

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL SAMPAIO FROEHNER

EVOLUÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR

ESSENCIAL: ASPECTOS CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM

CURITIBA

2021

GABRIEL SAMPAIO FROEHNER

EVOLUÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR

ESSENCIAL: ASPECTOS CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique F. Camargo

Co-orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive

Colaboradores: Giorgio Fabiani
Raul Martins Filho

CURITIBA

2021

F925 Froehner, Gabriel Sampaio

Evolução para doença de parkinson em pacientes com tremor essencial : aspectos clínicos e de neuroimagem [recurso eletrônico] / Gabriel Sampaio Froehner. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique F. Camargo

Coorientador: Prof. Dr. Helio Afonso Ghizoni Teive

1. Doença de parkinson. 2. Tremor essencial. 3. Tomografia computadorizada de emissão de fóton único. I. Camargo, Carlos Henrique F. II. Teive, Helio Afonso Ghizoni. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WL 359

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GABRIEL SAMPAIO FROEHNER** intitulada: "**EVOLUÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR ESSENCIAL: ASPECTOS CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM.**", sob orientação do Prof. Dr. CARLOS HENRIQUE FERREIRA CAMARGO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

27/08/2021 10:47:38.0

CARLOS HENRIQUE FERREIRA CAMARGO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

27/08/2021 08:58:06.0

ADRIANA MORO

Avaliador Externo (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE)

Assinatura Eletrônica

27/08/2021 11:53:57.0

RENATO PUPPI MUNHOZ

Avaliador Externo (UNIVERSITY OF TORONTO - CANADA)

À minha esposa, Karinne, por sempre me apoiar durante minha jornada.

Aos meus pais, Neide e Gilmar, que foram responsáveis pela minha educação e construção
de valores éticos e morais.

Àqueles que já se foram deste plano terreno, mas que sempre me dão forças para continuar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique F. Camargo pela orientação nesta dissertação, pelo profundo conhecimento acadêmico, além de ajudar-me com incomparável compreensão nesta minha jornada acadêmica.

Ao Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive pela co-orientação nesta dissertação e pelos ensinamentos durante o *fellowship* em distúrbios de movimento e na vida profissional.

Ao Giorgio Fabiani, colega de trabalho que me proporcionou realizar este mestrado, disponibilizando seus próprios pacientes e seu consultório particular, sem ele esta dissertação não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. Alex Tiburtino Meira, amigo que me incentivou a realizar o mestrado e com quem aprendi muito durante parte da minha formação como neurologista.

Aos funcionários e colaboradores da Pós-graduação em Medicina Interna da UFPR e do setor de neurologia, que me ajudaram a concretizar este objetivo na minha carreira acadêmica.

Aos pacientes que se disponibilizaram em participar deste estudo, que me ensinaram e continuam a me ensinar no dia-a-dia.

RESUMO

O tremor essencial (TE) é o distúrbio de movimento mais comum na população em geral e seu diagnóstico é baseado unicamente em critérios clínicos. Tem como principal diagnóstico diferencial a doença de Parkinson (DP), caracterizada pela presença de bradicinesia associado a tremor de repouso e/ou rigidez. Apesar de serem doenças distintas, sabe-se que cerca de 20% dos pacientes com TE podem apresentar também tremor de repouso e que pacientes com TE tem 3,5 vezes maior risco de desenvolver DP ao longo da vida, também conhecido por TE-DP. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único com o uso do radiotraçador de alta afinidade pelo transportador de dopamina (SPECT-TRODAT) pode ajudar a diferenciar estas duas doenças, porque na DP o exame é habitualmente alterado e no TE é normal. O objetivo principal deste estudo foi relacionar o resultado do exame de imagem SPECT em pacientes com TE a uma possível evolução para TE-DP. Trinta e seis pacientes com TE foram avaliados com exame neurológico, espiral de Arquimedes e escala MDS-UPDRS-III em duas ocasiões com intervalo mínimo de três anos. O SPECT foi realizado em todos os pacientes após a primeira visita. No período, seis pacientes (16,6%) evoluíram clinicamente para TE-DP. Pacientes com TE-DP apresentaram idade mais avançada ($76,85 \pm 8,75$ vs. $58,71 \pm 17,91$ anos, $p = 0,021$), e tiveram idade de início do tremor mais tardia ($55,66 \pm 14,37$ vs. $38,1 \pm 18,23$ anos, $p = 0,033$). O grupo TE-DP pontuou mais alto na escala MDS-UPDRS III ($20,83 \pm 7,65$ vs. $8,96 \pm 5,34$, $p < 0,001$), especialmente com relação à presença de bradicinesia (11 vs. 2 pontos, $p=0,0004$) nas duas avaliações. O SPECT estava alterado em 83,3% dos pacientes TE-DP, contra 33% dos pacientes com TE ($p = 0,034$). Um SPECT alterado com hipocaptação assimétrica foi sugestivo para uma evolução para TE-DP (OR=10 (IC95% 1,025 – 97,504, $p=0,047$)). Uma idade mais avançada de início do tremor, presença de bradicinesia, uma pontuação alta na MDS-UPDRS-III e hipocaptação assimétrica no SPECT podem estar relacionadas à progressão para DP em pacientes com TE. Os resultados sugerem que o SPECT-TRODAT pode ser usado para apontar uma possível progressão para DP em pacientes selecionados.

Palavras-chave: Tremor essencial, Doença de Parkinson, SPECT, TRODAT.

ABSTRACT

Essential Tremor (ET) is the most common movement disorder in the general population and its diagnosis is based solely on clinical criteria. Its main differential diagnosis is Parkinson's Disease (PD), characterized by the presence of bradykinesia associated with rest tremor and/or rigidity. Despite being different diseases, about 20% of patients with ET can develop rest tremor, and we know that ET has 3,5 times more chance to develop PD, also known as ET-PD. Single photon emission computed tomography (SPECT) with the use of a high-affinity radiotracer for the dopamine transporter (TRODAT) can help to differentiate these two diseases, since in PD the exam is usually altered and in ET it is normal. The main objective of this study was to relate the result of the SPECT-TRODAT imaging exam in patients with ET to a possible evolution to ET-PD. Thirty-six patients with ET were evaluated with neurological examination, Archimedes spiral and MDS-UPDRS-III scale on two occasions with a minimal interval of three years. SPECT examinations were performed on all patients after the first visit. During this period, six patients (16.6%) clinically evolved to ET-PD after the second evaluation. Patients with ET-PD were older (76.85 ± 8.75 vs. 58.71 ± 17.91 years, $p = 0.021$), and had a later age of onset of tremor (55.66 ± 14.37 vs. 38.1 ± 18.23 years, $p = 0.033$). The ET-PD group scored higher on the MDS-UPDRS III scale (20.83 ± 7.65 vs. 8.96 ± 5.34 , $p < 0.001$), especially with regard to the presence of bradykinesia (11 vs. 2 points, $p = 0.0004$) in both evaluations. The SPECT was altered in 83.3% of ET-PD patients, against 33% of ET patients ($p = 0.034$). An altered SPECT with asymmetric low uptake was suggestive of an evolution to ET-PD (OR=10 (IC95% 1.025 – 97.504, $p = 0.047$)). Advanced age at onset of tremor, presence of bradykinesia, a higher UPDRS-III score, and asymmetric hypouptake in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET. Changes in neuroimaging suggest that SPECT-TRODAT can be used to predict progression to PD in selected patients.

Key-words: Essential tremor, Parkinson's disease, SPECT, TRODAT.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: SPECT-TRODAT DE PACIENTE COM DP EVIDENCIANDO HIPOCAPTAÇÃO NO PUTÂMEN ESQUERDO.....	12
FIGURA 2: ESCORES DA ESPIRAL DE ARQUIMEDES.....	12
FIGURA 3: NORMALIDADE DA CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO NO SPECT.....	12

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. SUBTIPOS DE TE.....	12
TABELA 2. SINAIS DE ALERTA NA DP.....	12
TABELA 3. INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	12
TABELA 4. RESULTADO DO SPECT.....	12

LISTA DE SIGLAS

CL:	- corpos de Lewy
DAT:	- transportador de dopamina
DP:	- doença de Parkinson
EA:	- espiral de arquimedes
EV:	- endovenoso
GABA:	- acido gama amino butírico
MDS:	- do inglês, <i>Movement Disorders Society</i>
MMSS:	- membros superiores
PET:	- tomografia por emissão de pósitrons
RM-DWI:	- ressonância magnética com difusão
RM:	- ressonância magnética
SNC:	- sistema nervoso central
SPECT:	- do inglês, <i>Single Photon Emission Computadorized Tomography</i>
SWEDD:	- do inglês, <i>scan without evidence of dopaminergic deficit</i>
TCLE:	- termo de consentimento livre e esclarecido
TCSREM:	- transtorno comportamental do sono REM
TE-DP:	- doença de Parkinson com antecedente de tremor essencial
TE:	- tremor essencial
TRODAT:	- radiofármaco 99mTc-TRODAT-1
UPDRS-III:	- do inglês, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	TREMOR ESSENCIAL	14
1.1.1	Histórico e Epidemiologia.....	14
1.1.2	Definição	15
1.1.3	Apresentação Clínica	15
1.1.4	Classificação	16
1.1.5	Etiologia e Genética	17
1.1.6	Fisiopatologia	17
1.2	DOENÇA DE PARKINSON.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.2.1	Definição de Parkinsonismo.....	Erro! Indicador não definido.
1.2.2	Etiologia e Fisiopatologia da DP	20
1.2.3	Diagnóstico e Classificação	20
1.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TE E DP E SUAS RELAÇÕES	21
1.3.1	TE-DP ou DP com antecedente de TE	23
1.4	NEUROIMAGEM POR SPECT	24
1.4.1	Definição de SPECT	24
1.4.2	SPECT na DP	25
1.4.3	SPECT no TE.....	27
1.4.4	SPECT Cerebral na diferenciação de TE e DP	28
1.5	JUSTIFICATIVA E IMPORTÂNCIA DESTE ESTUDO.....	29
2	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO GERAL	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
3	ARTIGO DA DISSERTAÇÃO	32
4	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
	APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE PARKINSONISMO EM PACI ENTES COM TREMOR ESSENCIAL.....	66

ANEXO 1 – PARTE III DA ESCALA MDS-UPDRS	71
ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA	81
ANEXO 3 – APRESENTAÇÃO DE PÔSTER CONGRESSO MDS 2021.....	84
ANEXO 4 – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO	86

1 INTRODUÇÃO

O tremor é um movimento involuntário, rítmico e oscilante, que ocorre em determinado segmento corporal (BHATIA et al., 2017). Os tremores, de um modo geral, são relatados há milhares de anos por vários povos antigos, e foi inicialmente associado a senilidade e ao medo (BORGES et al., 2006). Silvius de La Boe, Galeno e Sauvages provavelmente foram os primeiros a tentar distinguir os tipos de tremor (PARKINSON, 1817).

O tremor pode ser classificado fenomenologicamente em tremor de ação e tremor de repouso (JANKOVIC, 1992). O tremor de ação pode ser subdividido ainda em três tipos: tremor de movimento, que ocorre exclusivamente em movimento; tremor postural, que ocorre quando o membro está suspenso contra a gravidade e tremor intencional ou cerebelar, ocorrendo quando a mão alcança um alvo desejado (JANKOVIC, 1992). O tremor de repouso ocorre com o membro totalmente relaxado ou apoiado sobre uma superfície (MARTINO et al., 2016).

As causas de tremor são diversas, podendo ser fisiológico, causado por medicamentos e substâncias, ou decorrente de uma doença sistêmica ou neurológica. As doenças neurológicas mais prevalentes que cursam com tremor são o tremor essencial (TE) e a doença de Parkinson idiopática (DP) (LOUIS et al., 2010).

1.1 TREMOR ESSENCIAL

1.1.1 Histórico e Epidemiologia

A primeira descrição de TE ocorreu em 1874 na Itália, quando o termo *tremore semplice essenziale* foi cunhado pelo médico italiano e professor de medicina Pietro Buresi ao descrever um caso de um jovem de 18 anos com tremor de ação isolado (BURRESI, 1874; LOUIS et al., 2008). Entretanto, foi apenas em meados do século XX que a doença passou a ser descrita com mais frequência (LOUIS et al., 2016).

O TE está presente em 0,4% da população mundial e sua prevalência aumenta com a idade, sendo encontrado em 4,6% da população acima dos 65 anos. A DP, por sua vez, tem prevalência de 1,8% nesta mesma faixa etária (DE RIJK et al., 2000; LOUIS et al., 2010).

1.1.2 Definição

Os critérios da *Movement Disorders Society* (MDS) são os mais aceitos para o diagnóstico de TE (BHATIA et al., 2017). O TE se define por um tremor de ação isolado de membros superiores, com duração de ao menos três anos, podendo acometer outros locais (voz, cabeça ou membros inferiores) sem outros achados no exame neurológico (BHATIA et al., 2017). Nesse mesmo consenso foi sugerido uma nova categoria mais abrangente, o TE-plus, no qual além do tremor de ação, pode ser observado outro sinal neurológico (tremor de repouso, ataxia leve, bradicinesia, entre outros), mas esse conjunto não configuraria uma outra doença (BHATIA et al., 2017; LOUIS et al., 2018).

1.1.3 Apresentação Clínica

O tremor de ação é o mais característico do TE, mas pode haver uma grande heterogeneidade de sinais neurológicos entre os pacientes (LOUIS et al., 2014a). São observados vários tipos de tremor de ação (cinético, postural e de intenção) ocorrendo em várias regiões do corpo (membros superiores, pescoço, cabeça, língua e voz). O tremor se manifesta na maioria das vezes quando se mantém uma postura contra a gravidade ou durante movimentos (SONG, et. al., 2014; LOUIS et al., 2018).

O padrão clínico mais usual de TE seria tremor cinético mais comum que tremor postural, tremor de punho em flexão-extensão, e tremor de membros superiores (MMSS) precedendo o tremor cefálico (LOUIS et al., 2014a). O tremor cefálico pode ser horizontal ou vertical nos primeiros anos e tem uma tendência em se tornar misto com a evolução da doença (ROBAKIS et al., 2016). A prevalência de tremor cefálico costuma ser maior em relação ao tremor mandibular. (LOUIS et al., 2014c).

Com a evolução da doença ocorre aumento da intensidade do tremor e possivelmente o aparecimento de outros sinais neurológicos, como discreta ataxia de marcha e instabilidade postural (LOUIS et al., 2014b, 2018). É controverso ainda se o TE possui sintomas não motores, sendo aventados a possibilidade de transtornos cognitivos, psiquiátricos, hipoacusia, hiposmia,

além de alterações do sono (LOUIS et al., 2016).

Apesar de ser típico da DP, o tremor de repouso pode ocorrer como manifestação tardia em 20% dos pacientes com TE (LOUIS et al., 2014c; MARSALA et al., 2017). De acordo com Duval et al. (2006), pacientes com TE podem apresentar discreta lentificação de movimento ou bradicinesia, semelhante a pacientes com DP inicial. Porém, este achado é controverso na literatura, já que existe uma falta de consenso no grau de sintomas parkinsonianos que podem estar presentes no TE sem caracterizar de fato DP (FEKETE et al., 2011).

Exatamente pelo TE ter critérios diagnósticos consideravelmente simples e terminologia muito abrangente, pode-se com certa facilidade, classificar erroneamente outros tipos de tremores como sendo TE (NAHAB et al., 2007; LOUIS et al., 2014b). Em uma casuística com 71 pacientes, cerca de 30 a 50% dos diagnósticos de TE eram na verdade DP ou tremor distônico (JAIN et al., 2006).

1.1.4 Classificação

O TE tem sido cada vez mais reconhecido não como uma doença, mas sim como uma síndrome, visto a variabilidade de sinais e sintomas e sua heterogeneidade clínica (ELBLE et al., 2016; HOPFNER et al., 2016; LOUIS et al., 2018).

O último consenso da MDS classificou o TE em dois subgrupos: TE puro ou clássico e TE-plus (BHATIA et al., 2017) (TABELA 1). Sob o ponto de vista da nova classificação, muitos casos de TE foram reclassificados como TE-plus, pois grande parte dos pacientes possuem outros sinais neurológicos sutis, principalmente aqueles pacientes que tem início dos sintomas mais tardiamente, ou que tem mais tempo de doença (RAJALINGAM et al., 2018). Os sinais sutis encontrados no TE-plus podem variar desde tremor de repouso, bradicinesia, ataxia de marcha. Em um estudo, pacientes com TE-plus (TE associado a bradicinesia ou tremor de repouso) apresentaram mais sintomas parkinsonianos não motores, como transtorno comportamental do sono REM (TCSREM), anosmia e constipação, do que pacientes com TE puro (LAU et al., 2020), todavia os estudos com TE e sintomas não motores são polêmicos até o momento (GOVERT et al., 2016).

TABELA 1. SUBTIPOS DE TE

Subtipo de TE	Características Clínicas
TE clássico ou puro	Tremor de ação bilateral em MMSS com ou sem tremor de voz, pescoço e cabeça lentamente progressivo. Pode ter ataxia leve de marcha.
TE-plus	TE com algum sintoma associado que não configura outra doença específica. Ex.: bradicinesia, tremor de repouso, distonia, entre outros.
TE de início tardio	TE que se inicia após os 65 anos
DP com antecedente de TE (TE-DP)	TE por vários anos que, posteriormente, desenvolve sinais/sintomas de DP

TE: tremor essencial; DP: Doença de Parkinson; MMSS: membros superiores. FONTE: Adaptado pelo autor, de ELBLE et al., 2016; BHATIA et al., 2017; ARABIA et al., 2018.

Os pacientes com TE apresentam risco maior de desenvolver sinais de DP no longo prazo quando comparado à pessoas saudáveis (BA et al., 2015; BENITO-LEÓN et al., 2009a; MINEN et al., 2008). Portanto, em uma parcela de pacientes, o TE pode ser considerado uma síndrome que pode evoluir com sintomas de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez e/ou tremor de repouso), podendo estes pacientes serem reclassificados como TE-DP ou DP com antecedente de TE (BHATIA et al., 2017). Após a análise do padrão de tremor de repouso por meio de estudos neurofisiológicos é possível diferenciar o TE-DP do DP e do TE com boa acurácia, mas isso muitas vezes é difícil (ARABIA et al., 2018). Ainda há muita controvérsia no meio acadêmico sobre esses conceitos, e, provavelmente, futuras revisões serão necessárias (TARAKAD et al., 2018).

1.1.5 Etiologia e Genética

O TE possui etiologia multifatorial. Outrora tido como doença genética com componente familiar autossômico dominante, atualmente se verifica que o TE tem possivelmente múltiplos genes envolvidos e com penetrância incompleta. Alguns dos genes

que foram relacionados ao aumento de risco para TE são *LINGO1*, *FUS*, *TENM4*, *ETM1*, *ETM2*, *ETM3*, *SLC1A2* (TIO et al., 2016). Por ser uma doença provavelmente de herança genética complexa e multifatorial, ainda não se encontrou um gene alvo específico (LOUIS et al., 2018; TIO et al., 2016).

Com relação ao componente ambiental, também pouco ainda está elucidado, sendo que algumas neurotoxinas como o álcool e o chumbo são aventadas como potenciais gatilhos para os sintomas (LOUIS et al., 2014b). Outro estudo avança a hipótese de que altos níveis de alcalóides beta-carbolínicos, como harmaline (encontrado em carnes, bebidas alcoólicas, cigarro, café, entre outros alimentos), poderia estar envolvido no surgimento do TE, porém, a hipótese exige cautela, já que o estudo incluiu um baixo número de pacientes. (HOPFNER et al., 2018).

1.1.6 Fisiopatologia

A fisiopatologia do TE é um tema controverso. Existem três teorias correntes, a teoria neurodegenerativa cerebelar, a teoria disfuncional associada a alteração gabaérgica, e a teoria da desregulação de redes neuronais cerebelo-talamo-cortical (HELMICH et al., 2013; MISKIN et al., 2018).

A teoria neurodegenerativa se baseia em achados de estudos neuropatológicos e de neuroimagem. As principais alterações neuropatológicas seriam a diminuição da quantidade de células de Purkinje no núcleo dentado cerebelar (LOUIS et al., 2018) e aumento do número de torpedos, que são células de Purkinje edemaciadas (LOUIS et al., 2007). Outros locais fora do cerebelo também podem ser acometidos, como o *locus ceruleus* na ponte (SHILL et al., 2008; LOUIS et al., 2007). Todavia, ainda não existe um marcador neuropatológico específico para o TE e alguns autores acreditam que os achados degenerativos encontrados não seriam relevantes, podendo ser atribuídos também à própria senescência (RAJPUT et al., 2012, 2019), já que CL podem ser encontrados em até 10% das autópsias em idosos (ALGARNI et al., 2018).

Em alguns casos de TE com idade mais avançada e início do tremor mais tardio, pode-se encontrar emaranhados de proteína alfa sinucleína, conhecidos como corpos de Lewy (CL), principalmente no *locus ceruleus* (LOUIS et al., 2007, 2005, 2008). Entretanto, um outro estudo

mostrou que a incidência de CL em pacientes com TE não é significativa quando comparado com a população em geral (SHILL et al., 2008).

Do ponto de vista da neuroimagem, estudos que utilizam ressonância magnética com volumetria (RM) mostram atrofia de algumas regiões cerebelares, apontando para um possível componente degenerativo cerebelar no TE (BENITO-LEÓN et al., 2009b; LIN et al., 2013). Por outro lado, um estudo não demonstrou alteração volumétrica do cerebelo entre pacientes com TE e controles saudáveis (SHIN et al., 2016); De acordo com SHIN et al., pacientes com TE apresentaram tendência de atrofia do vérmis cerebelar se comparados com controles normais, mas esse resultado não foi estatisticamente significativo.

Estudos que utilizam *Single Photon Emission Computadorized Tomography* (SPECT), entre outros exames funcionais, demonstram uma possível alteração funcional cerebelar para a etiologia do TE. O mecanismo principal seria uma disfunção gabaérgica na via cerebelo-tálamo-cortical (SHARIFI et al., 2014). Um estudo demonstrou evidência de diminuição dos receptores gabaérgicos no núcleo denteado do cerebelo (PARIS-ROBIDAS et al., 2012).

Existem inúmeras evidências de que o TE seja gerado por uma alteração no funcionamento de uma série de centros oscilatórios, incluindo o tálamo, cerebelo, centro olivar inferior e córtex motor cerebral (RAETHJEN et al., 2012). O tálamo provavelmente tem ação central na geração do tremor (RAETHJEN et al., 2012). A estimulação cerebral profunda em núcleos talâmicos e lesões na via cerebelo-tálamo-cortical causam melhora do tremor, indicando que o TE possa ser causado por uma disfunção da atividade oscilatória natural de neurônios desta via (RAETHJEN et al., 2012), contudo, a etiologia desta desregulação ainda é incerta (HELMICH et al., 2013).

O TE com tremor de repouso (TE-plus) relaciona-se, além das alterações cerebelo-tálamo-corticais, a um possível dano estrutural envolvendo o globo pálido e a área motora suplementar, de acordo com estudos de SPECT com radiofármaco ligante do transportador de dopamina (DAT) e ressonância magnética com difusão (RM-DWI) (CALIGIURI et al., 2017).

1.2 DOENÇA DE PARKINSON

1.2.1 Definição de DP

A DP requer a presença de parkinsonismo, caracterizado por bradicinesia em associação a tremor de repouso e/ou rigidez (POSTUMA et al., 2015). Bradicinesia na DP se refere a lentidão de um movimento associada a diminuição da amplitude ou velocidade com a continuidade do movimento (POSTUMA et al., 2015; SHAHED et al., 2007). A rigidez é acessada através do exame físico somente e reflete uma alteração do tônus muscular, caracterizada como resistência ao movimento passivo de um membro velocidade-independente (POSTUMA et al., 2015). Por sua vez, o tremor de repouso na DP, que classicamente tem uma frequência de 4 a 6 hertz, ocorre com o membro totalmente relaxado e é suprimido no início de um movimento. (POSTUMA et al., 2015).

O parkinsonismo pode ser classificado como primário ou idiopático, tendo como principal referência a DP (RAJPUT et al., 2019); ou secundário, quando é adquirido (medicamentoso, vascular, tóxicos, trauma ou infeccioso) (STACY et al., 1992).

1.2.2 Etiologia e Fisiopatologia da DP

Do ponto de vista neuropatológico, a DP é sabidamente uma doença neurodegenerativa que tem como marcador a presença de inclusões de alfa-sinucleína intraneuronal, também conhecidas como corpos de Lewy (CL) em diversas regiões encefálicas, sendo o padrão ouro no diagnóstico, o acúmulo de CL na *pars compacta* da substância negra do mesencéfalo (GIBB et al., 1988). A maioria destas proteínas estão localizadas no neurônio pré-sináptico da via nigroestriatal, o que levaria à morte de neuronônios dopaminérgicos no mesencéfalo, com posterior denervação do *striatum* e consequentemente das vias nigroestriatais. (HUGHES et al., 1992).

Uma das hipóteses mais aceitas como etiologia da DP é a hipótese de Braak, na qual a DP seria decorrente do acúmulo de alfa-sinucleína a partir de neurônios do sistema mioentérico que por sua vez causariam degeneração neuronal pela inclusão de alfa-sinucleína, que se propagaria de forma ascendente através do nervo vago, até o tronco cerebral e em último estágio se alastrando pelo telencéfalo, como encontrado em quadros tardios como na demência da DP (BRAAK et al., 2003).

1.2.3 Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico da DP é exclusivamente clínico por meio da presença de parkinsonismo como critério principal além de critérios de suporte, sendo os principais: a resposta dramática à terapia dopaminérgica nos primeiros anos de doença, a presença de discinesias induzidas pela levodopa (medicamento análogo da dopamina) e o tremor de repouso assimétrico documentado (POSTUMA et al., 2015).

Além do tremor de repouso, a DP pode ter tremor postural associado em casos mais avançados (SHAHED et al., 2007). Nesses casos, o tremor postural desaparece com o movimento e reaparece quando se mantém uma postura após certa latência de tempo, recebendo o nome de tremor reemergente (SHAHED et al., 2007). Outros locais que podem apresentar tremor de repouso na DP são a mandíbula e os lábios (SHAHED et al., 2007).

A DP pode ser classificada como: DP confirmada, diagnóstico possível apenas *post-mortem* através da presença de CL na autópsia; DP clinicamente estabelecida, quando além do parkinsonismo estão presentes somente critérios de suporte (90% ou mais de especificidade); DP clinicamente provável, onde são permitidos alguns sinais/sintomas de alerta (red flags) (TABELA 2) que sempre são contrabalanceados por critérios de suporte (80% de especificidade) (POSTUMA et al., 2015).

1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TE E DP E SUAS RELAÇÕES

O TE tem como principal diagnóstico diferencial a DP (SONG et al., 2014), e, apesar de serem doenças com fisiopatologia e critérios clínicos distintos, o seu diagnóstico pode ser difícil, sendo necessário em alguns casos, vários anos de acompanhamento (THENGANATT et al., 2012). Em uma parcela dos pacientes, podemos ter a presença de sinais clínicos concomitantes de ambas as doenças (TARAKAD et al., 2018), todavia, essa associação ainda não está totalmente estabelecida (FEKETE et al., 2011).

TABELA 2. SINAIS DE ALERTA NA DP

Sinal de Alerta	Características Clínicas
Deterioração rápida da Marcha	Uso de cadeira de rodas nos primeiros 5 anos dos sintomas.
Ausência de Agravamento	Não há progressão dos sintomas de DP nos primeiros 5 anos de doença.
Disfunção bulbar precoce	Disfonia/disartria grave (fala ininteligível) ou disfagia grave (sonda nasointestinal) nos primeiros 5 anos dos sintomas.
Disfunção Respiratória	Disfunção inspiratória, como estridor laríngeo ou suspiros frequentes
Disfunção Autonômica grave	Presença de hipotensão postural não atribuída a condição clínica ou medicamentosa OU incontinência/retenção urinária (em homens associada a disfunção erétil) nos primeiros 5 anos dos sintomas.
Instabilidade Postural	Quedas frequentes (> 1 ao ano) nos primeiros 3 anos dos sintomas, não atribuídas a síncope ou outras causas.
Anterocolis	Distonia grave (anterocolis) ou contraturas das mãos/pés nos primeiros 10 anos.
Ausência dos sintomas não-motores	Não há alteração do sono, disfunção autonômica, hiposmia e alteração psiquiátrica (depressão, ansiedade, alucinações) nos primeiros 5 anos.
Sinais Piramidais	Hiperreflexia claramente patológica, Sinal de Babinski.
Parkinsonismo bilateral	Parkinsonismo bilateral e simétrico durante todo o curso da doença, sem predominância lateral, relatado pelo paciente e verificado no exame físico.

DP: Doença de Parkinson, FONTE: POSTUMA et al., 2015.

Em um estudo neuropatológico envolvendo 20 pacientes com TE, 6 apresentaram sinais de parkinsonismo longo da vida, sendo que apenas 1 foi diagnosticado como DP na autópsia, concluindo que o risco de DP no TE é semelhante ao da população em geral (RAJPUT et al., 2004). No entanto, dependendo da população estudada, até 46% dos casos de TE podem apresentar tremor de repouso associado (LOUIS et al., 2015). Em uma coorte de pacientes com TE em membro inferior, 84% tinham outro sinal neurológico adicional (TE-

plus), sendo que o sinal adicional mais encontrado foi o tremor de repouso, em 88% dos casos, seguidos de ataxia de marcha leve e alterações cognitivas (RAJALINGAM et al., 2018).

A DP pode apresentar em até 48% dos casos, tremor de ação na mesma proporção do tremor de repouso, predominando tremor postural ao tremor intencional (ZIMMERMAN et al., 1994; ALGARNI et al., 2018). Em casos de DP inicial, o tremor de ação pode ser o sinal clínico predominante durante anos até o aparecimento de bradicinesia ou dos outros sinais típicos da doença (SONG et al., 2014).

A genética em alguns casos pode aproximar o TE da DP. Em um relato do sul da Itália, cinco pessoas que apresentavam inicialmente apenas tremor de ação evoluíram após vários anos também com sinais de DP (PELLECCHIA et al., 2007). Nessa família foi identificado mutações do gene *PARK-2*, e a densidade do transportador de dopamina no SPECT-TRODAT era reduzida, de acordo com o fenótipo e a quantidade de alelos mutados. Esses achados corroboram a hipótese de que as duas doenças possam estar relacionadas (PELLECCHIA et al., 2007).

1.3.1 TE-DP ou DP com antecedente de TE

A prevalência de DP em pacientes inicialmente diagnosticados com TE pode chegar a 19% (GERAGHTY et al., 1985). Em um estudo recente, com duração média de 3,3 anos, 3% dos pacientes com TE desenvolveram parkinsonismo, concluindo que pacientes acima dos 65 anos com TE são quatro vezes mais propensos a desenvolver DP do que a população em geral (BENITO-LEÓN et al., 2009a). De uma série com 69 pacientes com TE que fizeram autópsia, 12 (17,3%) tiveram o diagnóstico clínico-patológico final de TE-DP (RAJPUT et al., 2019), podendo este número estar superestimado por conta de um viés de referência. O TE pode preceder a DP em 8 a 24 anos (BENITO-LEÓN et al., 2009a; MINEN et al., 2008).

O fenótipo clínico mais encontrado nestes pacientes com TE-DP é o de parkinsonismo associado a sinais típicos de TE, como tremor postural em membros sem período de latência, presença de tremor de voz ou cefálico, histórico familiar de tremor e melhora do tremor com álcool (MINEN et al., 2008; SHAHED et al., 2007; FEKETE et al., 2011; TARAKAD et al., 2018). O sintoma inicial de parkinsonismo é habitualmente o tremor de repouso, posteriormente

desenvolvendo sintomas de rigidez e bradicinesia de membro de forma assimétrica, sendo que o lado mais sintomático do TE coincide com o lado mais sintomático da DP na maioria dos casos. (MINEN et al., 2008).

Um estudo sul-coreano comparou pacientes com TE-DP e DP isolado com relação a sinais clínicos, encontrando que pacientes com TE-DP apresentam mais tremor de ação e repouso na escala UPDRS, maiores escores de tremor em MMSS, histórico familiar de tremor mais evidente e menos sintomas de TCSREM quando comparados com pacientes com DP. Foi realizado SPECT e não houve diferença de imagem entre os dois grupos (RYU et al., 2017).

A diferenciação entre TE-plus e TE-DP é ainda mais difícil clinicamente, já que ainda não existe um consenso sobre esta diferenciação, mas sintomas de anosmia e constipação são mais frequentemente relatados por pacientes com TE-DP do que TE-plus (LAU et al., 2020). O teste terapêutico com levodopa pode auxiliar nessa diferenciação, já que nenhum paciente com TE-plus ou TE responde à levodopa e, contrariamente, apenas 6% dos pacientes com TE-DP não melhoram com uso de levodopa (LAU et al., 2020). Pacientes com TE-plus (tremor de ação associado a tremor de repouso ou bradicinesia) foram acompanhados por uma média de 17 anos do início dos sintomas de tremor e não apresentaram sinais de parkinsonismo, sendo improvável sua evolução para TE-DP. (LAU et al., 2020).

Uma das grandes falhas médicas que dificultam o reconhecimento do TE-DP seria o fato de que habitualmente não se pergunta ao doente recém diagnosticado com DP se havia tremor de ação isoladamente no passado, o que aconteceria na maioria das vezes de acordo com alguns autores (TARAKAD et al., 2018).

Ainda não se sabe os fatores de risco que levariam alguns pacientes com TE a desenvolverem posteriormente DP, acredita-se em uma hipótese genética, mas ainda sem confirmação de um gene ou grupo de genes específico (ALGARNI et al., 2018). O uso de betabloqueadores poderia predispor ao aparecimento de parkinsonismo nos pacientes com TE em longo prazo (MITTAL et al., 2017), podendo ter associação de forma dose-dependente (GRONICH et al., 2018). Todavia, em outro estudo não houve associação entre o uso de betabloqueadores e desenvolvimento de TE-DP ou TE-plus (LAU et al., 2020), mostrando que esta relação não está bem estabelecida até o momento.

1.4 NEUROIMAGEM POR SPECT

1.4.1 Definição de SPECT

O SPECT, ou tomografia por emissão de fóton único, é um exame de imagem nuclear funcional que se utiliza de uma substância ou radiofármaco que se liga a receptores neuronais pré ou pós-sinápticos de determinadas áreas cerebrais e produz imagens tridimensionais em tomografia por emissão de fótons (WANG et al., 2005; WARWICK, 2004). A substância a ser utilizada varia de acordo com a região cerebral e a doença em questão a ser estudada (LU et al., 2015).

1.4.2 SPECT na DP

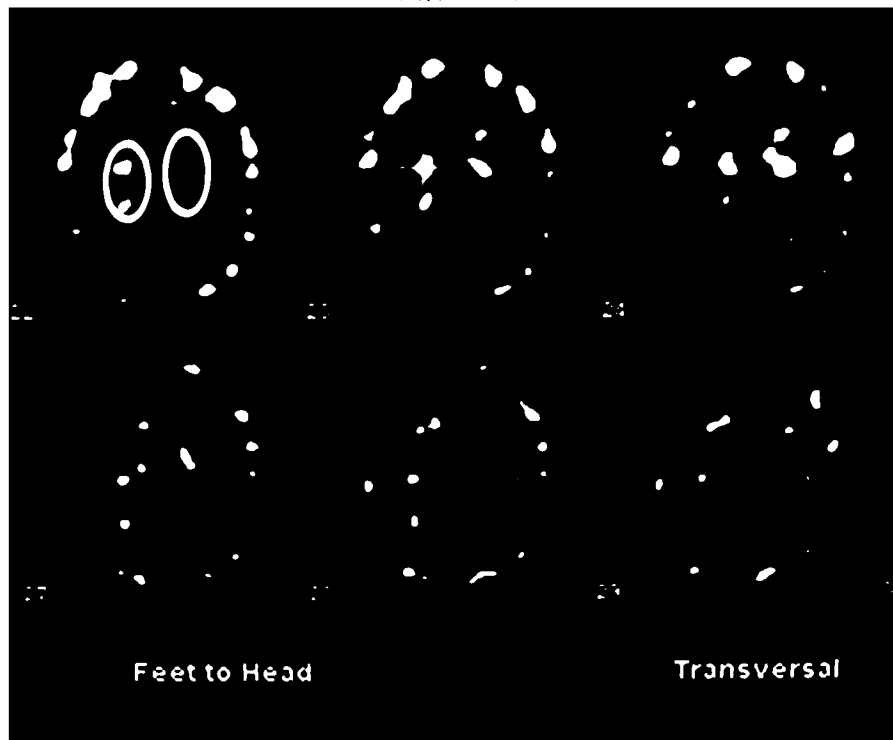
Devido a DP ser uma doença neurodegenerativa caracterizada pela diminuição de terminais nervosos dopaminérgicos, preferencialmente se utilizam substâncias ligantes para o transportador de dopamina (DAT), que é uma proteína transmembrana dependente do cloreto de sódio, presente unicamente nos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos (BENAMER et al., 2000; CATAFAU et al., 2004; PALERMO et al., 2019). Sua função é a recaptação de dopamina na fenda sináptica, portanto, está intimamente relacionada com os níveis dopaminérgicos a nível celular (UHL et al., 2003). O SPECT na DP possibilita averiguar a qualidade dos receptores dopaminérgicos e inferir sua atividade. (GOFFIN et al., 2016). O resultado do SPECT não se relaciona diretamente com o número de neurônios dopaminérgicos, mas possivelmente com a atividade ou função dopaminérgica destes neurônios. (HONKANEN et al., 2019), o que pode anteceder a degeneração neuronal na maioria dos casos (PALERMO et al., 2019).

Existem vários tipos de substâncias ligantes que são usadas no SPECT para avaliação de DP, como o [99mTc] TRODAT-1, [123I]-β-CIT, [123I]-FP-CIT e o [123I]IPT (PALERMO et al., 2019), sendo as diferenças entre esses ligantes basicamente farmacocinéticas (TATSCH et al., 2013). Em termos de eficácia as diferentes substâncias e métodos de SPECT são igualmente eficazes (SHIH et al., 2006; MED et al., 2016). O [99mTc] TRODAT-1, ou simplesmente TRODAT, é o preferido de muitos centros por ser amplamente disponível e ter melhor custo-benefício (UTIUMI et al., 2012).

A DP apresenta-se ao SPECT com uma diminuição significativa da captação do

radiofármaco nos neurônios dopaminérgicos do *striatum*, independente do ligante de dopamina utilizado (PALERMO et al., 2019). A hipocaptação ocorre principalmente no putâmen posterior contralateral ao membro mais sintomático (BENAMER et al., 2000; BERTI et al., 2011; MAREK et al., 2001; PAGANO et al., 2016a), com relativa preservação da atividade dopaminérgica no núcleo caudado em relação a do putâmen (ISAIAS et al., 2008; THOBOIS et al., 2019) (FIGURA 1). Este achado está tão estabelecido que o SPECT-DAT normal é um dos critérios de exclusão para DP (POSTUMA et al., 2015).

FIGURA 1: SPECT-TRODAT DE PACIENTE COM DP EVIDENCIANDO HIPOCAPTAÇÃO NO PUTÂMEN ESQUERDO.



Quanto mais avançada a DP menor é a captação do radiofármaco no exame de SPECT, o que também ocorre fisiologicamente em menor proporção em indivíduos saudáveis (0,8% ao ano) (MAREK et al., 2001). Em um estudo prospectivo de 3 anos, pacientes com DP tiveram redução anual média de 6 a 8% da captação no *striatum* em comparação com o grupo controle (MAREK et al., 2001; STAFFEN et al., 2000; WINOGRODZKA et al., 2001). Pacientes com DP e início dos sintomas com idade acima dos 70 anos tendem a apresentar sintomas

mais graves e tem maior alteração dopaminérgica no exame de SPECT com DAT (PAGANO et al., 2016b). Os fatores que se correlacionam com um SPECT alterado dentre uma população heterogênea com parkinsonismo são principalmente idade avançada e sintomas motores assimétricos (JAAKKOLA et al., 2016). Dentre 34 pacientes com tremor de início recente ainda sem diagnóstico definido, 17 foram diagnosticados como DP ao final de 1 ano de seguimento (HOSSEIN-TEHRANI et al., 2020). Os pacientes com DP tinham SPECT-TRODAT com valores reduzidos de captação em comparação com os pacientes não parkinsonianos (HOSSEIN-TEHRANI et al., 2020).

A análise do exame de imagem SPECT geralmente é feita qualitativamente por simples inspeção visual realizada por radiologista experiente ou de forma semi-quantitativa através de programas de informática e revisado posteriormente por radiologista (MITTAL et al., 2018). Ambos os métodos têm alta sensibilidade (95-97%) e especificidade (97-100%) no diagnóstico precoce de DP (MITTAL et al., 2018; THOBOIS et al., 2019), não havendo também diferença estatisticamente para acurácia, em média de 83-87% quando feito inspeção visual e de 86% quando feita por método semi-quantitativo (BOOIJ et al., 2017).

1.4.3 SPECT no TE

No TE, a grande maioria dos SPECT-TRODAT são normais na região dos núcleos da base (BENAMER et al., 2000). Em casos de TE puro (sem nenhum outro sinal neurológico além do tremor de ação/postural) consistentemente o SPECT encontra-se normal, com praticamente 100% de especificidade (BENAMER et al., 2000; BROOKS et al., 2016; SHARIFI et al., 2014). Por outro lado, casos de TE com tremor de repouso ou TE-plus podem ter SPECT alterado (BROOKS et al., 2016; MARSHALL et al., 2003). Um estudo avaliou durante 5 anos pacientes com TE com sinais atípicos, como tremor de repouso, e verificou que dos 23 pacientes, 20 tinham TRODAT alterado, sendo possível uma correlação entre maior tempo de doença e alteração do exame de imagem. (MARSALA et al., 2017). Pode haver uma diminuição da captação do DAT no caudado e no putâmen dos pacientes com TE quando comparados com controles normais, mas bem mais discreta se comparada a hipocaptação

dos pacientes com DP, e somente é observada se utilizando de métodos de análise semi-quantitativa (GERASIMOU et al., 2012; ISAIAS et al., 2008; WALN et al., 2015).

Outro método de neuroimagem, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizando o radiofármaco ¹¹C-flumazenil, que avalia os receptores gabaérgicos (GABA), observou-se hipocaptação no cerebelo, sugerindo uma possível disfunção cerebelar (BOECKER et al., 2010; SHARIFI et al., 2014).

1.4.4 SPECT Cerebral na diferenciação de TE e DP

Tanto o diagnóstico de TE quanto da DP são clínicos. Entretanto, os exames de neuroimagem funcionais que utilizam radiotraçadores podem ajudar no diagnóstico diferencial, principalmente de casos em que os sinais clínicos de ambas as doenças coexistem (Booth et al., 2015). Foi observado anteriormente pelo do SPECT, que na DP ocorre menor perfusão no tálamo e no núcleo lentiforme quando comparado a pacientes com TE (SONG et al., 2014).

O TRODAT tem alta sensibilidade e especificidade para diferenciar a DP de outros diagnósticos diferenciais não-degenerativos como o TE (PAGANO et al., 2016a), sendo seu uso inclusive já aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para diferenciação entre estas doenças (MENÉNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2014). O SPECT-TRODAT tem sensibilidade de 96,4% e especificidade de 91,7% para diferenciar TE de DP (WANG et al., 2005). Em outro estudo, a sensibilidade encontrada foi de 80% e especificidade de 83% (MED et al., 2016). Em média, a especificidade foi de 90% na detecção de disfunção dopaminérgica (MARSHALL et al., 2006; PAGANO et al., 2016a; SHAHED et al., 2007).

A grande dúvida a ser respondida é se pacientes com tremor de ação como apresentação clínica inicial com SPECT alterado seriam casos de DP ou se na verdade seriam TE com apresentações atípicas. É possível que esses pacientes tenham uma maior tendência de desenvolver parkinsonismo no futuro (GERASIMOU et al., 2012; BENITO-LEÓN et al., 2009a). Essa hipótese pode ser corroborada pelo estudo com 20 pacientes com TE e TRODAT normal, no qual nenhum desenvolveu sinais parkinsonianos no seguimento clínico de vários meses e apenas um desenvolveu posteriormente TRODAT alterado (GERASIMOU et al., 2012).

Um estudo comparou a eficácia do SPECT-TRODAT-1 e do F-DOPA PET/CT por análise visual e quantitativa na diferenciação de TE e DP e não houve diferença na acurácia entre os exames nem entre os métodos de análise, também concluindo que em todos os 36 pacientes com TE foi encontrado normalidade da captação em núcleos da base. (SOOD et al., 2020).

Pacientes com tremor unilateral, seja de repouso/postural/misto, sem outros sinais de parkinsonismo e SPECT-TRODAT alterado evoluíram em 64% dos casos para DP em um curso médio de 28 meses (CERAVOLO et al., 2008). Esse trabalho mostrou que a apresentação clínica de tremores isolados seria insuficiente para permitir um diagnóstico preciso em estágio inicial, mas quando associado à detecção de disfunção dopaminérgica pré-sináptica nigroestriatal através do SPECT poderia levar ao diagnóstico mais preciso de casos de tremor atípico em DP.

Em relação aos subgrupos de TE, pacientes TE-DP tem SPECT com hipocaptação estriatal, semelhante aos pacientes com DP idiopática (LAU et al., 2020; THOBOIS et al., 2019). Pacientes com TE-plus e TE clássico apresentam o SPECT-TRODAT normal em 99% dos casos e estes pacientes nunca se tornam parkinsonianos (LAU et al., 2020; THOBOIS et al., 2019). Pode-se inferir que progressivamente, há uma menor captação dopaminérgica no *striatum* de pacientes com tremor postural isolado, tremor postural associado a tremor de repouso e por fim, DP inicial. (LEE et al., 1999, CATAFAU et al., 2004; CERAVOLO et al., 2008; THOBOIS et al., 2019).

Pessoas com tremor misto (postural e de repouso) apresentam na sua maioria dos casos SPECT-DAT alterado. A alteração encontrada na maioria das vezes foi hipocaptação putaminal simétrica, não se relacionando com o quadro clínico assimétrico de tremor de repouso ou de tremor de ação. (DE VERDAL et al., 2013).

A importância do SPECT no diagnóstico diferencial dos tremores tem sido cada vez maior. O uso do SPECT-DAT impactou em mudanças de conduta médica em cerca de 1/3 dos pacientes com dúvida diagnóstica entre TE e DP, sendo este número ainda maior quando feito para casos de diagnóstico difícil (MIRPOUR et al., 2018).

1.5 JUSTIFICATIVA E IMPORTÂNCIA DESTE ESTUDO

O diagnóstico do TE é clínico, baseado na interpretação de sinais e sintomas. Deve-se ter em mente que o diagnóstico inicial pode ser mudado, conforme a evolução da doença, principalmente nas situações extremas: extremos de idade, sobreposição de sintomas de Parkinsonismo, entre outras causas.

Vários estudos já avaliaram o resultado do SPECT-TRODAT nos pacientes com TE e com DP. Alguns estudos têm comprovado a eficácia e a importância dos exames de SPECT no diagnóstico diferencial e definitivo de DP ou nos estágios pré-motores da doença, além desses exames funcionarem como preditores de gravidade e seu estágio de evolução, podendo servir como acompanhamento para testes com novos tratamentos. Por outro lado, nenhum estudo no Brasil, e poucos estudos no mundo, avaliaram a evolução clínica de pacientes com TE que possam desenvolver parkinsonismo.

Este estudo foi realizado em centros de referência para pacientes com doença de Parkinson, supervisionado por profissionais experientes no cuidado desse tipo de paciente. Os resultados deste estudo poderão fornecer informações comparáveis com outros estudos já publicados, contribuindo positivamente para a melhoria na assistência aos pacientes atendidos, bem como na diminuição dos custos até o diagnóstico mais correto.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar o resultado do exame SPECT-TRODAT à evolução clínica de pacientes com tremor essencial.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a possibilidade de pacientes com tremor essencial desenvolverem parkinsonismo.
- b) Avaliar as diferenças entre as alterações nos exames de SPECT-TRODAT nos pacientes com tremor essencial e nos pacientes com parkinsonismo.
- c) Correlacionar dados epidemiológicos e clínicos às alterações radiológicas em pacientes que evoluíram de tremor essencial para parkinsonismo.
- d) Relacionar as alterações do exame de SPECT-TRODAT como um possível preditor de evolução do tremor essencial para parkinsonismo.

3. ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Artigo Original

Doença de Parkinson em pacientes com tremor essencial: avaliação clínica e de neuroimagem funcional

Título para Cabeçalho – Doença de Parkinson em pacientes com tremor essencial

Gabriel Sampaio Froehner,¹ MD - gsf.med@gmail.com

Carlos Henrique Ferreira Camargo,¹ MD, PhD – chcamargo@uol.com.br

Giorgio Fabiani,^{1,2,3} MD - giorgiofabiani@icloud.com

Alex Tiburtino Meira,⁴ MD, PhD - alex.m.meira@gmail.com

Raul Martins Filho,⁵ MD - raulmaf@gmail.com

Renato Puppi Munhoz,⁶ MD, PhD – renatopuppi@gmail.com

Hélio Afonso Ghizoni Teive.^{1,2} MD, PhD – hagteive@mps.com.br

¹ Neurological Diseases Group, Post-Graduate Program of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

² Movement Disorders Unit, Neurology Service, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

³ Neurology Service, Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, Paraná, Brazil

⁴ Neurology Service, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

⁵ Centro de Medicina Nuclear do Paraná, CETAC - Center for Imaging Diagnosis, Curitiba, Paraná, Brazil

⁶ Movement Disorders Centre, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Correspondência:. Carlos Henrique Ferreira Camargo. Rua General Carneiro 181, Curitiba, PR, 80060-000, Brasil. E-mail: chcamargo@uol.com.br

Número de palavras– 2860

Tabelas- 2

Figuras- 1

Financiamento do Estudo:

Não houve nenhum financiamento declarado.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relativos ao estudo.

Contribuições dos autores:

Os autores contribuíram igualmente no estudo.

A contribuição específica de cada autor se encontra no apêndice 1.

RESUMO

Introdução: Pacientes com tremor essencial (TE) têm risco 3,5 vezes maior de desenvolver doença de Parkinson (DP) ao longo da vida, também conhecido como TE-DP. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único com imagem por radiotraçador de transportadores de dopamina (SPECT-TRODAT) pode ajudar a diferenciar essas duas doenças. **Objetivo:** Relacionar os resultados do exame SPECT-TRODAT em pacientes com TE com potencial evolução para TE-PD. **Métodos:** 36 pacientes com TE foram avaliados com exame neurológico, espiral de Arquimedes e escala MDS-UPDRS III em duas ocasiões, após intervalo médio de três anos. O SPECT foi realizado em todos os pacientes após a primeira visita. **Resultados:** Ao todo, seis pacientes (16,6%) evoluíram clinicamente para TE-DP. Os pacientes com TE-DP eram mais velhos e tinham idade de início do tremor mais tardia. O grupo TE-DP pontuou mais alto na escala MDS-UPDRS III, especialmente para a presença de bradicinesia. O SPECT estava alterado em 83,3% dos pacientes com TE-PD em comparação com 33% dos pacientes com TE ($p = 0,034$). Alterações no SPECT com hipocaptação assimétrica sugeriram evolução para ET-PD ($p = 0,025$). **Conclusões:** Idade avançada de início do tremor, presença de bradicinesia e alteração assimétrica no SPECT podem estar relacionadas à progressão para DP em pacientes com TE. Mudanças na neuroimagem sugerem que o SPECT-TRODAT pode ser usado para prever a progressão para DP em pacientes selecionados.

Palavras-chave: Tremor essencial, doença de Parkinson, SPECT, TRODAT.

ABSTRACT

Background: Patients with essential tremor (ET) have 3.5 times greater risk of developing Parkinson's disease (PD) throughout their lives, also known as ET-PD. Single photon emission computed tomography with radiotracer imaging of dopamine transporters (TRODAT-SPECT) can help differentiate these two diseases. **Objective:** Relate the results of TRODAT-SPECT imaging in patients with ET with potential progress to ET-PD. **Methods:** Thirty-six patients with ET were evaluated by neurological examination, the Archimedes spiral, and the MDS-UPDRS III scale on two occasions, after a mean interval of three years. SPECT was performed in all patients after the first visit. **Results:** Overall, six patients (16.6%) progressed clinically to ET-PD. Patients with ET-PD were older and age of tremor onset was later. The ET-PD group scored higher on the MDS-UPDRS III scale, especially for the presence of bradykinesia. SPECT imaging was altered in 83.3% of the ET-PD patients compared to 33% of the ET patients ($p=0.034$). Changes on the SPECT with asymmetrical hypouptake suggested progress to ET-PD ($p=0.025$). **Conclusions:** Advanced age at onset of tremor, presence of bradykinesia and asymmetrical alteration in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET. Changes in neuroimaging suggest that SPECT-TRODAT can be used to predict progress to PD in selected patients.

Keywords: Essential tremor, Parkinson's disease, SPECT, TRODAT.

INTRODUÇÃO

O tremor essencial (TE) tem como principal diagnóstico diferencial a doença de Parkinson (DP) (ALGARNI et al., 2018), e apesar de serem doenças com fisiopatologia e critérios clínicos distintos, o seu diagnóstico pode ser difícil, sendo necessário, em alguns casos, vários anos de acompanhamento (THENGANATT et al., 2012). Em uma minoria dos casos, podemos ter a presença de sinais clínicos concomitantes de ambas as doenças (TARAKAD et al., 2018), todavia, essa associação ainda não está totalmente estabelecida (FEKETE et al., 2011). A trajetória destas duas doenças, de fato, se interrelacionam de maneiras diferentes; por exemplo, até 20% dos casos de TE podem apresentar tremor de repouso associado com características de DP ao longo da vida (LOUIS et al., 2015), enquanto bradicinesia leve sem decremento da amplitude foi relatada em TE em alguns estudos (DUVAL et al., 2006; THENGANATT et al., 2012; ALGARNI et al., 2018;). Além disso, até 48% dos casos de DP podem apresentar tremor de ação na mesma proporção do tremor de repouso, com o tremor postural e intencional predominando (ALGARNI et al., 2018), e em casos de DP inicial, o tremor de ação pode de fato ser o sinal predominantemente clínico por vários anos (SONG et al., 2014; ALGARNI et al., 2018).

Em 1907, Gowers foi o primeiro a relatar que em alguns casos TE e DP poderiam apresentar sinais clínicos semelhantes (GOWERS, 1907). O termo TE-DP tem sido usado por alguns autores para se referir aos pacientes que inicialmente preenchem os critérios diagnósticos para TE, mas que posteriormente desenvolvem parkinsonismo, apresentando critérios clínicos concomitantes para as duas doenças (FEKETE et al., 2011). Os dados epidemiológicos desta associação são controversos e sujeitos a vieses, chegando a 20% em alguns estudos (GERAGHTY et al., 1985; LOU et al., 1991), mas não sendo observado associação em outros (CLEEVES et al., 1988).

Os exames de neuroimagem funcionais que utilizam radiotraçadores, como a tomografia por emissão de fóton único com uso de traçador para o receptor de dopamina pré-sináptico (SPECT-DAT), podem ajudar no diagnóstico diferencial, principalmente de casos em que os sinais clínicos de ambas as doenças coexistem (MED et al., 2016). O SPECT-DAT com uso do ^{99m}Tc -TRODAT-1 (SPECT-TRODAT) tem sensibilidade de 96,4% e especificidade de

91,7% para diferenciar TE de DP (WANG et al., 2005), sendo seu uso inclusive já aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para este fim (MENÉNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2014). O uso do SPECT-DAT impactou em mudanças de conduta médica em aproximadamente 1/3 dos pacientes com dúvida diagnóstica entre TE e DP, sendo este número ainda maior quando feito para casos de diagnóstico difícil (MIRPOUR et al. 2018).

O objetivo deste estudo foi relacionar o resultado do exame SPECT-TRODAT à evolução clínica de pacientes com TE, avaliando a possibilidade desses pacientes desenvolverem parkinsonismo.

MÉTODOS

Seleção dos pacientes

Pacientes com diagnóstico de TE de acordo com os critérios da *Movement Disorders Society* (BHATIA et al., 2017) foram avaliados por um especialista em distúrbios do movimento (GF) em uma clínica privada e no Hospital Angelina Caron, entre os anos de 2015 a 2017. Após a primeira avaliação, todos os pacientes realizaram SPECT-TRODAT. A partir de 2020, os prontuários desses pacientes foram analisados e os pacientes selecionados para uma segunda avaliação. Foram incluídos apenas pacientes com prontuários completos, com exame neurológico e escalas neurológicas de avaliação devidamente preenchidas, e que tivessem realizado SPECT cerebral com radiotraçador TRODAT-^{99m}Tc na Unidade CMN do Grupo CETAC. O intervalo da segunda avaliação deveria ser de no mínimo de três anos da primeira. Foram excluídos pacientes que não desejaram participar da segunda fase do estudo, bem como a presença de algum(n) fator(es) que podem interferir no diagnóstico clínico, como presença de doença psiquiátrica grave, etilismo, uso de drogas ilícitas, uso de medicamentos neurotóxicos, presença de neoplasias malignas sistêmicas ou comorbidades do sistema nervoso central (SNC) que pudessem ser causa secundária de tremor.

Aspectos éticos

O projeto do estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Angelina Caron (CEP-HAC) dia 01/03/2019 e foi aprovado na data de 22/03/2019 sob o número de

protocolo 09454119.2.0000.5226 (ANEXO 2). Todos os participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

Avaliação Clínica

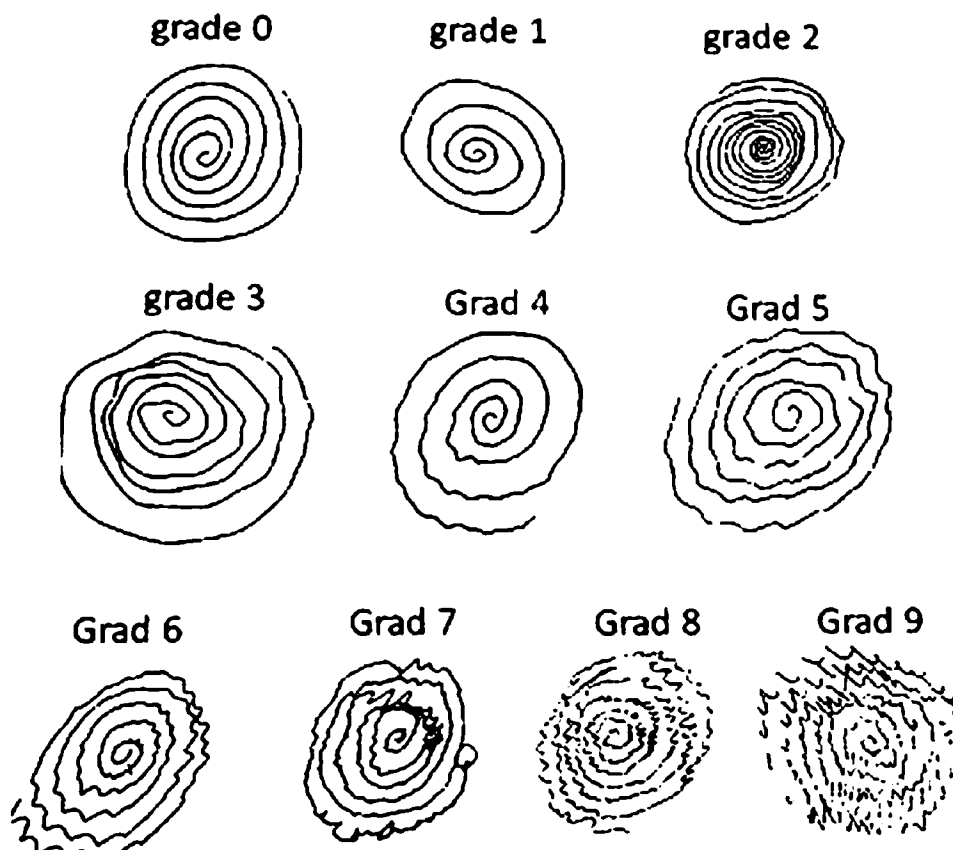
O protocolo de avaliação dos pacientes foi o mesmo para a primeira e para a segunda avaliação. Os pesquisadores (GSF e GF) foram treinados para padronização do exame clínico e aplicação das escalas. Dúvidas que por ventura surgiram durante a avaliação foram conferidas por dois outros pesquisadores também especialistas em distúrbios do movimento (CHC e HT).

Os dados demográficos, história clínica, evolução da doença, uso de medicamentos, exames complementares e história familiar foram colhidos por meio de questionário padronizado (APÊNDICE 2).

Foi realizado exame físico neurológico com enfoque em distúrbios de movimento, associado a aplicação da parte sobre os sintomas motores da escala *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III* (MDS-UPDRS-III) (GOETZ et al., 2008)(ANEXO 1). Essa parte da escala consiste em 18 itens que avaliam a fala, expressão facial, rigidez, bradicinesia, marcha, estabilidade postural, postura e tremor. Cada item pontua de 0 até 4, sendo a pontuação mínima zero e a máxima 132. Foi definido como hipocinesia a presença de lentidão de movimento sem diminuição da amplitude, que foi relacionada a uma pontuação menor ou igual a 6 pontos na soma dos itens que avaliam a bradicinesia.

Foi aplicada a Espiral de Arquimedes (EA)(FIGURA 2) para avaliar a gravidade do tremor de ação. O paciente desenha uma espiral sobre um papel, sendo utilizada a mesma caneta e o mesmo tipo de papel A4 para todos os pacientes. A espiral é graduada de 0 até 10 de acordo com a escala visual criada por Peter Bain et al. (1993).

FIGURA 2 – ESCORES DA ESPIRAL DE ARQUIMEDES



FONTE: BAIN et al., (1993)

Exame SPECT-TRODAT

Todos os pacientes receberam a indicação da suspensão prévia de medicações que pudessem interferir na avaliação do exame (por exemplo, drogas antiparkinsonianas). Os pacientes permaneceram imóveis durante toda a duração do exame em uma gama câmera com dois detectores GE Millenium ME (Milwaukee, Minnesota, EUA).

O radiofármaco ^{99m}Tc TRODAT-1 (*Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council Executive, Yuan, Taiwan*), foi importado e distribuído no Brasil por MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda. CNPJ: 04.891.262/0001-44, Porto Alegre/RS.

A via de administração é endovenosa (EV). A dose recomendada para cintilografia

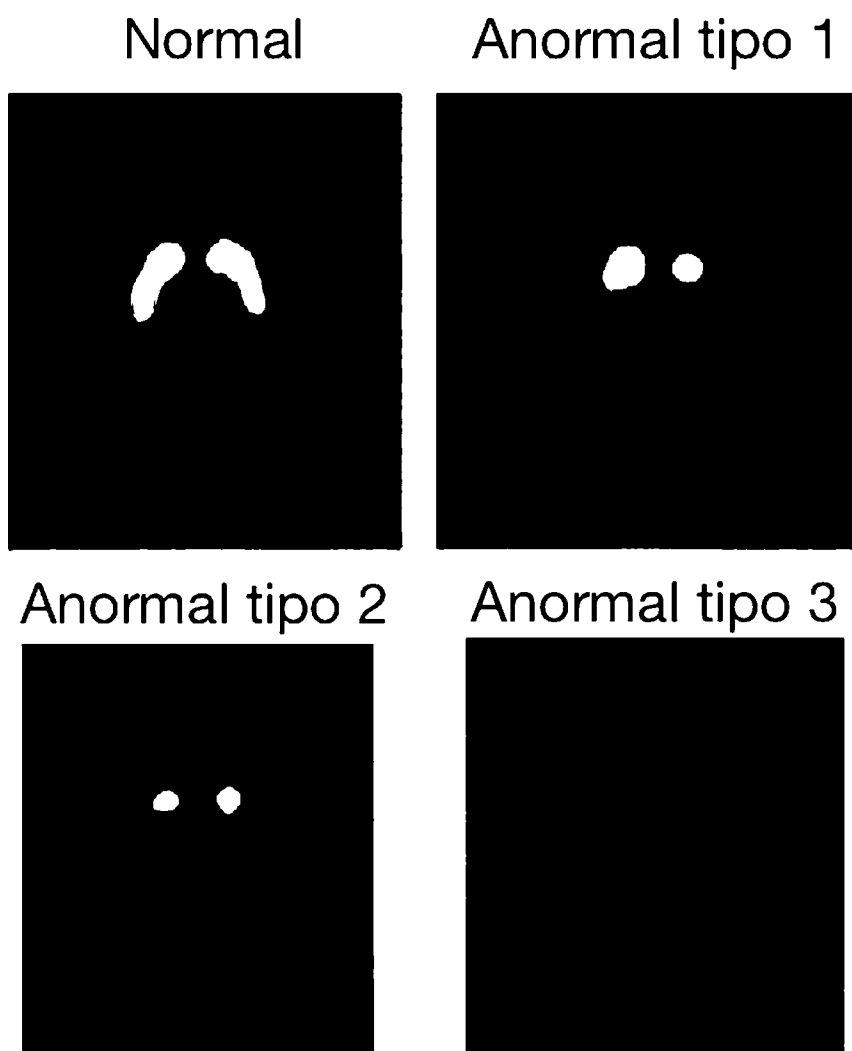
na avaliação de pacientes adultos com 70 Kg é de 814 a 1036 MBq (22 a 28 mCi). Em pacientes com peso inferior a 70 kg, a dose foi ajustada. O kit TRODAT-1 foi marcado com tecnécio-99m, cada estojo foi rotulado com atividade máxima de 44 mCi derivada de eluato recém-gerado. O volume máximo retirado do gerador foi inferior a 5 mL, o material foi adicionado à solução salina 0,9% restante em frasco estéril, homogeneizado até a completa diluição e incubado por 30 minutos em banho-maria a 100 graus Celsius de temperatura. Após a incubação, o material foi deixado a arrefecer à temperatura ambiente numa embalagem apropriada durante 5 minutos. Antes da administração foi realizada a verificação da aparência visual, pureza radioquímica e pH. A dose de atividade foi administrada entre 814 a 1030 MBq (22-28 mCi) em volume aproximado de 2 ml para os pacientes através de acesso venoso periférico.

As imagens foram adquiridas e reconstruídas nos planos transversal, coronal e sagital 4 horas após a injeção venosa de TRODAT-99mTc. Foram utilizadas órbitas circulares passo a passo e disparadas janela de energia de 140 +/- 15 chaves e 128x128 com diâmetro e grau de rotação 360. O tempo de aquisição por projeção foi de 30 segundos e zoom 1.0.

Foi utilizado como algoritmo de reconstrução de retroprojeção filtrada com filtro Butterworth. As imagens foram obtidas após o processamento com 3,39 mm de espessura. Utilizou-se a quantificação visual considerando a intensidade de captação do radiofármaco em relação à radiação de fundo e ao córtex occipital. Os resultados da captação foram divididos em discreto, moderado, grave ou acentuado e absoluto sem radiofármaco (CATAFAU et al., 2004).

Para interpretação das imagens foi utilizada uma avaliação visual, qualitativa, realizada por um único radiologista nuclear (RMF). Os exames foram categorizados baseando-se nos mesmos princípios de Catafau et al. (2004) (FIGURA 3). Os resultados dividem-se entre normal e anormal, simétrico e assimétrico, e ainda graduados como comprometimento discreto, moderado, acentuado e grave.

FIGURA 3 – NORMALIDADE DA CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO NO SPECT



FONTE: CATAFAU et al., 2004.

Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como médias, medianas, valores mínimos e máximos e desvios padrão (variáveis quantitativas) ou como frequências e porcentagens (variáveis categóricas). O teste t de Student ou o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney foram usados para comparar dois grupos em termos de variáveis quantitativas. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos grupos em relação às variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para avaliar a associação entre duas variáveis quantitativas, foi estimado o coeficiente

de correlação de Pearson ou Spearman, dependendo da normalidade das variáveis. Os valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

Ao todo, 66 pacientes foram selecionados para uma segunda avaliação clínica. Então, 30 pacientes foram excluídos: 16 por não desejarem participar do estudo, 9 perderam seguimento, 2 morreram, 2 desenvolveram lesão estrutural grave na ressonância magnética de crânio e 1 apresentava doença psiquiátrica grave no momento da segunda avaliação. Ao todo, 36 pacientes com TE completaram o estudo, dos quais 21(58,3%) eram do sexo feminino. A média de idade ao início dos sintomas foi $41 \pm 18,7$ anos e os pacientes tinham em média $20,7 \pm 13,1$ anos de duração do tremor à época da última avaliação (TABELA 3).

Entre as duas avaliações, 30 pacientes permaneceram classificados como TE e 6 pacientes (16,6%) foram reclassificados clinicamente como TE-DP. A média de idade do grupo TE foi de $58,7 \pm 17,9$ anos, significativamente menor quando comparada com $76,8 \pm 8,7$ anos no grupo TE-DP ($p = 0,021$). A idade de início do tremor também foi menor no grupo TE em comparação ao grupo TE-DP ($p = 0,033$) (TABELA 3).

Clinicamente, o grupo TE-DP apresentou tendência de piores escores na espiral de Arquimedes em comparação o grupo TE ($p = 0,071$). Todos os pacientes do grupo TE-DP apresentavam hipocinesia, 4 pacientes apresentavam rigidez e apenas 2 pacientes apresentavam tremor de repouso associado (TABELA 3).

A média de idade quando realizado o SPECT foi de $61,73 \pm 17,99$ anos e não houve diferença estatística no tempo entre início dos sintomas e a realização do exame entre os dois grupos (TABELA 4). Dos 30 pacientes com TE, 10 (33,3%) tinham SPECT alterado, e dos 6 pacientes com TE-DP, 5 tinham o exame alterado (83,3%) ($p = 0,034$).

Um SPECT alterado com hipocaptação assimétrica foi sugestivo para uma evolução para TE-DP, OR=10 (IC95% 1,025 – 97,504, $p = 0,047$). O desenvolvimento de TE-DP foi mais evidente quando relacionado a presença de bradicinesia contralateral ao lado hipocaptante no SPECT ($p = 0,024$) (TABELA 2). A presença de hipocinesia na primeira avaliação, embora leve nos dois grupos, foi maior no grupo TE-DP ($p = 0,027$). Esse sintoma progrediu em gravidade,

caracterizando-se bradicinesia, apenas no grupo TE-DP (TABELA 4).

TABELA 3 – INDICADORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Variável	Todos os pacientes (n=36)	Pacientes com TE (n=30)	Pacientes que evoluíram com DP (n=6)	p value
Local de origem				
- Curitiba e região metropolitana	34	28	6	1*
- Interior do Paraná	1	1	0	
- Outros estados	1	1	0	
Sexo - masculino (%)	15 (41,6 %)	13 (43,3%)	2 (33,3%)	
Idade	61,73±17,99	58,71±17,91	76,85±8,75	0,021**
Idade no início do tremor (anos)	41,02±18,68	38,1±18,23	55,66±14,37	0,033**
Duração do TE (anos)	20,70±13,13	20,61±13,63	21,19±11,42	0,922**
Tempo entre as avaliações (anos)	4,45±1,13	4,40±1,01	4,74±1,69	0,508**
História Familiar de Tremor	26 (72,2%)	21 (70%)	5 (83,3%)	0,562*
Espiral de Arquimedes (primeira avaliação)	2,66±1,88	2,53±1,96	3,33±1,36	0,256**
Espiral de Arquimedes (última avaliação)	2,75±2,35	2,43±2,32	4,33±1,96	0,071**
Espiral de Arquimedes (evolução entre as avaliações)	0,08±1,53	-0,1±1,58	1±0,89	0,110**
UPDRS (primeira aval.)	11,13±5,71	9,93±4,91	17,16±6,01	0,003**
UPDRS (última aval.)	10,94±7,21	8,96±5,34	20,83±7,65	< 0,001**
Bradicinesia	2 (0-22)	2 (0-12)	11 (6-22)	0,0004***
Rigidez	1 (0-6)	0,5 (0-6)	1 (0-4)	0,555***
Tremor em repouso	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,727***
UPDRS (Evolução entre as avaliações)	-0,19±6,37	-0,96±5,83	+3,66±8,09	0,229**

TE: tremor essencial, DP: doença de Parkinson, UPDRS: unified parkinson's disease rating scale. *Fisher's exact test, **Student's t test, ***Mann-Whitney's test

Um total de 10 pacientes com TE sem sinais de parkinsonismo tiveram exame de SPECT alterado (TABELA 2). Houve uma tendência desses pacientes apresentarem menos tremor de repouso ($p=0,064$). Não houve diferença significativa nos aspectos clínicos entre os pacientes que tinham TE com SPECT normal e aqueles com exame alterado ($p = 0,91$

para tremor de ação, e $p = 0,35$ para duração do tremor).

Dos 10 pacientes com TE e SPECT alterado, 4 tiveram o exame classificado como acentuada hipocaptção e 2 tinham o SPECT com moderada alteração na captação. Dos pacientes com TE-DP, 2 tiveram o exame com alteração acentuada e 2 tiveram moderada hipocaptção. Não houve correlação da gravidade do tremor avaliado pela EA comparado com o resultado do SPECT ($\rho = -0,116$, $p = 0,53$).

TABELA 4 – RESULTADO DO SPECT

Variable	Todos os pacientes (n=36)	Pacientes com TE (n=30)	Pacientes que evoluíram com DP (n=6)	p valor
Tempo de Tremor até realização do SPECT (anos)	12,80 (3-55,6)	12,80 (3-55,6)	13,7 (9,6-40,3)	0,864*
Presença de bradicinesia na 1ª aval.	21 (58,3%)	15 (50%)	6 (100%)	0,027**
Evolução da bradicinesia entre avais.	1 (-3-15)	0 (-3-5)	7,5 (1-15)	0,001*
Exames Alterados	15 (41,6%)	10 (33,3%)	5 (83,3%)	0,034**
Hipocaptção Assimétrica (%)	11 (30,5%)	7 (23,3%)	4 (66,6%)	0,025**
Hipocaptção contralateral ao lado mais bradicinético (%)	5 (13,8%)	2 (6%)	3 (50%)	0,024**

SPECT: single photon emission computed tomography. TE: tremor essencial, DP: doença de Parkinson. *Mann-Whitney's test, **Fisher's exact test

DISCUSSÃO

Poucos estudos com SPECT têm sido realizados para diferenciar TE e DP (WANG et al., 2005; CERAVOLO et al., 2008; GERASIMOU et al., 2012; SONG et al., 2014; MED et al., 2016). Para nosso conhecimento, com variadas metodologias, somente cinco realizaram uma avaliação prospectiva por meio de SPECT para avaliar a evolução de pacientes com tremor de ação para DP (CERAVOLO et al., 2008; GERASIMOU et al., 2012; ISAIAS et al., 2010; MARSALA et al., 2017; SIXEL-DÖRING et al., 2011), semelhante ao de nosso estudo. Demonstramos uma taxa de conversão de 16,6% dos pacientes TE para DP. Na literatura, esta taxa de conversão é muito variada, alcançando 19 e 20,2% em dois

estudo clínicos com maior número de participantes na década de 80 (GERAGHTY et al., 1985; LOU et al., 1991). No entanto, um estudo semelhante na mesma época não encontrou associação entre as duas doenças (CLEEVES et al., 1988). Estes três estudos. Estudos mais recentes encontraram valores que variam de 3-7,8% (BENITO-LEÓN et al., 2009a; KOLLER et al., 1994; OU et al., 2020). Todos estes estudos têm uma ressalva importante: nenhum utilizou neuroimagem funcional.

Os pacientes com TE que evoluíram com DP apresentavam média de idade maior (76 anos) e também iniciaram os sintomas de TE mais tardiamente (em torno dos 55 anos) do que os pacientes que permaneceram com diagnóstico de TE. Resultados semelhantes foram encontrados previamente em outros estudos (média de 70 anos), sendo que a média da idade de início dos sintomas de tremor foi ainda maior, em torno dos 55-65 anos (GERAGHTY et al., 1985; Minen & Louis, 2008; Tarakad & Jankovic, 2018). Também observamos um maior número de pacientes com história familiar entre aqueles que evoluíram com DP (83% x 70%), apesar de que não houve significância estatística, achado semelhante ao de Lou et al. (1991).

Houve tendência de piores escores na EA, no grupo TE-DP em comparação com o grupo TE, apesar de duração de doença semelhantes; Porém, este resultado não teve diferença estatisticamente significativa. Os pacientes do grupo TE apresentaram melhora dos escores da EA, enquanto os do grupo TE-DP aumentaram a gravidade aferida entre as avaliações. Há estudos que demonstrem maior gravidade na EA ora nos pacientes com TE, ora nos pacientes com TE-DP (KNOEBEL et al., 2009; WALN et al., 2015; Thenganatt & Louis, 2012). A presença de hipocinesia, mesmo que discreta, foi maior no grupo TE-DP (100% contra 50% do grupo TE). Apesar de questionável, a presença de hipocinesia ou discreta bradicinesia, composta por lentificação de movimento sem decremento da amplitude, pode estar presente em pacientes com TE, sem configurar parkinsonismo (BOLOGNA et al., 2020; DUVAL et al., 2006). Até que o termo bradicinesia seja melhor caracterizado em estudos clínicos e neurofisiológicos, no TE deve ser referido somente como lentidão de movimento (hipocinesia) (PAPARELLA et al., 2021).

Do total de 36 pacientes em nossa amostra, 15 (41%) tiveram SPECT alterado. De acordo com Sixel-Döring et al. (2011), apenas 10% dos pacientes com tremor de ação isolado (não especificando TE) apresentaram SPECT alterado, e com 6 meses de

seguimento continuavam clinicamente TE (SIXEL-DÖRING et al., 2011). Um outro estudo que avaliou uma população com tremor de ação isolado, sem bradicinesia e rigidez, encontrou 68% dos SPECTs com hipocaptção no corpo estriado e apenas 32% normais, concluindo que o tremor de ação isolado não necessariamente significa TE, mas pode ser o sintoma inicial em casos de DP (CORIA et al., 2012), confirmando a baixa especificidade do tremor de ação (ALGARNI et al., 2018). Como os nossos, esses pacientes foram selecionados em ambulatório de transtorno de movimento, onde pacientes com TE raramente procuram atendimento em estágios iniciais. Dos nossos 15 pacientes com SPECT alterado, 5 apresentaram TE-DP clinicamente. Cerca de 83% dos pacientes com TE-DP tinham o SPECT alterado, em contraste com apenas 33,3% dos pacientes com TE, sugerindo, como em estudos anteriores, que o SPECT de pacientes com TE-DP se assemelha ao dos pacientes com DP (LEE et al., 1999; WALN et al., 2015). De acordo com Algarni et al. (2018), este achado corrobora a hipótese de que o tremor de ação pode ser uma manifestação precoce nos casos de DP ou então representar outra doença neurodegenerativa diferente do TE.

Uma hipocaptção assimétrica no SPECT sugeriu evolução para TE-DP. Houve relação entre a presença de bradicinesia contralateral ao lado alterado no TRODAT e a evolução para TE-DP. De acordo com Coria et al. (2012), 68% dos pacientes com tremor de ação isolado tinham SPECT alterado, sendo 91% com hipocaptção assimétrica. Os preditores para um SPECT alterado em pacientes com TE seriam início do tremor de ação após os 50 anos e distribuição assimétrica do tremor (CORIA et al., 2012). Esta tendência foi encontrada em nosso estudo, mas não houve significância estatística ($p=0,35$ e $p=0,15$ para idade de início do tremor e para tremor assimétrico respectivamente). Waln et al. (2015) também verificaram que pacientes com TE podem ter TRODAT alterado principalmente quando há sinais de parkinsonismo. De acordo com De Verdal et al. (2013), 75% dos pacientes com tremor misto (de ação e repouso) tem o SPECT alterado, sendo que na maioria dos pacientes a alteração foi de hipocaptção bilateral, em contraponto com 30% com hipocaptção assimétrica.

Apenas uma paciente com clínica de TE-DP teve o TRODAT normal, apresentando bradicinesia leve, porém assimétrica e pior a direita, com rigidez leve no braço direito e com instabilidade postural evidente. Questiona-se se este não seria um caso de SWEDD (scan

without evidence of dopaminergic deficit). Casos de SWEDD são incomuns, mas podem ocorrer em até 14% dos pacientes com clínica de DP (SIXEL-DÖRING et al., 2011; UTIUMI et al., 2012). Esse diagnóstico pode ser polêmico desde que alguns casos foram revisados posteriormente, sendo reclassificados como tremor distônico, doenças ortopédicas subjacentes e funcional, restando somente 4% pacientes que se mantiveram como SWEDD (SIXEL-DÖRING et al., 2011). Nossa paciente fazia uso de medicamentos para depressão em dose baixa (duloxetina 30mg e clonazepam 0,5mg), mas não apresentava lentidão psicomotora no momento da avaliação.

Dos pacientes que permaneceram somente com TE, 10 (33%) tinham alteração no SPECT-TRODAT, sendo 7 (23%) com captação assimétrica. Esses pacientes poderão desenvolver sinais de DP no futuro, ou não. Pacientes com TE não necessariamente precisam apresentar o SPECT normal, podendo haver leve hipocaptação no núcleo caudado em análise semi-quantitativa do SPECT (GERASIMOU et al., 2012; ISAIAS et al., 2010). Nosso acompanhamento foi relativamente curto, e um seguimento por um período maior se faz necessário. O seguimento clínico destes pacientes por maior tempo e a realização de um teste com levodopa podem auxiliar no diagnóstico de parkinsonismo, visto que estes pacientes talvez possuam DP inicial com sintoma de tremor de ação somente. Além disso, a repetição do SPECT nos pacientes com parkinsonismo mas com SPECT inicial normal pode ajudar a elucidar casos inconclusivos (ISAIAS et al., 2010; TOLOSA et al., 2007). De acordo com Gerasimou et al. (2012), de 20 pacientes com TE e SPECT normal seguidos ao longo de vários meses, apenas um apresentou sintomas de DP, tendo o SPECT repetido com resultado semelhante a DP. De acordo com o estudo de Tolosa et al. (2007), mesmo com uso de SPECT, cerca de 10% dos pacientes com diagnóstico duvidoso ainda permaneciam, após 2 anos de seguimento, com diagnóstico clínico não concordante com o resultado de SPECT. A repetição do SPECT auxiliou no estabelecimento de diagnóstico em 87% destes casos inconclusivos (TOLOSA et al., 2007). Outros estudos confirmam a acurácia do SPECT no acompanhamento de casos de parkinsonismo duvidoso (JENNINGS et al., 2004; MENÉNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2014).

Os nossos resultados também podem ter importância na conduta terapêutica. A indicação do exame SPECT em pacientes com TE e sinais atípicos de parkinsonismo pode mudar a conduta médica em 44% dos casos (MIRPOUR et al., 2018). De acordo com

Mirpour et al. (2018), quando o SPECT se mostrou alterado a reposição dopaminérgica foi realizada em 89,5% dos casos. Já quando o SPECT resultou normal, em apenas 32% dos pacientes foi alterado o tratamento medicamentoso. Isso pode gerar economia no sistema público de saúde e aumentar o tempo de tratamento adequado aos pacientes (LOPATRIELLO et al., 2008).

Este estudo teve algumas limitações. A principal delas foi a dificuldade de avaliação dos pacientes durante a pandemia de COVID-19. Devido à pandemia o número de pacientes que aceitaram participar da segunda avaliação foi pequeno, o que pode ter comprometido a significância estatística do estudo. Foi realizado SPECT em apenas um momento, não sendo possível repetir o exame após a segunda avaliação. O SPECT foi avaliado apenas de forma visual, o que pode ter acarretado laudos normais em exames com alterações sutis. Não foi utilizada outra escala para avaliação do tremor além da EA, já que nosso objetivo era avaliar a presença de parkinsonismo em pacientes com TE. No entanto, nós tentamos compensar esta ausência por meio da avaliação do tremor postural na escala MDS-UPDRS-III, e de um exame neurológico detalhado realizado e revisado por especialistas em distúrbios de movimento.

Em conclusão, nosso estudo sugere que o SPECT pode auxiliar na identificação precoce da evolução de pacientes com TE para sintomas parkinsonianos, principalmente quando houver hipocaptação assimétrica e o tremor começar em uma idade mais avançada. Os pacientes com TE e SPECT alterado precisam ser seguidos com maior atenção clinicamente. Futuramente, trabalhos longitudinais com seguimentos mais longos poderão trazer novas evidências sobre a relação entre TE e DP.

4. CONCLUSÕES

O exame de SPECT TRODAT foi uma ferramenta útil na diferenciação entre pacientes com tremor essencial que podem ou não evoluir com parkinsonismo.

- a) A porcentagem de pacientes com tremor essencial que evoluíram com sintomas parkinsonianos foi de 16,6%.
- b) Os pacientes que evoluíram com parkinsonismo tiveram seu exame alterado (83,3%) unilateralmente (66,6%), sendo que em metade dos casos houve correspondência com o hemisfério mais afetado. Os pacientes que permaneceram com tremor essencial tiveram seus exames normais (66,6%) ou alterados unilateralmente (23,3 %), mas o exame não correspondeu à clínica (2%). A razão de chance de um paciente com tremor essencial com SPECT alterado unilateralmente foi de 10.
- c) Os pacientes que evoluíram com parkinsonismo tinham maior idade ao diagnóstico de tremor essencial e maior tempo de evolução clínica dos sintomas no momento da avaliação. Todos os pacientes que evoluíram para tremor essencial e parkinsonismo tinham uma discreta bradicinesia na primeira avaliação contra 50% naqueles que permaneceram com tremor essencial.
- d) Uma vez que o acesso ao exame de imagem funcional não é realidade na maioria dos centros de saúde, um início de tremor mais tardio e presença de bradicinesia, mesmo que discreta, são sinais clínicos que sugerem um SPECT alterado.
- e) O exame de SPECT com hipocaptação estriatal unilateral é sugestivo de uma evolução para parkinsonismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGARNI, M., & FASANO, A. (2018). The overlap between Essential tremor and Parkinson disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, 46, S101–S104. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.006>
- ARABIA, G., LUPO, A., MANFREDINI, L. I., VESCIO, B., NISTICÒ, R., BARBAGALLO, G., ... QUATTRONE, A. (2018). Clinical, electrophysiological, and imaging study in essential tremor-Parkinson's disease syndrome. **Parkinsonism and Related Disorders**, 56(January), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.005>
- BA, F., & MARTIN, W. R. W. (2015). Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. **Parkinsonism and Related Disorders**, 21(2), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.007>
- BAIN, P. G., FINDLEY, L.J., ATCHISON P., BEHARI, M., VIDAILHET, M., GREY, M., ROTHWELL, J., THOMPSON, P., MARSDEN, D. (1993). Assessing tremor severity. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, 56(8), 868–873.
- BENAMER, H. T. S., PATTERSON, J., GROSSET, D. G., BOOIJ, J., DE BRUIN, K., VAN ROYEN, E., ... RIES, V. (2000). Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. **Movement Disorders**, 15(3), 503–510. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200005\)15:3<503::AID-MDS1013>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200005)15:3<503::AID-MDS1013>3.0.CO;2-V)
- BENITO-LEÓN, J., LOUIS, E. D., & BERMEJO-PAREJA, F. (2009). Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: A population based study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 80(4), 423–425. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.147223>
- BENITO-LEÓN, JULIÁN, ALVAREZ-LINERA, J., HERNÁNDEZ-TAMAMES, J. A., ALONSO-NAVARRO, H., JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F. J., & LOUIS, E. D. (2009). Brain structural changes in essential tremor: Voxel-based morphometry at 3-Tesla. **Journal of the Neurological Sciences**, 287(1–2), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.037>
- BERTI, V., PUPI, A., & MOSCONI, L. (2011). PET / CT in diagnosis of movement disorders **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1228(C), 93–108. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06025.x.PET/CT>
- BHATIA, K. P., BAIN, P., BAJAJ, N., & ELBLE, R. J. (2017). Consensus Statement on the Classification of Tremors, From the **Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society**, 33 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- BOECKER, H., WEINDL, A., BROOKS, D. J., CEBALLOS-BAUMANN, A. O., LIEDTKE, C., MIEDERER, M., ... MIEDERER, I. (2010). Gabaergic dysfunction in essential tremor: An 11C-

flumazenil PET study. **Journal of Nuclear Medicine**, 51(7), 1030–1035.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.074120>

BOLOGNA, M., PAPARELLA, G., COLELLA, D., CANNAVACCIUOLO, A., ANGELINI, L., ALUNNI-FEGATELLI, D., ... BERARDELLI, A. (2020). Is there evidence of bradykinesia in essential tremor? **European Journal of Neurology**, 27(8), 1501–1509.
<https://doi.org/10.1111/ene.14312>

BOOIJ, J., DUBROFF, J., PRYMA, D., YU, J., AGARWAL, R., LAKHANI, P., & KUO, P. H. (2017). Diagnostic Performance of the Visual Reading of 123 I-iodoflupane SPECT Images With or Without Quantification in Patients With Movement Disorders or Dementia . **Journal of Nuclear Medicine**, 58(11), 1821–1826. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.189266>

BOOTH, T. C., NATHAN, M., WALDMAN, A. D., QUIGLEY, A. M., SCHAPIRA, A. H., & BUSCOMBE, J. (2015). The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes, part 2. **American Journal of Neuroradiology**, 36(2), 236–244.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A3971>

BORGES, V., & FERRAZ, H. B. (2006). Tremores. **Rev Neurociencias**, 14(1), 43-47.

BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., JANSEN STEUR, E. N. H., & BRAAK, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)

BROOKS, D. J. (2016). Molecular imaging of dopamine transporters. **Ageing Research Reviews**, 30, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.009>

BURRESI, P. (1874). Sopra un caso di tremore essenziale. Memore originali. Conferenza raccolta dallo studente Alfredo Rubini. **Lo Sperimentale**, 33, 475–481.

CALIGIURI, M. E., ARABIA, G., BARBAGALLO, G., LUPO, A., MORELLI, M., NISTICÒ, R., ... QUATTRONE, A. (2017). Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor. **Journal of Neurology**, 264(9), 1865–1874.
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8553-5>

CATAFAU, A. M., TOLOSA, E., LALOUX, P., VANDER BORGHT, T., VAN ZANDIJCKE, M., DE GEETER, F., ... DUDCZAK, R. (2004). Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-iodoflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. **Movement Disorders**, 19(10), 1175–1182. <https://doi.org/10.1002/mds.20112>

CERAVOLO, R., ANTONINI, A., VOLTERRANI, D., ROSSI, C., KIFERLE, L., FROSINI, D., ... BONUCCELLI, U. (2008). Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: A clinical and SPECT study. **Movement Disorders**, 23(14), 2049–2054.
<https://doi.org/10.1002/mds.22259>

CLEEVE L., FINDLEY, L., KOLLER, W., (1988). **Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease**, *Ann. Neurol.* v. 24, p. 23–26.
<https://doi.org/10.1002/ana.410240106>

CORIA, F., GIMENEZ-GARCIA, M., SAMARANCH, L., MORA, F. J., SAMPOL-BAS, C., & PASTOR, P. (2012). Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. **Parkinsonism and Related Disorders**, 18(1), 49–53.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.025>

DE RIJK, M. C., LAUNER, L. J., BERGER, K., BRETELER, M. M., DARTIGUES, J. F., BALDERESCHI, M., ... HOFMAN, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. **Neurology**, 54(11 Suppl 5), S21–3. Retrieved from
http://intl.neurology.org/cgi/content/full/54/11_suppl_5/S21

DE VERDAL, M., RENARD, D., COLLOMBIER, L., BOUDOUSQ, V., KOTZKI, P. O., LABAUGE, P., & CASTELNOVO, G. (2013). I123-FP-CIT single-photon emission tomography in patients with long-standing mixed tremor. **European Journal of Neurology**, 20(2), 382–388. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03875.x>

DUVAL, C., SADIKOT, A. F., & PANISSET, M. (2006). Bradykinesia in patients with essential tremor. **Brain Research**, 1115(1), 213–216. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.066>

ELBLE, R., BAIN, P., JOÃO FORJAZ, M., HAUBENBERGER, D., TESTA, C., GOETZ, C. G., ... SCHRAG, A. (2013). Task force report: Scales for screening and evaluating tremor: Critique and recommendations. **Movement Disorders**, 28(13), 1793–1800.
<https://doi.org/10.1002/mds.25648>

ELBLE, R. J. (2016). The essential tremor syndromes. **Current Opinion in Neurology**, 29(4), 507–512. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000347>

FEKETE, R., & JANKOVIC, J. (2011). Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 26(3), 391–398.
<https://doi.org/10.1002/mds.23512>

GERAGHTY, J. J., JANKOVIC, J., ZETUSKY, W. J., & D, P. (1985). Association Between Essential Tremor and Parkinson ' s Disease, **Ann Neurol**, 17, 329-333.

GERASIMOU, G., COSTA, D. C., PAPANASTASIOU, E., BOSTANJIOPOULOU, S., ARNAOUTOGLU, M., MORALIDIS, E., ... GOTZAMANI-PSARRAKOU, A. (2012). SPECT study with I-123-loflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? **Annals of Nuclear Medicine**, 26(4), 337–344.
<https://doi.org/10.1007/s12149-012-0577-4>

GIBB, W. R. G., & LEES, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 51(6),

745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>

GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., ... ZWEIG, R. M. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

GOFFIN, K., & VAN LAERE, K. (2016). Single-photon emission tomography. **Handbook of Clinical Neurology** (1st ed., Vol. 135). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00013-1>

GÖVERT, F., BECKTEPE, DEUSCHL, J. (2016). Current concepts of essential tremor, **Rev. Neurol.** (Paris). 172 p. 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.010>.

GOWERS, W. R. (1907). **Manual of Diseases of the Nervous System**. Philadelphia, *Blakiston*, p 608

GRONICH, N., ABERNETHY, D. R., AURIEL, E., LAVI, I., RENNERT, G., & SALIBA, W. (2018). β 2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 33(9), 1465–1471. <https://doi.org/10.1002/mds.108>

HELMICH, R. C., TONI, I., DEUSCHL, G., & BLOEM, B. R. (2013). The pathophysiology of essential tremor and parkinson's tremor. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 13(9). <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0378-8>

HONKANEN, E. A., SAARI, L., ORTE, K., GARDBERG, M., NOPONEN, T., JOUTSA, J., & KAASINEN, V. (2019). No link between striatal dopaminergic axons and dopamine transporter imaging in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 34(10), 1–5. <https://doi.org/10.1002/mds.27777>

HOPFNER, F., HAUBENBERGER, D., GALPERN, W. R., GWINN, K., VAN'T VEER, A., WHITE, S., ... DEUSCHL, G. (2016). Knowledge gaps and research recommendations for essential tremor. **Parkinsonism and Related Disorders**, 33, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.002>

HOPFNER, F., & HELMICH, R. C. (2018). The etiology of essential tremor: Genes versus environment. **Parkinsonism and Related Disorders**, 46, S92–S96. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.014>

HOSSEIN-TEHRANI, M. R., GHAEDIAN, T., HOOSHMANDI, E., KALHOR, L., FOROUGHI, A. A., & OSTOVAN, V. R. (2020). Brain TRODAT-SPECT Versus MRI Morphometry in Distinguishing Early Mild Parkinson's Disease from Other Extrapyrmidal Syndromes. **Journal of Neuroimaging**, 30(5), 683–689. <https://doi.org/10.1111/jon.12740>

HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L., & LEES, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases.

Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 55(3), 181–184.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>

ISAIAS, I. U., CANESI, M., BENTI, R., GERUNDINI, P., CILIA, R., PEZZOLI, G., & ANTONINI, A. (2008). Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. **Nuclear Medicine Communications**, 29(4), 349–353.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f4d307>

ISAIAS, I. U., MAROTTA, G., HIRANO, S., CANESI, M., BENTI, R., RIGHINI, A., ... ANTONINI, A. (2010). Imaging essential tremor. **Movement Disorders**, 25(6), 679–686.
<https://doi.org/10.1002/mds.22870>

JAIN, S., LO, S. E., & LOUIS, E. D. (2006). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: How are we misdiagnosing essential tremor? **Archives of Neurology**, 63(8), 1100–1104. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1100>

JANKOVIC, J. (1992). Tremors: diagnosis and treatment. **American Academy of Neurology**, 1992, Movement Disorders Course. 13-37.

JAU-SHIN LOU, & JANKOVIC, J. (1991). Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. **Neurology**, (41), 234–238. <https://doi.org/10.3909/rind0251>

JENNINGS, D., SEIBYL, J., OAKES, D., EBERLY, S., MURPHY, J., & MAREK, K. (2004). (123 I) B-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome. **Archives of Neurology**, 61, 1224–1229.

KNOEBEL M., BAIN, P. (2009). Spirography in essential tremor and parkinsonism. **Mov. Disord.** 24(24 Suppl. 1), S503.

KOLLER, W. C., BUSENBARK, K., & MINER, K. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: Report on 678 patients. **Annals of Neurology**, 35(6), 717–723.
<https://doi.org/10.1002/ana.410350613>

LAU, H. L., MARMOL, S. E., & MARGOLESKY, J. (2020). Features in essential tremor and the development of Parkinson's disease vs. parkinsonism. **Neurological Sciences**, 41(11), 3249–3253. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04439-w>

LEE, M. S., KIM, Y. D., IM, J. H., KIM, H. J., RINNE, J. O., & BHATIA, K. P. (1999). 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. **Neurology**, 52(7), 1422–1422. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1422>

LIN, C. H., CHEN, C. M., LU, M. K., TSAI, C. H., CHIOU, J. C., LIAO, J. R., & DUANN, J. R. (2013). VBM Reveals Brain Volume differences between Parkinson's disease and essential tremor patients. **Frontiers in Human Neuroscience**, 7(247), 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00247>

LOPATRIELLO, S., ANNEMANS, L., CHAMBERS, M., BERTO, P., ANTONINI, A., & TAMMA, F. (2008). Cost-effectiveness of 123 I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy . **Movement Disorders**, 23(15), 2202–2209. <https://doi.org/10.1002/mds.22278>

LOUIS, E. D., BROUSSOLLE, E., GOETZ, C. G., KRACK, P., KAUFMANN, P., & MAZZONI, P. (2008). Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. **Neurology**, 71(11), 856–859. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325564.38165.d1>

LOUIS, E. D., HERNANDEZ, N., & MICHALEC, M. (2015). Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: Cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. **European Journal of Neurology**, 22(6), 927–932. <https://doi.org/10.1111/ene.12683>

LOUIS, ELAN D. (2014a). Essential tremor: From bedside to bench and back to bedside. **Current Opinion in Neurology**, 27(4), 461–467. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000115>

LOUIS, ELAN D. (2014b). “Essential tremor” or “the essential tremors”: Is this one disease or a family of diseases? **Neuroepidemiology**, 42(2), 81–89. <https://doi.org/10.1159/000356351>

LOUIS, ELAN D. (2014c). Twelve clinical pearls to help distinguish essential tremor from other tremors. **Expert Review of Neurotherapeutics**, 14(9), 1057–1065. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.936389>

LOUIS, ELAN D. (2016). Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. **Parkinsonism and Related Disorders**, 22, S115–S118. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.034>

LOUIS, ELAN D. (2018). Essential tremor then and now: How views of the most common tremor diathesis have changed over time. **Parkinsonism and Related Disorders**, 46, S70–S74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.010>

LOUIS, ELAN D., FAUST, P. L., VONSATTEL, J. P. G., HONIG, L. S., RAJPUT, A., ROBINSON, C. A., ... HERNANDEZ, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 Cases compared with 21 controls. **Brain**, 130(12), 3297–3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awm266>

LOUIS, ELAN D., & FERREIRA, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. **Movement Disorders**, 25(5), 534–541. <https://doi.org/10.1002/mds.22838>

LOUIS, ELAN D., HONIG, L. S., VONSATTEL, J. P. G., MARAGANORE, D. M., BORDEN, S., & MOSKOWITZ, C. B. (2005). Essential Tremor Associated With Focal Nonnigral Lewy Bodies. **Archives of Neurology**, 62(6), 1004–1007. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.1004>

- LU, F.-M., & YUAN, Z. (2015). PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience: recent advances in the investigation of CNS diseases. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, 5(3), 433–447. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.16>
- MAREK, K., INNIS, R., VAN DYCK, C., FUSSELL, B., EARLY, M., EBERLY, S., ... SEIBYL, J. (2001). [123I] β -CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. **Neurology**, 57(11), 2089–2094. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.2089>
- MARSALA, S., PISTACCHI, M., GIOULIS, M., FERRACCI, F., & CAPUS, L. (2017). Clinical and imaging study of isolated and mixed rest and action tremor-essential tremor versus Parkinson's disease. **Annals of Indian Academy of Neurology**. 20(2), 138-141. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_497_16
- MARSHALL, V., & GROSSET, D. (2003). Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. **Movement Disorders**, 18(12), 1415–1423. <https://doi.org/10.1002/mds.10592>
- MARSHALL, V. L., PATTERSON, J., HADLEY, D. M., GROSSET, K. A., & GROSSET, D. G. (2006). Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. **Nuclear Medicine Communications**, 27(12), 933–937. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000243374.11260.5b>
- MARTINO, D., ESPAY, A. J., FASANO, A., MORGANTE, F., MARTINO, D., ESPAY, A. J., ... MORGANTE, F. (2016). Rhythmical Involuntary Movements (Tremor and Tremor-Like Conditions). In: **Disorders of Movement**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-48468-5_5
- MED, A. N., FALLAHI, B., ESMAEILI, A., BEIKI, D., & OVEISGHARAN, S. (2016). Evaluation of 99m Tc-TRODAT-1 SPECT in the diagnosis of Parkinson ' s disease versus other progressive movement disorders. **Annals of Nuclear Medicine**. 30, 156-162. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1042-y>
- MENÉNDEZ-GONZÁLEZ, M., TAVARES, F., ZEIDAN, N., SALAS-PACHECO, J. M., & ARIAS-CARRIÓN, O. (2014). Diagnoses behind patients with hard-to-classify tremor and normal DaT-SPECT: A clinical follow up study. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 6(APR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00056>
- MINEN, M. T., & LOUIS, E. D. (2008). Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: A study of the clinical correlates in 53 patients. **Movement Disorders**, 23(11), 1602–1605. <https://doi.org/10.1002/mds.22161>
- MIRPOUR, S., TURKBEY, E. B., MARASHDEH, W., EL KHOULI, R., & SUBRAMANIAM, R. M. (2018). Impact of DAT-SPECT on management of patients suspected of parkinsonism. **Clinical Nuclear Medicine**, 43(10), 710–714. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002240>

- MISKIN, C., & CARVALHO, K. S. (2018). Tremors: Essential Tremor and Beyond. **Seminars in Pediatric Neurology**, 25, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.02.002>
- MITTAL, B. R., SOOD, A., SHUKLA, J., VATSA, R., BHUSARI, P., SHREE, R., MODI, M. (2018). 99m Tc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging as a complementary biomarker in the diagnosis of parkinsonian syndromes. **Nuclear Medicine Communications**, 39(4), 312–318. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000802>
- MITTAL, S., BJØRNEVIK, K., IM, D. S., FLIERL, A., DONG, X., LOCASCIO, J., SCHERZER, C. R. (2017). β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. **Science**, 357(6354), 891–898. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3934>
- NAHAB, F. B., PECKHAM, E., & HALLETT, M. (2007). Essential tremor, deceptively simple. **Practical Neurology**, 7(4), 222–233. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124693>
- OU, R., WEI, Q., HOU, Y., ZHANG, L., LIU, K., LIN, J., ... SHANG, H. (2020). Association between positive history of essential tremor and disease progression in patients with Parkinson's disease. **Scientific Reports**, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78794-1>
- PAGANO, G., NICCOLINI, F., & POLITIS, M. (2016). Imaging in Parkinson ' s disease. **Royal College of Physicians - Clinical Medicine**, 16(4), 371–375.
- PAGANO, G., FERRARA, N., BROOKS, D. J., & PAVESE, N. (2016). Age at onset and Parkinson disease phenotype. **Neurology**, 86(15), 1400–1407. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002461>
- PALERMO, G., & CERAVOLO, R. (2019). Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. **Cells**, 8(8), 872. <https://doi.org/10.3390/cells8080872>
- PAPARELLA, G., FASANO, A., HALLETT, M., BERARDELLI, A., BOLOGNA, M. (2021). Emerging concepts on bradykinesia in non-parkinsonian conditions, **Eur. J. Neurol.** 28, 2403–2422. <https://doi.org/10.1111/ene.14851>.
- PARIS-ROBIDAS, S., BROCHU, E., SINTES, M., EMOND, V., BOUSQUET, M., VANDAL, M., ... CALON, F. (2012). Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. **Brain**, 135(1), 105–116. <https://doi.org/10.1093/brain/awr301>
- PARKINSON, J. (1938). An essay on the Shaking Palsy. In: Sherwood, Neely, Jones. London, 1817. **Ed. fac simile in Med Class.** 964-997.
- PELLECCHIA, M. T., VARRONE, A., ANNESI, G., AMBONI, M., CICARELLI, G., SANSONE, V., ... BARONE, P. (2007). Parkinsonism and essential tremor in a family with pseudo-dominant inheritance of PARK2: An FP-CIT SPECT study. **Movement Disorders**, 22(4), 559–563. <https://doi.org/10.1002/mds.21262>

POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., MAREK, K., & LITVAN, I. (2015). **CME MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson ' s Disease** Centrality of Motor Syndrome — Parkinsonism and PD Criteria Benchmark — The Expert Examination, 30(12). <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

RAETHJEN, J., & DEUSCHL, G. (2012). The oscillating central network of Essential tremor. **Clinical Neurophysiology**, 123(1), 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.024>

RAJALINGAM, R., BREEN, D. P., LANG, A. E., & FASANO, A. (2018). Essential tremor plus is more common than essential tremor: Insights from the reclassification of a cohort of patients with lower limb tremor. **Parkinsonism and Related Disorders**, 56, 109–110. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.029>

RAJPUT, A. H., ADLER, C. H., SHILL, H. A., & RAJPUT, A. (2012). Essential tremor is not a neurodegenerative disease. **Neurodegenerative Dis Manag.**, 2, 259–268.

RAJPUT, A. H., RAJPUT, E. F., BOCKING, S. M., AUER, R. N., & RAJPUT, A. (2019). Parkinsonism in essential tremor cases: A clinicopathological study. **Movement Disorders**, 34(7), 1031–1040. <https://doi.org/10.1002/mds.27729>

RAJPUT, A., ROBINSON, C. A., & RAJPUT, A. H. (2004). Essential tremor course and disability. **Neurology**, 62(6), 932 LP – 936. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000115145.18830.1a>

ROBAKIS, D., & LOUIS, E. D. (2016). Head tremor in essential tremor: “Yes-yes”, “no-no”, or “round and round”? **Parkinsonism and Related Disorders**, 22, 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.002>

RYU, D. W., LEE, S. H., OH, Y. S., AN, J. Y., PARK, J. W., SONG, I. U., KIM, J. S. (2017). Clinical characteristics of Parkinson's disease developed from essential tremor. **Journal of Parkinson's Disease**, 7(2). 369-376. <https://doi.org/10.3233/JPD-160992>

SHAHED, J., & JANKOVIC, J. (2007). Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, 13(2), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.033>

SHARIFI, S., NEDERVEEN, A. J., BOOIJ, J., & VAN ROOTSELAAR, A. F. (2014). Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. **NeuroImage: Clinical**, 5(14), 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.003>

SHILL, H. A., ADLER, C. H., HENTZ, J. ., & BEACH, T. . (2008). Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. **Neurology**, 70 (16 part. 2), 1452–1455. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310425.76205.02>

SHIN, H., LEE, D. K., LEE, J. M., HUH, Y. E., YOUN, J., LOUIS, E. D., & CHO, J. W. (2016).

Atrophy of the Cerebellar Vermis in Essential Tremor: Segmental Volumetric MRI Analysis. **Cerebellum**, 15(2), 174–181. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0682-8>

SIXEL-DÖRING, F., LIEPE, K., MOLLENHAUER, B., TRAUTMANN, E., & TRENKWALDER, C. (2011). The role of 123I-FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: A critical assessment of 125 cases. **Journal of Neurology**, 258(12), 2147–2154. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6076-z>

SONG, I. U., PARK, J. W., CHUNG, S. W., & CHUNG, Y. A. (2014). Brain SPECT can differentiate between essential tremor and early-stage tremor-dominant Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, 21(9), 1533–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.035>

SOOD A, SHUKLA J, SHREE R, VATSA R, MODI M, MITTAL BR. (2021). Comparative Performance of 99mTc-TRODAT-1 SPECT/CT and 18F-FDOPA PET/CT Imaging in Patients With Parkinson's Disease, Parkinson-Plus Syndrome, and Essential Tremor. **Clinical Nuclear Med.** 46(2):95-102. doi:10.1097/RLU.00000000000003409. PMID: 33234920.

STACY, M., & JANKOVIC, J. (1992). Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. **Neurologic Clinics**. 10(2), 341-359. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(18\)30214-7](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(18)30214-7)

STAFFEN, W., MAIR, A., UNTERRAINER, J., TRINKA, E., & LADURNER, G. (2000). Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] β-CIT SPECT. **Journal of Neural Transmission**, 107(5), 543–552. <https://doi.org/10.1007/s007020070077>

TARAKAD, A., & JANKOVIC, J. (2018). Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, 8, 589. <https://doi.org/10.7916/D8MD0GVR>

TATSCH, K., & POEPPERL, G. (2013). Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: An update. **Journal of Nuclear Medicine**, 54(8), 1331–1338. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105379>

THENGANATT, M. A., & JANKOVIC, J. (2014). Parkinson disease subtypes. **JAMA Neurology**, 71(4), 499–504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>

THENGANATT, M. A., & LOUIS, E. D. (2012). Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease : bedside tests and laboratory evaluations, **Expert Rev. Neurother.** 12(6), 687 – 696

THOBOIS, S., PRANGE, S., SCHEIBER, C., & BROUSSOLLE, E. (2019). What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. **Parkinsonism and Related Disorders**, 59, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.08.016>

TIO, M., & TAN, E. K. (2016). Genetics of essential tremor. **Parkinsonism and Related Disorders**, 22, S176–S178. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.022>

TOLOSA, E., VANDER BORGHT, T., & MORENO, E. (2007). Accuracy of DaTSCAN (123I-loflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-Year follow-up of an open-label study. **Movement Disorders**, 22(16), 2346–2351. <https://doi.org/10.1002/mds.21710>

UHL, G. R. (2003). Dopamine transporter: Basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. **Movement Disorders**, 18(SUPPL. 7). <https://doi.org/10.1002/mds.10578>

UTIUMI, M. A. T., FELÍCIO, A. C., BORGES, C. R., BRAATZ, V. L., REZENDE, S. A. S., MUNHOZ, R. P., ... TEIVE, H. A. G. (2012). Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 70(9), 667–673. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000900004>

WALN, O., WU, Y., PERLMAN, R., WENDT, J., VAN, A. K., & JANKOVIC, J. (2015). Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. **Journal of Neural Transmission**, 122(11), 1515–1521. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1419-z>

WANG, J., JIANG, Y. P., LIU, X. D., CHEN, Z. P., YANG, L. Q., LIU, C. J., ... SU, H. L. (2005). 99mTc-TRODAT-1 SPECT study in early Parkinson's disease and essential tremor. **Acta Neurologica Scandinavica**, 112(6), 380–385. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00517.x>

WARWICK, J. M. (2004). Imaging of brain function using SPECT. **Metabolic Brain Disease**, 19(1–2), 113–123. <https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000027422.48744.a3>

WINOGRODZKA, A., BERGMANS, P., BOOIJ, J., VAN ROYEN, E. A., JANSSEN, A. G., & WOLTERS, E. C. (2001). [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)**, 108(8–9), 1011–1019. <https://doi.org/10.1007/s007020170019>

ZIMMERMANN, R., DEUSCHL, G., HORNIG, A., SCHULTE-MONTING, J., FUCHS, G., LUCKING, C. (1994). **Tremors in Parkinson's disease: Symptom analysis and rating**, Clin. Neuropharmacol. 17, p.303–314. <https://doi.org/10.1097/00002826-199408000-00001>.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO PROJETO “ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR
ESSENCIAL: QUAL O PAPEL DO SPECT/TRODAT”**

Pesquisador Principal: Dr. Gabriel Sampaio Froehner

Nós, Professor Helio Afonso G. Teive, Professor Carlos Henrique Camargo, Gabriel Sampaio Froehner e Giorgio Fabiani, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando Sr(a) _____, portador de Tremor Essencial, a participar de um estudo intitulado “Tremor Essencial e Parkinsonismo: qual o papel do 99mTc-Trodat na diferenciação entre essas patologias?”, um trabalho que visa estudar o resultado do exame de imagem Trodat como possível preditor do desenvolvimento de Parkinsonismo em pacientes com Tremor Essencial. Esse estudo pode auxiliar no futuro a equipe médica a estabelecer um diagnóstico mais preciso e mais rápido destas duas doenças bem como otimizar o tratamento e possivelmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo desta pesquisa é estudar os resultados do exame de SPECT cerebral TRODAT em

pacientes com diagnóstico de tremor essencial e estabelecer se o resultado deste exame pode ser considerado fator de risco para desenvolvimento de Parkinsonismo.

Caso Sr (a) participe da pesquisa, será necessário que compareça para uma consulta médica de reavaliação, feita através de coleta de questionários e realização de testes clínicos (entrevista médica e exame físico). Não será realizado nenhum exame além do exame físico neurológico, ou seja, não haverá exposição a radiação, nem será feito coleta de sangue.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Para tanto Sr(a) deverá comparecer no Consultório Particular do Dr. Giorgio Fabiani (Rua Conselheiro Araújo numero 434) para uma reavaliação médica neurológica o que levará aproximadamente de 30 a 45 minutos.

Alguns dados relativos ao resultado de exames de imagem realizados anteriormente serão acessados.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: estabelecer a utilidade do exame TRODAT como preditor no risco no desenvolvimento de Parkinsonismo em pacientes com tremor essencial, embora nem sempre (o Senhor, a Senhora) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo.

Os pesquisadores Professor Helio Afonso G. Teive, Professor Carlos Henrique Camargo, Gabriel Sampaio Froehner e Giorgio Fabiani , responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que (o Senhor, a Senhora) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo seja por e-mail ou telefone em horário comercial (2ª a 6ª feiras das 08h as 18h no e-mail: gsf.med@gmail.com .

Se (o Senhor, a Senhora) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/SHAC-Hospital Angelina Caron pelo Telefone (41) 3679-8604 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal_____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE_____

A sua participação neste estudo é voluntária e se (o Senhor, a Senhora) não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas Prof. Helio Afonso Ghizoni Teive, Prof. Carlos Henrique Camargo, Giorgio Fabiani. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade**.

O material obtido (questionários, escalas) será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído ou descartado por picotamento ao término do estudo, dentro de 3 anos.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade, cabendo apenas comparecer ao consultório médico para a avaliação médica e (o Senhor, a Senhora) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal_____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE_____

Eu, _____, li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

____Gabriel Sampaio Froehner____
Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, __/__/____

APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE PARKINSONISMO EM PACIENTES COM TREMOR ESSENCIAL

Formulário: “ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR ESSENCIAL: QUAL O PAPEL DO SPECT/TRODAT”

Nome			Registro-
Data	Data de Nascimento	Sexo	Raça
Profissão	Endereço		
Dominância:			Telefone
Idade		Idade de início dos sintomas:	

DIAGNOSTICO PREVIO:

☐ Tremor Essencial Definido ☐ Tremor Essencial Plus ☐ TE + DP

1. Sintomas relatados:

☐ Tremor postural ☐ Tremor de ação ☐ Tremor em Repouso
☐ Tremor ortostático ☐ Tremor distônico
☐ Bradicinesia

Partes do corpo afetadas _____

OUTROS SINTOMAS NÃO MOTORES:

() MICROGRAFIA; () DIST. SONO REM

() CONSTIPAÇÃO; () ALUCINAÇÕES

2. Comorbidades/Patologias _____

3. Uso de medicamentos atual? _____

4. Medicamentos anteriores:

☐ - levodopa ☐ - biperideno ☐ - benzodiazepínico ☐ - Amantadina ☐ - Selegilina
☐ - Antidepressivos ☐ - agonista dopaminérgico ☐ -outro _____

5. MELHORA COM LEVODOPA: ☐ IMPORTANTE ☐ RELATIVA ☐ NÃO

6. ANTECEDENTES:

Tabagismo ☐ - sim ☐ - não _____

Agrotóxicos ☐ - sim ☐ - não _____

Drogas bloqueadoras dopaminérgicas ☐ - sim ☐ - não _____

Flunarizina/Cinarizina ☐ - sim ☐ - não _____

TCE ☐ - sim ☐ - não _____

AVC ☐ - sim ☐ - não _____

Familiares com DP ☐ - sim ☐ - não _____

Familiares com TE ☐ - sim ☐ - não _____

Infecção do SNC ☐ - sim ☐ - não _____

Presença de Red Flags de Parkinsonismo?

☐ -Sim ☐ -Nao

7. Escala de tremor (queixa de tremor sintomático em qualquer parte do corpo)

MSD	MSE	MID	MIE
☐ 0	☐ 0	☐ 0	☐ 0
☐ 1	☐ 1	☐ 1	☐ 1
☐ 2	☐ 2	☐ 2	☐ 2
☐ 3	☐ 3	☐ 3	☐ 3
☐ 4	☐ 4	☐ 4	☐ 4

☐ 0	Ausente (nenhum tremor ou alteração da escrita)
☐ 1	Leve e infrequentemente presente (mínimo tremor, escrita e desenho da espiral com alterações mínimas)
☐ 2	Moderado (escrita e desenho da espiral com alteração moderada)
☐ 3	Severo (escrita e desenho alterados severamente; interfere com muitas atividades como líquidos beber)
☐ 4	Tremor marcado (interfere com a maioria de atividades)

8. Espiral de Arquimedes (folha A4 anexa).

9. Escrita

ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON – UPDRS – PARTE III

0 – Normal 1 – Perda discreta da expressão, do volume ou dicção 2 – comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível 3 – Comprometimento grave, difícil de ser entendido 4 – Incompreensível	expressão facial 0 – normal 1 – Hipomímia mínima 2 – Diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial 3 – Hipomímia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo 4 – Fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios quase sempre afastados.
Rigidez (MSD, MSE, MID, MIE) 0 – ausente 1 – Pequeno ou detectável somente quando manobras de ativação. 2 – Amplitude do movimento é total sem esforço. 3 – Amplitude total conseguida com esforço 4 – Grave, não consegue total amplitude do movimento.	Rígidez dos dedos mãos (pinça) (MSD, MSE) 0 – Normal 1 – Leve lentidão e/ou redução na amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo
3.5 Abrir e fechar as mãos (MSD, MSE) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo	Rígidez pronosupinação das mãos (MSD, MSE) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento 3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo
3.7 Bater dos dedos dos pés (calcanhar no chão) (MID, MIE) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento	3.8 Agilidade da perna (calcanhar levantado) (MID, MIE) 0 – Normal 1 – Lentidão leve e/ou redução em amplitude 2 – Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento

3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo	3 – Comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando 4 – Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo
3.9 Levantar de uma cadeira 0 – Normal 1 – Lento: ou pode precisar de mais de uma tentativa 2 – Levanta-se apoiando os braços na cadeira 3 – Tende a cair para trás, e pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue se levantar 4 – Incapaz de levantar-se sem ajuda	3.10 Marcha 0 – Normal 1 – Mínima alteração 2 – alteração substancial, Independente 3 – Precisa de órtese (bengala, muleta, andador) 4 – Precisa de outra pessoa
3.11 Bloqueio na Marcha (freezing) 0: Normal 1: Discreto: Bloqueio no início, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção. 2: Ligeiro: mais de uma interrupção. Normal na linha reta. 3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta. 4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.	3.12 Estabilidade postural (pull teste) 0 – normal 1 – 3 a 5 passos, mas se recupera sem ajuda 2 – mais de 5 passos, mas se recupera sozinho. 3 – cairia se não fosse com ajuda. 4 – Incapaz de ficar ereto sem ajuda.
3.13 Postura 0 – Normal em posição ereta 1 – Não bem ereto, levemente curvado para frente; pode ser normal para pessoas mais velhas 2 – Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados 3 – Acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados 4 – Bem fletido com anormalidade acentuada da postura	3.14 Bradicinesia e hipocinesia corporal 0 – Nenhum 1 – Lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas: Possível redução na amplitude 2 – Movimento definitivamente anormal 3 – Lentidão moderada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude 4 – Lentidão acentuada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude
3.15 Tremor postural das mãos (braços estendidos, 10s) (MSD, MSE). 0 – Ausente 1 – Leve, menor que 1cm amplitude. 2- Moderado em amplitude, de 1 a 3cm 3 – Moderado, de 3 a 10cm. 4. – Grande amplitude, 10cm ou mais.	3.16 Tremor de ação das mãos (Index-Nariz) (MSD, MSE). 0 – Ausente 1 – Leve, menor que 1cm amplitude. 2- Moderado em amplitude, de 1 a 3cm 3 – Moderado, de 3 a 10cm. 4. – Grande amplitude, 10cm ou mais.
3.17 Amplitude do Tremor de repouso (MSD, MSE, Mento) (MSD, MSE). 0 – Ausente 1 – Leve, menor que 1cm amplitude. 2- Moderado em amplitude, de 1 a 3cm 3 – Moderado, de 3 a 10cm. 4. – Grande amplitude, 10cm ou mais. (Mento) 0 – Ausente 1 – Leve, menor que 1cm amplitude. 2- Moderado em amplitude, de 1 a 2cm 3 – Moderado, de 2 a 3cm. 4. – Grande amplitude, 3 cm ou mais.	3. 18 Persistência do Tremor de Repouso (pontuação unica global) 0 – Ausente 1 – presente em < 25% tempo. 2- presente em 26-50% tempo 3 – presente, em 51-74% tempo. 4. –presente, > 75% tempo

EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio : realizada em _____

() ACD; () DPV; () AVCS LACUNARES;

() CALCIFICAÇÕES; () NORMAL

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica : realizada em _____

☐ NORMAL

☐ FAZEKAS 1; ☐ FAZEKAS 2; ☐ FAZEKAS 3

☐ ATROFIA CEREBRAL

☐ OUTROS

SEPCT-TRODAT: realizado em _____

☐ NORMAL ☐ ALTERADO

- PREENCHE CRITÉRIOS PARA PARKINSON/PARKINSONISMO?

☐ SIM; ☐ NÃO

1.1 ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR MODIFICADA

Estágio 0	☐	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	☐	Doença Unilateral
Estágio 1,5	☐	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	☐	Doença bilateral, sem comprometer o equilíbrio
Estágio 2,5	☐	Doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas
Estágio 3	☐	Doença bilateral de leve a moderada; alguma instabilidade postural, fisicamente independente
Estágio 4	☐	Incapacidade grave; ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda
Estágio 5	☐	Preso a cadeira de rodas ou ao leito. Necessita de ajuda

- DIAGNÓSTICO FINAL:

☐ DP; ☐ PID ; ☐ TE ☐ TE+DP

ANEXO 1 – PARTE III DA ESCALA MDS-UPDRS

Parte III: Avaliação Motora

Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:

Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.

Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.

OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.

O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxa-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.

Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).

Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.

No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.

3a O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim

3b Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.

OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.

3c O paciente usa Levodopa ? Não Sim

3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____

3.1 FALA <u>Instruções para o avaliador:</u> Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palilalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas). 0: Normal: Sem problemas de fala. 1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis. 2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender. 3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender. 4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.	Pontuação
3.2 EXPRESSÃO FACIAL <u>Instruções para o avaliador:</u> Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios. 0: Normal: Expressão facial normal. 1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos. 2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios. 3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso. 4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.	

3.3 RIGIDEZ <u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez. 0: Normal: Sem rigidez. 1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação. 2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada. 3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço. 4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.	Pontuação Pescoço MSD MSE MID MIE
3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA) <u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições. 2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições 3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento. 4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	D E

3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS		Pontuação
<u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.		
0: Normal:	Sem problemas.	☐
1: Discreto:	Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.	D
2: Ligeiro:	Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.	☐
3: Moderado:	Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.	E
4: Grave:	Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	
3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.		
0: Normal:	Sem problemas.	☐
1: Discreto:	Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.	D
2: Ligeiro:	Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.	☐
3: Moderado:	Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.	E
4: Grave:	Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.	

3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA <u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13. 0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações. 1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira. 2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade. 3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda. 4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.	Pontuação
3.10 MARCHA <u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13. 0: Normal: Sem problemas. 1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração. 2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial. 3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa. 4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.	

3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING) <u>Instruções para o avaliador:</u> Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (<i>freezing</i>). Procure hesitações no início e titubeação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação. 0: Normal: Sem bloqueio na marcha (<i>freezing</i>). 1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta. 2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta. 3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta. 4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.		Pontuação
3.12 ESTABILIDADE POSTURAL <u>Instruções para o avaliador:</u> Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repeti-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13. 0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos. 1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda. 2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda. 3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador. 4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.		

3.13 POSTURA		Pontuação
<u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.		
0: Normal:	Sem problemas.	
1: Discreto:	O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.	
2: Ligeiro:	Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.	
3: Moderado:	Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.	
4: Grave:	Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.	
3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL) <u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.		
0: Normal:	Sem problemas.	
1: Discreto:	Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.	
2: Ligeiro:	Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.	
3: Moderado:	Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.	
4: Grave:	Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.	

3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos. 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude. 2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude. 3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude. 4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.	Pontuação D E
3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS <u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada. 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude. 2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude. 3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude. 4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.	D E

3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO		Pontuação
<u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor. Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.		☐ MSD
Extremidades 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto.: < 1 cm de amplitude máxima. 2: Ligeiro: ≥ 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima. 3: Moderado: ≥ 3 cm mas < 10 cm de amplitude máxima. 4: Grave: ≥ 10 cm de amplitude máxima.		☐ MSE
Lábio/ Mandíbula 0: Normal: Sem tremor. 1: Discreto: < 1 cm de amplitude máxima. 2: Ligeiro: ≥ 1 cm mas < 2 cm de amplitude máxima. 3: Moderado: ≥ 2 cm mas < 3 cm de amplitude máxima. 4: Grave: ≥ 3 cm de amplitude máxima.		☐ MID
		☐ MIE
		☐ Lábio/ Mandíbula

ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA



HOSPITAL E MATERNIDADE
ANGELINA CARON/PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES COM TREMOR ESSENCIAL: QUAL O PAPEL DO SPECT/TRODAT

Pesquisador: Carlos Henrique Ferreira Camargo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09454119.2.0000.5226

Instituição Proponente: Hospital e Maternidade Angelina Caron / PR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.215.618

Apresentação do Projeto:

Emenda

Objetivo da Pesquisa:

Solicitar aprovação para Ementa ao projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não aplicável

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda refere-se à autorização para GABRIEL SAMPAIO FROEHNER pesquisador anexar documentos na plataforma brasil e fazer submissões ao CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A solicitação é pertinente haja visto que o Dr. GABRIEL SAMPAIO FROEHNER é o pesquisador do referido projeto, enquanto que Carlos Henrique Ferreira Camargo é o seu orientador no curso de mestrado.

Recomendações:

Não aplicável

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto o CEP-HAC manifesta-se pela aprovação da solicitação, nos termos em que está

Endereço: Rod. do Caqui nº 1150 km 01- Caixa Postal 046

Bairro: Jardim Araçatuba

CEP: 83.430-000

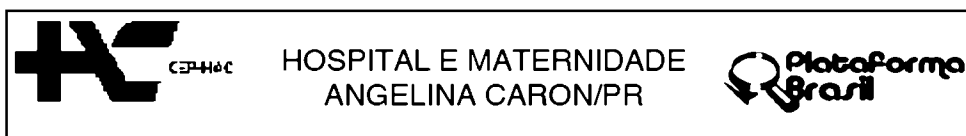
UF: PR

Município: CAMPINA GRANDE DO SUL

Telefone: (41)3679-8100

Fax: (41)3679-8100

E-mail: cepnac@hospitalcaron.com.br



Continuação do Parecer: 3.215.618

proposta.

Considerações Finais a critério do CEP:

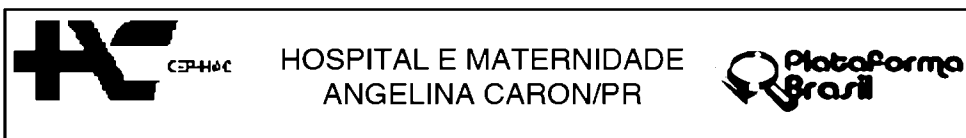
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1319826_E1.pdf	22/03/2019 11:35:25		Aceito
Outros	Termo_de_autorizacao.doc	13/03/2019 21:03:12	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Carta_do_Orientador.doc	13/03/2019 21:02:35	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Carta_de_submissao.doc	13/03/2019 21:02:09	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Curriculo_Helio.pdf	13/03/2019 21:01:14	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Curriculo_Gabriel.pdf	13/03/2019 21:00:57	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Curriculo_Carlos_Henrique.pdf	13/03/2019 21:00:40	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Termo_de_Autorizacao_previa.pdf	13/03/2019 21:00:16	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/03/2019 20:59:13	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.docx	13/03/2019 20:58:55	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	13/03/2019 20:58:33	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaoiniciaposaprovação.jpg	13/03/2019 20:58:04	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodoorientador.jpg	13/03/2019 20:57:45	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Outros	Carata_de_submissao.jpg	13/03/2019 20:56:52	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	13/03/2019 20:49:51	Carlos Henrique Ferreira Camargo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rod. do Caqui nº 1150 km 01- Caixa Postal 046
 Bairro: Jardim Araçatuba CEP: 83.430-000
 UF: PR Município: CAMPINA GRANDE DO SUL
 Telefone: (41)3679-8100 Fax: (41)3679-8100 E-mail: cepnac@hospitalcaron.com.br



Continuação do Parecer: 3.215.618

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE DO SUL, 22 de Março de 2019

Assinado por:

**Fátima dos Santos de Bittencourt
(Coordenador(a))**

Endereço: Rod. do Caqui nº 1150 km 01- Caixa Postal 046
Bairro: Jardim Araçatuba CEP: 83.430-000
UF: PR Município: CAMPINA GRANDE DO SUL
Telefone: (41)3679-8100 Fax: (41)3679-8100 E-mail: cepnac@hospitalcaron.com.br

ANEXO 3 – APRESENTAÇÃO NO CONGRESSO MUNDIAL DE TRANSTORNOS DE MOVIMENTO 2021

noreply@omnipress.com
to me ▾

Mon, 12 Jul, 12:14 (3 days ago) ☆ ↩ ⋮

Dear Dr. Froehner,

On behalf of the MDS Congress Scientific Program Committee (CSPC), we are pleased to inform you that your abstract, **EVOLUTION OF PARKINSON'S DISEASE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR: CLINICAL AND NEUROIMAGING ASPECTS**, has been accepted for publication and presentation in the MDS Virtual Congress 2021.

Acceptance of your abstract includes publication in the *Movement Disorders* online supplement and MDS Congress platform, e-poster presentation, and video/oral presentation on the MDS Virtual Congress 2021 platform.

Abstract Title: **EVOLUTION OF PARKINSON'S DISEASE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR: CLINICAL AND NEUROIMAGING ASPECTS**
Abstract Number: **827**
Abstract Category: **Parkinson's Disease: Neuroimaging**



Evolution of Parkinson's disease in patients with Essential Tremor: Clinical and Neuroimaging Aspects

G. S. Froehner¹, C. H. Camargo¹, G. Fabiani^{1,2,3}, A. T. Meira⁴, R. M. Filho⁵, H. A. G. Teive^{1,2},



¹Neurological Diseases Group, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraná HC- UFPR, Curitiba/PR, Brazil

²Movement Disorders Unit, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraná HC- UFPR

³Neurology Service, Angelina Caron Hospital, Campina Grande do Sul, PR, Brazil

⁴Neurology Service, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil

⁵Center for Imaging Diagnosis, Nuclear Medicine Unit, Curitiba, PR, Brazil

BACKGROUND

Essential Tremor (ET) is the most common movement disorder in the general population and its diagnosis is based solely on clinical criteria: action tremor and Froment's sign. Its main differential diagnosis is Idiopathic Parkinson's disease (PD). Despite being different diseases, the prevalence of PD in patients who initially had ET may reach 19%, also known as ET-PD. The SPECT using the TRODAT-99mTc radiotracer, which has a high affinity for the dopamine transporter, can help to differentiate these two diseases, since in PD the exam is usually altered and in ET is normal.

OBJECTIVE

Analyze the result of the SPECT-TRODAT image exam in patients with ET and to evaluate the predictive value of a possible evolution to the patient to PD.

METHODS

36 patients with ET were assessed with neurological exam, Archimede's spiral and MDS-UPDRS III scale in two visits with at least three years interval. SPECT exams were performed in all subjects after the first visit.

RESULTS

Overall, 30 patients continued to be classified as ET. However, 6 patients developed parkinsonism associated with the ET features (ET-PD). ET-PD subjects were older than ET (76.85±8.75 vs. 58.71±17.91 years, $p = 0.021$), and had also an older age of tremor onset (55.66±14.37 vs. 38.1±18.23 years, $p = 0.033$). Presence of family history of tremor and Archimede's spiral were not statistically significant. ET-PD group scored higher in MDS-UPDRS III (20.83±7.65 vs. 8.96±5.34, $p < 0.001$), especially in regards with bradykinesia (11 vs. 2 points, $p=0.0004$), and none of them developed rest tremor. The SPECT was altered in 83.3% of ET-PD patients versus 33% of ET ($p = 0.034$) and 50% of ET-PD had the exam unilaterally altered corresponding to the most affected body side, in comparison with just 6% of ET group ($p = 0.024$).

Table 1: clinical and epidemiological indicators

Variables	All patients (n=36)	Patients who progressed to PD (n=6)	Patients who progressed to PD (n=6)	p value
Age	61.83±14.37	76.85±8.75	61.83±14.37	0.021**
Age at onset of tremor (years)	38.1±18.23	55.66±14.37	38.1±18.23	0.033**
ET duration (years)	22.72±14.37	22.72±14.37	22.72±14.37	0.999**
Time between first assessment evaluation	4.08±1.91	4.08±1.91	4.08±1.91	0.999**
Family history of tremor	20 (55.5%)	20 (55.5%)	20 (55.5%)	0.999**
Archimede's spiral (normal)	20 (55.5%)	20 (55.5%)	20 (55.5%)	0.999**
Rest tremor	2 (5.5%)	2 (5.5%)	2 (5.5%)	0.999**
Bradykinesia	11 (30.5%)	11 (30.5%)	11 (30.5%)	0.0004**
Freezing	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0.999**
Fluctuating tremor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.999**
UPDRS III score from first to last evaluation	8.96±5.34	20.83±7.65	8.96±5.34	0.001**
UPDRS III score rest	2 (5.5%)	2 (5.5%)	2 (5.5%)	0.999**
Bradykinesia	11 (30.5%)	11 (30.5%)	11 (30.5%)	0.0004**
Freezing	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0.999**
Fluctuating tremor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.999**
UPDRS III score from first to last evaluation	8.96±5.34	20.83±7.65	8.96±5.34	0.001**

UPDRS III score from first to last evaluation. **Fisher's exact test. ***Chi-square test.

Table 2: results of SPECT-TRODAT

Variables	All patients (n=36)	Patients with ET (n=30)	Patients who progressed to PD (n=6)	p value
* Age at onset of tremor (years)	38.1±18.23	38.1±18.23	38.1±18.23	0.999**
UPDRS III score from first to last evaluation	8.96±5.34	8.96±5.34	8.96±5.34	0.001**
Bradykinesia	11 (30.5%)	11 (30.5%)	11 (30.5%)	0.0004**
Freezing	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0.999**
Fluctuating tremor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.999**
UPDRS III score from first to last evaluation	8.96±5.34	8.96±5.34	8.96±5.34	0.001**
UPDRS III score rest	2 (5.5%)	2 (5.5%)	2 (5.5%)	0.999**
Bradykinesia	11 (30.5%)	11 (30.5%)	11 (30.5%)	0.0004**
Freezing	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0.999**
Fluctuating tremor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.999**

*Age at onset of tremor. **Fisher's exact test.

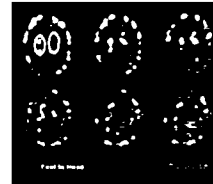


Figure 1: TRODAT of a patient with ET-PD showing hypodense in the left putamen

CONCLUSION

Advanced age at onset of tremor, presence of bradykinesia and asymmetrical alteration in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET. Changes in neuroimaging suggest that SPECT-TRODAT can be used to predict progress to PD in selected patients.

REFERENCES

1. Gerassimou, G. et al., (2012). SPECT study with I-123-Ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(4), 337-344.
2. Lee, M. S. et al., (1999). 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology*, 52(7), 1422-1422.
3. Louis, E. D. (2014). Essential tremor: From bedside to bench and back to bedside. *Current Opinion in Neurology*, 27(4), 461-467.
4. Pagano, G., Ferrara, N., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2016). Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*, 86(15), 1400-1407.
5. Algarni, M., & Fasano, A. (2018). The overlap between Essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, S101-S104.
6. Geraghty, J. J., Jankovic, J., Zetusk, W. J., & D. P. (1985). Association Between Essential Tremor and Parkinson's Disease, 329-333.

ANEXO 4 – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO

↩ Responder ↶ Responder a todos ➜ Encaminhar ...

 Imprimir ✂

☆ Submission Confirmation

em em@editorialmanager.com

Para: Você

21/07/2021 | 21:10

[Ver menos detalhes](#) ^

Title: Progression to Parkinson's disease in patients with essential tremor: clinical and neuroimaging aspects
Parkinsonism and Related Disorders
Full Length Article

Dear Dr. Camargo,

Please do not respond to this email by using the reply button.

Your submission entitled "Progression to Parkinson's disease in patients with essential tremor: clinical and neuroimaging aspects" has been received by Parkinsonism and Related Disorders

You may check on the progress of your paper by logging on to the Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/parkreldis/>.

Your username is: chcamargo@uol.com.br

If you need to retrieve password details please go to: <https://www.editorialmanager.com/parkreldis/l.asp?i=401938&l=H3W0KFRW>

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Manager
Parkinsonism and Related Disorders

#AU_PARKRELDIS#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/parkreldis/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Parkinsonism and Related Disorders

Progression to Parkinson's disease in patients with a tremor: clinical and neuroimaging aspects

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	Essential tremor; Parkinson's disease; SPECT; 
Corresponding Author:	Carlos Henrique Ferreira Camargo,  Ph.D. Federal University of Parana Curitiba, BRAZIL
First Author:	Gabriel Sampaio Froehner, MD
Order of Authors:	Gabriel Sampaio Froehner, MD
	Carlos Henrique Ferreira Camargo, M.D., M.Sc., 
	Giorgio B Fabiani, MD
	Alex Tiburtino Meira, MD, PhD
	Raul Martins Filho, MD
	Hélio Afonso Ghizoni Teive, MD, PhD
Abstract:	Background: Patients with essential tremor (ET) have 5 times greater risk of developing Parkinson's disease (PD) throughout their lives, also known as ET-PD. Single photon emission computed tomography with radiotracer imaging of dopamine transporters (TRODAT-SPECT) can help differentiate these two diseases. Objective: Relate the results of TRODAT-SPECT imaging in patients with ET with potential progress to ET-PD. Methods: Thirty-six patients with ET were evaluated by neurological examination, the Archimedes spiral, and the MDS-UPDRS III scale on two occasions, after a mean interval of three years. SPECT was performed in all patients after the first visit. Results: Overall, six patients (16.6%) progressed clinically to ET-PD. Patients with ET-PD were older and age of tremor onset was later. The ET-PD group scored higher on the MDS-UPDRS III scale, especially for the presence of bradykinesia. SPECT imaging was altered in 83.3% of the ET-PD patients compared to 33% of the ET patients ($p=0.034$). Changes on the SPECT with asymmetrical hypouptake suggested progress to ET-PD ($p=0.025$). Conclusions: Advanced age at onset of tremor, presence of bradykinesia and asymmetrical alteration in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET. Changes in neuroimaging suggest that SPECT-TRODAT can be used to predict progress to PD in selected patients.

1.2 AUTHOR DECLARATION

Parkinsonism & Related Disorders is committed to proper scientific conduct and the protection of animal and human research subjects. Submission of this manuscript implies compliance with the following ethical requirements. Please affirm that you are representing all of the authors in stating compliance with these policies by checking the box at the end of this section.

1. Studies with human subjects must have been conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All persons must have provided informed consent prior to being included in the study.
2. Studies with animal subjects must have been conducted in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Subjects as adopted by the US National Institutes of Health and/or according to the requirements of all applicable local, national and international standards.
3. Protocols with animal or human subjects must have been approved by the relevant local committee(s) charged with ensuring subject protection. Studies that entail pain or distress will be assessed in terms of the balance between the distress inflicted and the likelihood of benefit.
4. The authors declare that the manuscript is original, that it is not being considered for publication elsewhere, and that it will not be submitted elsewhere while still under consideration for Parkinsonism & Related Disorders or after it has been accepted by Parkinsonism & Related Disorders.
5. All authors have seen and approved the manuscript in the form submitted to the journal. The authors declare that they have conformed to the highest standards of ethical conduct in the submission of accurate data and that they acknowledge the work of others when applicable.
6. All sources of financial support for the work have been declared in the Acknowledgements section of the manuscript. Any additional conflicts of interest must also be declared. Please include declarations of any consultancy or research funding received from relevant companies from three years prior to performance of the research until the time of manuscript submission. If the research is supported by internal funds, that should be stated as well.

To indicate compliance with the preceding declaration and that you have obtained agreement from all of the authors of this paper to declare their compliance as well, please place an x here: **X**

In cases of uncertainty please contact an editor for advice.

Curitiba, Brazil,

Wednesday, July 21, 2021

Dr V. Bonifati and Dr H. Fernandez, Editors-in-Chief
Parkinsonism & Related Disorders Editorial Board

Dear Dr Bonifati and Dr Fernandez:

Please find enclosed a manuscript entitled: "**Progression to Parkinson's disease in patients with essential tremor: clinical and neuroimaging aspects**" which we are submitting for exclusive consideration of publication as a **RESEARCH ARTICLE** in Parkinsonism and Related Disorders.

In our study, we sought to demonstrate the importance of clinical aspects and DaT-SPECT using the ^{99m}Tc-TRODAT-1 radiotracer (TRODAT-SPECT) in identifying cases of essential tremor that may progress to Parkinson's disease. This study could be of interest to a broad readership including those researching movement disorders, or to neurologists in clinical practice. This is a controversial and hot topic these days, and we hope the editors will consider having such an article in the pages of this important journal.

With the submission of this manuscript, we would like to undertake that:

- All authors of this research paper have directly participated in the planning, execution, or analysis of this study,
- All authors of this paper have read and approved the final version submitted,
- The contents of this manuscript have not been copyrighted or published previously,
- The contents of this manuscript are not now under consideration for publication elsewhere,
- The contents of this manuscript will not be copyrighted, submitted, or published elsewhere, while acceptance by the Journal is under consideration.

Thank you for your consideration of our work.

Sincerely,

Carlos Henrique Ferreira Camargo, MD, PhD on behalf of all authors

2 HIGHLIGHTS

- 16,6% of essential tremor patients progressed to Parkinson's disease in a three-year period
- These patients were older and have a late onset of tremor
- Asymmetrical hypouptake in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET

Manuscript
Click here to view

Click here to download [SPECT 21-07-21.docx](#)

References

Research Article

Progression to Parkinson's disease in patients with essential tremor: clinical and neuroimaging aspects

Short title – Essential tremor to Parkinson's disease

Gabriel Sampaio Froehner,¹ MD - gsf.med@gmail.com

Carlos Henrique Ferreira Camargo,¹ MD, PhD – chcamargo@uol.com.br

Giorgio Fabiani,^{1,2,3} MD - giorgiofabiani@icloud.com

Alex Tiburcio Meira,⁴ MD, PhD - alex.m.meira@gmail.com

Raul Martins Filho,⁵ MD – raulmaf@gmail.com

Hélio Afonso Ghizoni Teive,^{1,2} MD, PhD – hagteive@mps.com.br

¹ Neurological Diseases Group, Post-Graduate Program in Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

² Movement Disorders Unit, Neurology Service, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

³ Neurology Service, Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, Paraná, Brazil

⁴ Neurology Service, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

⁵ Centro de Medicina Nuclear do Paraná, CETAC - Center for Imaging Diagnosis, Curitiba, Paraná, Brazil

Correspondence: Carlos Henrique Ferreira Camargo. Rua General Carneiro 181, Curitiba, PR, 80060-000, Brazil. E-mail: chcamargo@uol.com.br

3 **Word count – 2926**

4
5 **Tables 2**
6 **Figures 1**

7
8
9
10
11
12 **Study funding**

13 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial,
14 or not-for-profit sectors.
15

16
17
18
19 **Disclosure**

20 The authors report no disclosures relevant to this manuscript.
21

22
23
24
25 **Declarations of interest: None**

26
27
28 **Authors' contributions**

29 The authors contributed equally to the manuscript
30

31 The specific contributions made by each author are listed in Appendix 1.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

ABSTRACT

Background: Patients with essential tremor (ET) have 3.5 times greater risk of developing Parkinson's disease (PD) throughout their lives, also known as ET-PD. Single photon emission computed tomography with radiotracer imaging of dopamine transporters (TRODAT-SPECT) can help differentiate these two diseases. **Objective:** Relate the results of TRODAT-SPECT imaging in patients with ET with potential progress to ET-PD. **Methods:** Thirty-six patients with ET were evaluated by neurological examination, the Archimedes spiral, and the MDS-UPDRS III scale on two occasions, after a mean interval of three years. SPECT was performed in all patients after the first visit. **Results:** Overall, six patients (16.6%) progressed clinically to ET-PD. Patients with ET-PD were older and age of tremor onset was later. The ET-PD group scored higher on the MDS-UPDRS III scale, especially for the presence of bradykinesia. SPECT imaging was altered in 83.3% of the ET-PD patients compared to 33% of the ET patients ($p=0.034$). Changes on the SPECT with asymmetrical hypointake suggested progress to ET-PD ($p=0.025$). **Conclusions:** Advanced age at onset of tremor, presence of bradykinesia and asymmetrical alteration in SPECT may be related to progression to PD in patients with ET. Changes in neuroimaging suggest that SPECT-TRODAT can be used to predict progress to PD in selected patients.

Keywords: Essential tremor, Parkinson's disease, SPECT, TRODAT.

1.INTRODUCTION

The main differential diagnosis for essential tremor (ET) is Parkinson's disease (PD)[1], and although these diseases have distinct pathophysiology and clinical criteria, diagnosis may be difficult or require several years of follow-up [1,2]. In selected cases, the two diseases share clinical signs, as well as alterations in neuroimaging and in neuropathological studies [1,2]. Up to 20% of ET cases may present associated resting tremor with characteristics of PD throughout life [2]. Although it is not normally associated with ET, mild bradykinesia has been reported in ET in some studies [1,2,3]. In up to 48% of cases, PD may present the same proportion of action tremor as resting tremor, with postural tremors and intentional tremor predominating [1]. In cases of initial PD, action tremor may be the only clinical sign for several years, until the onset of bradykinesia or other signs typical of the disease [1].

In 1907, Gowers was the first to report the coexistence of ET and PD [4]. Today, the term ET-PD is used when patients with essential tremor later develop Parkinsonism, presenting concomitant clinical criteria for both diseases [2]. The prevalence of PD in patients who initially had ET may reach 19% [5]. Patients with ET over age 65 have four times greater risk of developing PD compared to the general population [6]; ET usually precedes PD by roughly 8–24 years in these cases [6,7].

Functional neuroimaging using radiotracers, such as dopamine transporter single photon emission computed tomography (DaT-SPECT scanning), can be helpful in differential diagnosis, especially in cases where clinical signs of both diseases are present [8]. DaT-SPECT using the ^{99m}Tc-TRODAT-1 tracer (TRODAT-SPECT) has 96.4% sensitivity and 91.7% specificity in differentiating ET from PD [9], and its use has already been approved by the American Food

and Drug Administration to differentiate these diseases [10]. DaT-SPECT has led to changes in medical conduct in approximately 1/3 of cases with diagnostic doubt between ET and IPD, and this number is even higher when this technique is used for hard-to-diagnose cases [11].

This study links TRODAT-SPECT outcomes with clinical evolution of patients with essential tremor in order to evaluate the chance that these patients will develop Parkinsonism.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Patient selection

Patients diagnosed with essential tremor according to the Movement Disorders Society criteria [12] were evaluated by a specialist in movement disorders (GF) in a private clinic and at the Hospital Angelina Caron from 2015 to 2017. From 2020, the medical records of these patients were analyzed, and the patients selected for a second assessment. Patient inclusion criteria were complete medical records, with neurological examination and completed neurological evaluation scales, as well as 99mTc TRODAT-SPECT imaging (performed only at the CMN Unit of the CETAC Group). The second assessment was at least three years after the first. Patients who did not wish to participate in the study or sign the terms of consent were excluded, along with patients with severe psychiatric disease, users of alcohol or illegal drugs, patients taking neurotoxic medications, with systemic malignant neoplasias, or central nervous system (CNS) comorbidities that could cause tremor.

1
2
3 A total of 66 patients were selected for a second clinical evaluation. Thirty patients were
4
5 subsequently excluded: 16 because they do not wish to participate in the study, 9 were lost to
6
7 follow-up, 2 died, 2 developed severe structural injury according to the cranial MRI, and 1
8
9 presented severe psychiatric disease at the time of the second assessment. In all, 36 patients
10
11 with ET completed the study.
12
13

14 15 16 17 **2.2 Ethical aspects**

18
19
20
21
22 This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was ap-
23
24 proved by the Hospital Angelina Caron Ethics Review Board (22 March 2019, case
25
26 09454119.2.0000.5226) (Appendix 1). All patients in the study signed an informed consent
27
28 form.
29
30

31 32 33 **2.3 Clinical Evaluation**

34
35
36
37
38 The patient evaluation protocol was the same for the first and second evaluation. The
39
40 researchers (GSF and GF) were trained to perform the clinical examination and apply the scales
41
42 in a standardized manner. Any doubts during evaluation were checked with two other
43
44 researchers specializing in movement disorders (CHC and HT).
45
46

47
48
49
50 Demographic data, clinical history, disease evolution, medication use, supplementary
51
52 testing, and family history were collected using a standardized questionnaire.
53
54

55
56
57 A physical neurological examination focusing on motor disorders was performed, and the
58
59 motor symptoms section of the Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease
60
61

Rating Scale Part III (MDS-UPDRS-III) was applied [13]. This part of the scale contains 18 items that assess speech, facial expression, rigidity, bradykinesia, gait, postural stability, posture, and tremor. Each item is scored from 0 to 4, with a minimum score of zero and maximum of 132.

The Archimedes spiral test was applied to assess the severity of the action tremor; the patient draws a spiral on a paper, with the same pen and A4 paper used by all patients. The spiral is graded from 0 to 10 according to the visual scale created by Peter Bain et al. (1993) [14] and can be considered a sensitive and specific method for screening cases of ET [14].

2.4 TRODAT-SPECT imaging

Patient preparation

All patients were asked to suspend medications that could interfere with the examination (anti-Parkinson drugs, for example). Patients remained immobile throughout the entire duration of the examination within camera range of two Millenium ME detectors (GE, Milwaukee, USA).

Preparing the radiotracer

The radiopharmaceutical ^{99m}Tc TRODAT-1 (*Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council, Executive Yuan, Taoyuan, Taiwan*; imported/distributed in Brazil by *Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltd., Porto Alegre*) was prepared for intravenous administration. The recommended dose for scintigraphy in evaluating adult patients weighing

70 kg is 814–1036 MBq (22–28 mCi); the dose was adjusted for patients weighing less than 70 kg. The TRODAT-1 kit was labeled with technetium-99m, and each case was labeled with a maximum activity of 44 mCi derived from the newly generated eluate. The maximum volume removed from the generator was less than 5 mL, the material was added to the remaining 0.9% saline solution in a sterile flask, homogenized until fully diluted, and incubated for 30 minutes at 100°C using a water bath. After incubation, the material was left to cool to room temperature in appropriate packaging for 5 minutes. Before administration, the mixture was checked to confirm visual appearance, radiochemical purity, and pH. The active dose was administered to the patients from 814 to 1030 MBq (22–28 mCi) in a volume of approximately 2 mL through peripheral venous access.

Image acquisition and analysis

The images were acquired and reconstructed in the transverse, coronal, and sagittal planes 4 hours after intravenous injection of 99mTc-TRODAT. Circular, step-by-step orbits and a 140+/-15 keV energy and 128x128 window were used, with 360° diameter and degree of rotation. The acquisition time per projection was 30 seconds, and zoom was 1.0.

A filtered back-projection reconstruction algorithm with Butterworth filter was used. The images were obtained after processing with 3.39 mm thickness. Visual quantification considered the intensity of radiopharmaceutical uptake in relation to background radiation and the occipital cortex. The uptake results were divided into mild, moderate, severe, or accentuated and absolute without the radiopharmaceutical.[15]

Visual and qualitative evaluation was used to interpret the images, based on the

principles described by Catafau et al. [15] (figure 1). The results are divided between normal and abnormal, symmetrical and asymmetrical, with mild, moderate, accentuated, and severe degrees of impairment.

2.5 Statistical Analysis

The results were presented as means, medians, minimum and maximum values, and standard deviations (quantitative variables) or as frequencies and percentages (categorical variables). Student's t test or the Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric test were used to compare two groups in terms of quantitative variables. Normality of the variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The chi-square test or Fisher's exact test was used to compare the groups in terms of the categorical variables. To evaluate the association between two quantitative variables, Pearson or Spearman's correlation coefficient was used, depending on the normality of the variables. P values below 0.05 indicated statistical significance. The data were analyzed using SPSS Statistics software version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. RESULTS

Of the 36 patients originally diagnosed with ET, 21 were women (58.3%). The mean age at onset of symptoms was 41 ± 18.7 years, and the duration of tremor until the time of the second evaluation was 20.7 ± 13.1 years (Table 1).

Between the two evaluations, 30 patients continued to be classified as ET, and 6 patients

(16.6%) were clinically reclassified as ET-PD. The mean age of the ET group was 58.7 ± 17.9 years, significantly lower than the ET-PD group (76.8 ± 8.7 years; $p=0.021$). Age at onset of tremor was also lower in the ET group than the ET-PD group ($p=0.033$). (Table 1)

Clinically, the ET-PD group tended to have worse scores for the Archimedes spiral than the ET group ($p=0.071$). All the patients in the ET-PD group exhibited bradykinesia, 4 patients demonstrated rigidity, and only 2 patients presented with associated resting tremor (Table 1).

The mean age when SPECT was performed was 61.73 ± 17.99 years, and there was no statistical difference in the time between symptom onset and this examination between the two groups (Table 2). Of the 30 patients with ET, 10 (33.3%) had altered SPECT results, and of the 6 patients with ET-PD, 5 had altered results (83.3%) ($p=0.034$).

Changes on the SPECT with asymmetrical hypointake were suggestive of evolution to ET-PD (OR=10, 95% CI, 1.025–97.504, $p=0.047$). Development of ET-PD was more evident when related to the presence of contralateral bradykinesia on the hypocaptant side in SPECT ($p=0.024$) (Table 2). The presence of bradykinesia, although mild in both groups, was higher in the ET-PD group ($p=0.027$). This symptom only became more severe in the ET-PD group (Table 2).

A total of 10 patients with ET but without signs of Parkinsonism had altered SPECT findings (Table 2). These patients tended to present less resting tremor ($p=0.064$). There was no significant difference in clinical aspects between patients with ET and normal SPECT findings and those with abnormal results ($p=0.91$ for action tremor and $p=0.35$ for tremor duration).

Of the 10 patients with ET and alterations in SPECT, 4 cases exhibited accentuated hypouptake in the examination, while 2 had SPECT with moderate alteration in uptake. Of the patients with ET-PD, 2 had marked alterations and 2 had moderate hypouptake. There was no correlation between the severity of the tremor evaluated by the Archimedes spiral compared to the results of SPECT ($\rho = -0.116$, $p = 0.53$).

4. DISCUSSION

Few studies have utilized SPECT to differentiate ET and PD [7,9, 16-18]; we found only five, which used various methodologies to analyze the progress of patients with tremor to PD using SPECT [16,17,19-21], similar to this present study. We demonstrated a 16.6% conversion rate for ET patients who progress to PD, lower than the 19–20.2% found in two studies with a larger number of participants [5,22] but higher than the 3–7.8% found in more recent studies [6,23].

The mean age of the patients with ET that progressed to PD was higher (76 years), and the symptoms of ET also began later in this group (around age 55) than in the patients who did not progress to PD. Similar results have been found in other studies (average 70 years), while the mean age at which tremor symptoms began was even higher, at 55–65 years [5,7]. We also observed a higher number of patients with family history among those who progressed to PD (83% vs 70%), although there was no statistical significance, a finding similar to that of Lou et al. (1991) [22].

The ET-PD group tended to have slightly lower scores for the Archimedes spiral compared to the ET group. Although the difference was not significant, patients in the ET group presented improvement in the Archimedes spiral scores, while scores between evaluations indicated greater severity for the patients in the ET-PD group. Some studies have demonstrated greater severity as measured by the Archimedes spiral in patients with ET or in patients with ET-PD [24,25]. The presence of bradykinesia, even slight, was higher in the ET-PD group (100% versus 50% in the ET group). Bradykinesia may be present in patients with subtle ET, typically without a decrease in amplitude, which is usually found in PD [3].

Of the total of 36 patients in our sample, 15 (41%) had abnormal SPECT findings. According to Sixel-Döring et al. [21], only 10% of patients with isolated tremor (not specifying ET) presented altered SPECT, and after 6 months of follow-up they continued to have clinical ET [25]. Another study that evaluated a population with isolated tremor without bradykinesia or rigidity found that SPECT results for 68% of this group exhibited hypodensity in the striated body, with only 32% normal results, concluding that isolated action tremor does not necessarily mean ET, but may be the initial symptom in cases of PD [26]. As in our study, these patients were selected from a movement disorder outpatient clinic, where ET patients rarely seek care in early stages. Of our 15 patients with altered SPECT results, 5 presented clinically with ET-PD. Approximately 83% of the ET-PD patients had abnormal SPECT results compared to only 33.3% of the ET patients, corroborating previous studies suggesting that SPECT imaging in ET-PD patients resembles that from PD patients [25, 27].

Asymmetrical hypodensity in SPECT suggested evolution to ET-PD. There was a relationship between the presence of contralateral bradykinesia on the altered side in TRODAT and progress to ET-PD. According to Coria et al. [26], the greatest predictors of striatal

hypod uptake were onset of action tremor after age 50 and asymmetry. These authors found that approximately 68% of their ET patients had abnormal SPECT findings, mostly asymmetrical striatal hypod uptake. In our study, patients with ET and abnormal SPECT findings were older at the onset of more advanced tremor ($p=0.35$) and had more asymmetrical tremor compared to patients with ET and normal TRODAT, but this was not statistically significant ($p=0.15$). Wain et al. [25] also found that ET patients may have alterations in TRODAT, mainly when there are signs of Parkinsonism. According to De Verdal et al. [28], 75% of patients with mixed tremor (action and resting) have abnormal SPECT findings, and in most patients the alteration was bilateral hypod uptake, in contrast to 30% with asymmetrical hypod uptake.

Only one patient with clinical ET-PD had normal TRODAT, exhibiting mild, asymmetrical bradykinesia (worse on the right side) with mild rigidity in the right arm and evident postural instability. These authors questioned whether this might be a case of SWEDD (scan without evidence of dopaminergic deficit), which is uncommon but may occur in up to 11-15% of patients with clinical PD [21]. This diagnosis may be controversial since some cases were reviewed later and reclassified as dystonic tremor, underlying and functional orthopedic diseases, with only 4% of the patients remaining SWEDD [21]. Our patient used low-dose medications for depression (duloxetine 30 mg and clonidine 0.5 mg), but did not present psychomotor slowness at the time of evaluation.

Of the patients who continued to have ET alone, 10 (33%) had abnormal SPECT-TRODAT results, 7 (23%) with asymmetrical uptake. These patients may or may not develop signs of PD in the future. Patients with ET do not necessarily have to present normal SPECT, and there may be mild hypod uptake in the caudate nucleus in semi-quantitative SPECT analysis [17,19]. Our follow-up was relatively short; following these patients clinically for a longer period and

conducting a levodopa test may help diagnose Parkinsonism, since these patients may have initial PD with only action tremor as a symptom. Furthermore, repeating SPECT in patients with Parkinsonism but with normal initial SPECT findings may help clarify inconclusive cases [20,30]. According to Gerasimou et al. [17], in a group of 20 patients with ET and normal SPECT findings who were followed over several months, only one had symptoms of PD, and repeated SPECT showed a result similar to PD. And according to Tolosa et al. [29], even with the use of SPECT, after two years of follow-up approximately 10% of the patients with a doubtful diagnosis still continued to have a clinical diagnosis which did not agree with the SPECT results. Repeating the SPECT, however, helped establish the diagnosis in 87% of these inconclusive cases [29]. Other studies have confirmed the accuracy of SPECT in following cases of doubtful Parkinsonism [10, 29].

Our results can also be important for therapeutic conduct. Recommending the SPECT scan in patients with ET and signs of atypical Parkinsonism may change medical conduct in 44% of cases [11]. According to Mirpour et al. [11], when SPECT results showed alterations, dopaminergic replacement was performed in 89.5% of the cases. However, when SPECT results were normal, drug treatment was changed in only 32% of the patients. This can generate savings in the public health system and increase adequate treatment time for patients [30].

This study has a number of limitations. The main one was difficulty evaluating patients during the COVID-19 pandemic; because of this situation, fewer patients wanted to participate in the second evaluation, which may have compromised the statistical significance of the study. SPECT was performed only once and could not be repeated after the second evaluation. These examinations were only evaluated visually, which may have resulted in normal reports for exams with subtle alterations.

In conclusion, our study suggests that SPECT can help in early identification of patients who progress from ET to Parkinsonian symptoms, especially when there is asymmetrical hypod uptake and tremor starts at a later age. Patients with ET and alterations in SPECT need to be carefully followed in the clinical setting. Future longitudinal studies with longer follow-up may yield additional evidence on the relationship between ET and PD.

Appendix 1

Authors' roles

Gabriel S. Froehner participated in the conception and design of the study, the acquisition of data, the analysis and interpretation of data, and drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

Carlos Henrique F. Camargo participated in the conception and design of the study, the acquisition of data, the analysis and interpretation of data, and drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

Giorgio Fabiani participated in the conception and design of the study, the acquisition of data, the analysis and interpretation of data, and drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

Alex T. Meira participated in the interpretation of data and drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

Raul M. Filho participated in the acquisition of data, the interpretation of data and drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

Helio A. Teive participated in the drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content.

References

- [1] M. Alami, A. Fasano, The overlap between Essential tremor and Parkinson disease, *Park. Relat. Disord.* 46 (2018) S101–S104. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.006>
- [2] R. Fekete, J. Jankovic, Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 26 (2011) 391–398. <https://doi.org/10.1002/mds.23512>
- [3] M. Bologna, G. Paparella, D. Colella, A. Cannavacciuolo, L. Angelini, D. Alunni-Fegatelli, A. Guerra, A. Baradelli, Is there evidence of bradykinesia in essential tremor? *Eur. J. Neurol.* 27 (2020) 1501–1509. <https://doi.org/10.1111/ene.14312>
- [4] W.R. Gowers, *Manual of Diseases of the Nervous System*, first ed., Blakiston's Son & Co., Philadelphia, 1907.
- [5] J.J. Geraghty, J. Jankovic, W.J. Zetysky, Association between essential tremor and Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 17 (1985) 329–333. <https://doi.org/10.1002/ana.410170404>
- [6] J. Benito-León, J. Alvarez-Linera, J.A. Hernández-Tamames, H. Alonso-Navarro, F.J. Jiménez-Jiménez, E.D. Louis, Brain structural changes in essential tremor: Voxel-based morphometry at 3-Tesla, *J. Neurol. Sci.* 287 (2009) 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.037>
- [7] M.T. Minner, E.D. Louis, Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: A study of the clinical correlates in 53 patients, *Mov. Disord.* 23 (2008) 1602–1605. <https://doi.org/10.1002/mds.22161>
- [8] A.N. Med, B. Fallahi, A. Esmaili, D. Beiki, S. Qvaischaran, Evaluation of 99m Tc-TRODAT-1 SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease versus other progressive movement disorders, *Ann. Nucl. Med.* (2015). <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1042-y>
- [9] J. Wang, Y.P. Jiang, X.D. Liu, Z.P. Chen, L.Q. Yang, C.J. Liu, J.D. Xiang, H.L. Su, 99mTc-TRODAT-1 SPECT study in early Parkinson's disease and essential tremor, *Acta Neurol. Scand.* 112 (2005) 380–385. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00517.x>
- [10] M. Menéndez-González, F. Tavares, N. Zeidan, J.M. Salas-Pacheco, O. Arias-Carrión, Diagnoses behind patients with hard-to-classify tremor and normal DAT-SPECT: A clinical follow up study, *Front. Aging Neurosci.* 6 (2014) 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00056>
- [11] S. Mirpour, E.B. Turkbey, W. Marashdeh, R. El Khoulj, R.M. Subramaniam, Impact of DAT-SPECT on management of patients suspected of parkinsonism, *Clin. Nucl. Med.* 43 (2018) 710–714. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002240>
- [12] K.P. Bhatia, P. Bain, N. Bajaj, R.J. Elble, Consensus Statement on the Classification of Tremors, From the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society, *Mov. Disord.* 33 (2018) 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- [13] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, et al., Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinometric testing results, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- [14] P.G. Bain, L. Findley, P. Atchison, M. Behari, M. Vidailhet, M. Gresty, et al., Assessing tremor severity, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 56 (1993) 868–873. DOI: [10.1136/jnnp.56.8.868](https://doi.org/10.1136/jnnp.56.8.868)

- [15] A.M. Calafat, E. Tolosa, P. Laloux, T. Vander Borcht, M. Van Zandvliet, F. De Geeter, et al., Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-lobupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes, *Mov. Disord.* 19 (2004) 1175–1182. <https://doi.org/10.1002/mds.20112>.
- [16] R. Ceravolo, A. Antonini, D. Volterrani, C. Rossi, L. Kiferle, D. Erosini, C. Lucetti, I.U. Isaías, R. Benti, L. Murri, U. Bonuccelli, Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: A clinical and SPECT study, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2049–2054. <https://doi.org/10.1002/mds.22259>.
- [17] G. Gerasimou, D.C. Costa, E. Papanastasiou, S. Bostaniopoulou, M. Amacoutoglou, E. Moraidis, T. Angelopoulou, A. Gatzamanli-Psarrakou, SPECT study with I-123-lobupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease?, *Ann. Nucl. Med.* 26 (2012) 337–344. <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0577-4>.
- [18] I.U. Song, J.W. Park, S.W. Chung, Y.A. Chung, Brain SPECT can differentiate between essential tremor and early-stage tremor-dominant Parkinson's disease, *J. Clin. Neurosci.* 21 (2014) 1533–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.035>.
- [19] I.U. Isaías, G. Marotta, S. Hirano, M. Canesi, R. Benti, A. Righini, C. Tang, R. Cilia, G. Pezzoli, D. Eidelberg, A. Antonini, Imaging essential tremor, *Mov. Disord.* 25 (2010) 679–686. <https://doi.org/10.1002/mds.22870>.
- [20] S. Marsala, M. Pistacchi, M. Gioulis, F. Ferracci, L. Capus, Clinical and imaging study of isolated and mixed rest and action tremor-essential tremor versus Parkinson's disease, *Ann. Indian Acad. Neurol.* (2017). https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_497_16.
- [21] F. Sixel-Döring, K. Liepe, B. Mollenhauer, E. Trautmann, C. Trenkwalder, The role of 123I-FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: A critical assessment of 125 cases, *J. Neurol.* 258 (2011) 2147–2154. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6076-z>.
- [22] Jau-Shin Lou, J. Jankovic, Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients, *Neurology.* (1991) 234–238. <https://doi.org/10.3909/rind0251>.
- [23] R. Qu, Q. Wei, Y. Hou, L. Zhang, K. Liu, J. Lin, Z. Jiang, W. Song, B. Cao, H. Shang, Association between positive history of essential tremor and disease progression in patients with Parkinson's disease, *Sci. Rep.* 10 (2020) 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78794-1>.
- [24] M. Knebel, P. Bain, Spirometry in essential tremor and parkinsonism, *Movement Disorders.* 24 (Suppl. 1) (2009) S503.
- [25] O. Walz, Y. Wu, R. Perlman, J. Wendt, A.K. Van, J. Jankovic, Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features, *J. Neural Transm.* 122 (2015) 1515–1521. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1419-z>.
- [26] F. Coria, M. Gimenez-Garcia, L. Samaranch, F.J. Mora, C. Samol-Ras, P. Pastor, Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor, *Park. Relat. Disord.* 18 (2012) 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.025>.
- [27] M.S. Lee, Y.D. Kim, J.H. Im, H.J. Kim, J.O. Rinne, K.P. Bhatia, 123I-IPT brain SPECT study in

essential tremor and Parkinson's disease, *Neurology*, 52 (1999) 1422–1422.
<https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1422>.

- [28] M. De Verdal, D. Renard, L. Collobrier, V. Boudousq, P.O. Kotzki, P. Labauge, G. Castelnovo, I123-FP-CIT single-photon emission tomography in patients with long-standing mixed tremor, *Eur. J. Neurol.* 20 (2013) 382–388. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03875.x>.
- [29] E. Lloca, I. Vander Borcht, E. Moreno, Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-Year follow-up of an open-label study, *Mov. Disord.* 22 (2007) 2346–2351. <https://doi.org/10.1002/mds.21710>.
- [30] S. Lonatiello, L. Annemans, M. Chambers, P. Berto, A. Antonini, F. Tamma, Cost-effectiveness of 123 I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease in Italy, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2202–2209. <https://doi.org/10.1002/mds.22278>.