H, Einarasdóttir AS, Sigurthoárdóttir S, Baldursson S, Björnsdóttir S, Hrafnkelsdóttir SM, Jakobsson F, Benedickz J, Stefánsson K. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet.* 1997 ;17(1):84-87.
8. Kovach MJ, Ruiz J, Kimonis K, Mueed S, Sinha S, Higgins C, Elble S, Elble R, Kimonis VE. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet Med.* 2001;3(3):197-199.
9. Illarioshkin SN, Rakhmonov RA, Ivanova-Smolenskaia IA, Brice A, Markova ED, Miklina NI, Kliushnikov SA, Limborskaia SA. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Genetika.* 2002;38(12):1704-1709. Abstract.
10. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet.* 2006;69(5):437-440.

11. Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, Sokoloff P. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(28):10753-10758.
12. Ma S, Davis TL, Blair MA, Fang JY, Bradford Y, Haines JL, Hedera P. Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes? *Mov Disord*. 2006;21(9):1368-1374.
13. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Mov Disord*. 1997;12(6):859-864.
14. Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord*. 1998;13(6):972-977.
15. Higgins JJ, Lombardi RQ, Tan EK, Jankovic J, Pucilowska J, Rooney JP. Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. *Clin Genet*. 2004;66(4):353-357.
16. Kim JH, Cho YH, Kim JK, Park YG, Chang JW. Frequent sequence variation at the ETM2 locus and its association with sporadic essential tremor in Korea. *Mov Disord*. 2005;20(12):1650-3.
17. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005;64(3):417-421.
18. Kovach MJ, Ruiz J, Kimonis K, Mueed S, Sinha S, Higgins C, Elble S, Elble R, Kimonis VE. Genetic heterogeneity in autosomal dominant essential tremor. *Genet Med*. 2001;3(3):197-199.
19. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005;64(3):417-421.
20. Shaturov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee HS, Singleton AB, Dagvadorj A, Ji J, Zhang Y, Kimonis VE, Hardy J, Hallett M, Goldfarb LG. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006;129:2318-2331.

21. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Population-based study of baseline ethanol consumption and risk of incident essential tremor. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):494-497.
22. Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Slavkovich V, Graziano JH, Carroll S, Todd A. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. 2003;111(14):1707-1711.
23. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kalegasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect*. 2007;115(11):1564-8.
24. Louis ED, Zheng W. Beta-carboline alkaloids and essential tremor: exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1783-1794.
25. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, Parides M. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology*. 2002;59(12):1940-1944.
26. Louis ED, Jiang W, Pellegrino KM, Rios E, Factor-Litvak P, Henchcliffe C, Zheng W. Elevated blood harmone (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in essential tremor. *Neurotoxicology*. 2008;29(2):294-300.
27. Louis ED, Jiang W, Gerbin M, Mullaney MM, Zheng W. Relationship between blood harmone and harmine concentrations in familial essential tremor, sporadic essential tremor and controls. *Neurotoxicology*. 2010;31(6):674-679.
28. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009;66(10):1202-1208.
29. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):613-622.
30. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007;130(12):3297-3307.
31. Louis ED, Yi H, Erickson-Davis C, Vonsattel JP, Faust PL. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett*. 2009;450(3):287-291.

32. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross WG, Elble RJ, Erickson-Davis C, Moskowitz CB, Lawton A. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains. *Mov Disord.* 2009;24(11):1600-1605.
33. Kuo SH, Erickson-Davis C, Gillman A, Faust PL, Vonsattel JP, Louis ED. Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(9):1038-1040.
34. Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel JP, Gupta S, Honig LS, Louis ED. "Hairy baskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(3):262-71.
35. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, Beach TG. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology.* 2008;70(16):1452-1455.
36. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology.* 2006;66(11):1756-1759.
37. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13(3):2-23.
38. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord.* 2002;17(2):313-316.
39. Deuschl G, Elble R. Essential tremor: Neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord.* 2009;24(14):2033-2041.
40. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord.* 2003;18(4):432-436.
41. Louis ED, Wendt KJ, Pullman ST, Ford B. Is Essential Tremor Symmetric?: Observational data from a community-based study of Essential Tremor. *Arch Neurol.* 1988;55:1553-1559.

42. Louis ED, Gerbin M, Mullaney MM. What is the functional significance of non-dominant arm Tremor in Essential Tremor? *Mov Disord.* 2010;25(15):2674-2678.
43. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain.* 2000;123(8):1568-1580.
44. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol.* 2003;60(3):405-410.
45. Chandram V, Pal KP. Essential Tremor: Beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):407-13.
46. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1291-7.
47. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, Prakash KM, Louis ED. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):375-380.
48. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007;14(10):1138-46.
49. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):399-402.
50. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):213-7.
51. Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Sabbagh MN, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Jacobson SA, Beach TG, Boeve B, Caviness JN. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(6):456-458.
52. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age Ageing.* 2006;35(4):344-349.

53. Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S, Hauser WA. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):124-133.
54. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol*. 2000;247(12):955-959.
55. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006;63(8):1100-1104.
56. Crawford P, Zimmerman EE. Differentiation and diagnosis of tremor. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):697-702.
57. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, Robbins C. Does this patient have Parkinson disease?. *JAMA*. 2003;289(3):347-353.
58. Kelsberg G, Rubenstein C, St Anna L. FPIN's clinical inquiries. Differential diagnosis of tremor. *Am Fam Physician*. 2008;77(9):1305-1306.
59. Deuschl G. Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl*. 1999;56:211-20.
60. Leehey MA. Tremor: diagnosis and treatment. *Primary Care Case Rev*. 2001;4:32-39.
61. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(4):430-436.
62. Pahwa R, Lyons KE. Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *Am J Med*. 2003;115(2):134-142.
63. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):151-153.
64. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, Novellino F, Lanza P, Arabia G, Salsone M. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1692-1697.
65. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, Arabia G, Salsone M, Quattrone A. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1240-1243.

66. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett*. 2002;333(1):17-20.
67. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, Sprenger T, Wagner KJ, Miederer I. GABAergic dysfunction in essential tremor: an ¹¹C-flumazenil PET study. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1030-5.
68. Cuberas-Borrós G, Lorenzo-Bosquet C, Aguadé-Bruix S, Hernández-Vara J, Pifarré-Montaner P, Miquel F, Álvarez-Sabin J, Castell-Conesa J. Quantitative evaluation of striatal I-123-FP-CIT uptake in essential tremor and parkinsonism. *Clin Nucl Med*. 2011;36(11):991-6.
69. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15(3):503-510.
70. Luo WF, Zhang YC, Sheng YJ, Fang JC, Liu CF. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor in a Chinese population. *Neurol Sci*. 2012;33(5):1005-1009.
71. Shah M, Muhammed N, Findley LJ, Hawkes CH. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(7):563-568.
72. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):148-161.
73. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(6):833-838.
74. Elble RJ, Pullman SL, Matsumoto JY, Raethjen J, Deuschl G, Tintner R. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain*. 2006;129(10):2660-2666.
75. Louis ED, Pullman SL. Comparison of clinical vs. electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor. *Mov Disord*. 2001;16(4):668-673.

76. Elble RJ, Higgins C, Elble S. Electrophysiologic transition from physiologic tremor to essential tremor. *Mov Disord.* 2005;20(8):1038-1042.
77. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):148-61.
78. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;64(12):2008-20.
79. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(12):666-78.
80. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77(19):1752-5.
81. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pullman SL, Yu Q. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord.* 2001;16(5):914-920.
82. Louis ED, Agnew A, Gillman A, Gerbin M, Viner AS. Estimating annual rate of decline: prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):761-765.
83. Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology.* 2007;69(21):1982-1989.