

Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Distonias e Espasmo Hemifacial

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS,

Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

Apresentação

A proposta de atualização do PCDT de Distonias e Espasmo Hemifacial é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Essa proposta de PCDT tem como finalidade atualizar as recomendações do Ministério da Saúde para o cuidado de indivíduos com distonias e espasmo hemifacial no Sistema Único de Saúde (SUS). A atualização faz-se necessária para informar as mudanças nos cuidados dessas condições, bem como apresentar novas opções terapêuticas e tecnologias emergentes.

Os aspectos abordados neste documento foram objeto de busca e avaliação da literatura científica disponível, conduzido por metodologistas e traduzido em recomendações voltadas à assistência no SUS, com o auxílio de um painel de especialistas e representante de pacientes. Para o cuidado das distonias e do espasmo hemifacial, é fundamental que os profissionais de saúde orientem suas práticas de atenção à saúde com base nas melhores evidências científicas disponíveis. Neste contexto, o PCDT constitui um instrumento que confere segurança e efetividade clínica para o cuidado das Distonias e do Espasmo Hemifacial, de modo organizado e acessível. Profissionais da saúde envolvidos no processo de cuidado, prescrição de medicamentos e gerenciamento da condição clínica na atenção primária e serviços especializados são os usuários alvo desse PCDT. Das partes interessadas, é possível listar médicos devidamente capacitados para aplicação da toxina botulínica tipo A (TBA), especialistas em medicina física e reabilitação (fisiatria), neurologia, neuropediatria, neurocirurgia ou ortopedia. Outras partes interessadas envolvem profissionais atuantes em programa de reabilitação, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, bem como gestores em saúde.

Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 116ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE DISTONIAS E ESPASMO HEMIFACIAL

1. INTRODUÇÃO

A distonia é caracterizada por contrações musculares involuntárias, sustentadas ou intermitentes, responsáveis por movimentos e posturas anormais. Trata-se de um distúrbio dinâmico, cuja gravidade varia de acordo com a atividade e a postura. A distonia pode assumir um padrão de hiperextensão ou flexão da mão, inversão do pé, flexão lateral ou retroflexão da cabeça, torção da coluna com arqueamento e torção das costas, fechamento forçado dos olhos ou careta^{1,2}.

Ao longo do tempo, diversas classificações foram sugeridas para este distúrbio do movimento. Entre as mais atuais e difundidas, está a classificação em dois eixos: 1 - características clínicas e 2 - etiologia. O eixo características clínicas engloba quatro dimensões: idade de início, distribuição corporal, padrão temporal e presença ou ausência de problemas clínicos associados. Já o eixo etiologia agrupa as distonias de acordo com as alterações anatômicas identificáveis e o padrão de herança. O **Quadro 1** apresenta as características de cada eixo^{3,4}.

Quadro 1 - Classificação das distonias em dois eixos.

Eixo 1 - características clínicas	Eixo 2 – etiologia
<p>Idade de início:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bebês do nascimento aos 2 anos; ● Crianças de 3 a 12 anos; ● Adolescentes de 13 a 20 anos; ● Adultos de 21 a 40 anos; ● Adultos acima de 40 anos. <p>Distribuição corporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Focal (uma região isolada do corpo é afetada); ● Segmentar (duas ou mais partes vizinhas do corpo são afetadas); ● Multifocal (duas ou mais partes não vizinhas do corpo são afetadas); ● Generalizada (o tronco e pelo menos dois outros sítios são afetados); ● Hemidistonia (um lado do corpo é afetado). <p>Padrão temporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Curso da doença: estático ou progressivo. ● Variabilidade: persistente, ação específica, diurno ou paroxística. <p>Problemas clínicos associados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Distonia isolada (a distonia é a única característica motora, com exceção do tremor); ● Distonia combinada com outro distúrbio do movimento. ● Ocorrência de outras manifestações neurológicas ou sistêmicas. 	<p>Patologia do sistema nervoso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evidência de degeneração (anormalidade estrutural progressiva); ● Evidência de anormalidades estáticas; ● Sem evidência de degeneração ou lesão estrutural. <p>Herdada (padrão de herança genética):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Autossômica dominante; ● Autossômica recessiva; ● Recessiva ligado ao X; ● Mitocondrial. <p>Adquirida:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lesão cerebral perinatal; ● Infecção; ● Medicamento; ● Toxicidade; ● Vascular; ● Neoplástica; ● Lesão cerebral; ● Psicogênica. <p>Idiopático:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Esporádica; ● Familiar.

Fonte: adaptado de Albanese et al (2013a)³ e Jinnah et al (2015)⁵.

Os termos “primária” e “secundária” são amplamente utilizados para fazer referência à etiologia da distonia. Quando se apresenta de forma primária, a distonia é o único sinal clínico, tem origem em distúrbios idiopáticos ou genéticos e não há anormalidades neuropatológicas. Na distonia secundária, estão presentes causas adquiridas (ex: lesões cerebrais) ou condições genéticas de curso progressivo associadas à neurodegeneração⁶.

A prevalência da distonia permanece desconhecida, mas estima-se que esses pacientes representam cerca de 20% dos indivíduos com distúrbios do movimento e que as formas idiopáticas e genéticas isoladas sejam as mais comuns⁶. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2012⁷ estimou uma prevalência de distonia primária de 16,43/100.000 (IC 95%: 12,09–22,32). Para distonias focais e segmentares, a prevalência foi de 15,36/100.000 (IC 95%: 12,06–19,55);

enquanto para distonia generalizada, a taxa foi 0,44/100.000 (IC 95%: 0,26–0,74). Taxas de prevalência para distonias específicas também foram calculadas, conforme **Quadro 2**.

Quadro 2 – Prevalência de diferentes tipos de distonia.

Tipo de distonia	Prevalência
Distonia Cervical	4,98:100.000 (IC 95%: 3,58-6,94)
Blefaroespasm	4,24:100.000 (IC 95%: 2,92-6,18)
Cãibra do escritor	1,65:100.000 (IC 95%: 0,89-3,04)
Distonia laríngea	1,54:100.000 (IC 95%: 0,65-3,61)
Distonia de membros	1,24:100.000 (IC 95%: 0,35-4,36)
Distonia oromandibular	0,52:100.000 (IC 95%: 0,15-1,77)

Fonte: adaptado de Steeves et al (2012)⁷.

O estudo ainda sugere uma grande variação da prevalência de distonias entre diferentes países, que pode ser atribuída tanto a fatores genéticos quanto a casos mais diagnosticados. Foi observado um aumento da prevalência de distonia com a idade, enquanto o sexo não parece exercer influência⁷. Dado que poucos casos identificados em um estudo realizado com população acima de 50 anos possuíam diagnóstico prévio, pressupõe-se que a verdadeira prevalência de distonia primária é significativamente maior que as taxas publicadas⁸.

O espasmo hemifacial, por sua vez, é um distúrbio do movimento dos músculos que são inervados pelo nervo facial (VII par craniano). Caracteriza-se por contrações involuntárias, indolores, paroxísticas, assimétricas, assíncronas e geralmente curtas^{4,9}. O espasmo facial pode se apresentar de forma primária, que é comumente atribuída à compressão do VII nervo craniano em sua zona de saída do tronco encefálico devido às alças vasculares; e secundária, frequentemente associada à paralisia facial periférica ou lesão do nervo facial produzida por tumores, distúrbios desmielinizantes, traumatismos e infecções. Trata-se de uma doença de longa duração e os pacientes raramente se recuperam espontaneamente¹⁰. Casos de espasmo hemifacial de etiologia idiopática também são comuns. Em um estudo de 2011, 62% dos 215 casos incluídos não apresentavam uma etiologia identificável¹¹.

Esse distúrbio de movimento geralmente afeta o rosto unilateralmente, com início nos músculos perioculares¹². Os sintomas são agravados pelo estresse, mastigação, fala, luz, estímulos frios e fadiga. Uma vez que as contrações podem persistir durante o sono, o espasmo hemifacial predispõe o paciente a distúrbios do sono e insônia¹³.

Um estudo retrospectivo que coletou dados de prontuário de pacientes dos Estados Unidos (EUA) entre 1960 e 1984, revelou uma taxa de prevalência de 14,5/100.000 para mulheres e 7,4/100.000 para homens. Os autores destacam ainda que a prevalência foi maior na faixa etária de 40 a 79 anos¹⁴.

Embora a distonia e o espasmo hemifacial não tenham consequências fatais, o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes – que tendem a se isolar socialmente – é significativo. Uma vez que esses distúrbios são considerados estressores psicossociais graves, é necessário oferecer diagnóstico e terapia adequados^{2,9}.

A identificação de fatores de risco (quando houver) e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁵, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{16,17}. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G24.3 Torcicolo espasmódico;
- G24.4 Distonia orofacial idiopática;
- G24.5 Blefaroespasma;
- G24.8 Outras distonias;
- G51.3 Espasmo hemifacial clônico;
- G51.8 Outros transtornos do nervo facial.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da distonia é clínico, com base na identificação de posturas anormais (com ou sem tremores) e no reconhecimento de características específicas, incluindo o truque sensorial (*geste antagonistique*), que compreende um movimento voluntário para aliviar a distonia, como tocar a parte do corpo afetada ou uma região próxima. Também devem ser rastreadas características de transbordamento (*overflow*; ativação muscular para além da região afetada). O movimento em espelho é uma forma de transbordamento, em que há movimento distônico involuntário no membro contralateral quando um movimento voluntário é realizado em um lado. Estes são sinais bastante específicos da distonia, atuando como pistas clínicas úteis para o diagnóstico^{2,6}.

Uma vez que a distonia se manifesta com diferentes características clínicas e apresenta diversas causas, o uso de algoritmos pode aumentar a precisão do diagnóstico². As diretrizes da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)² sobre diagnóstico e tratamento de

distonias primárias recomendam o fluxograma de Albanese e colaboradores¹⁸ como uma ferramenta estruturada de diagnóstico (**Figura 1**). O fluxograma, elaborado para ser usado nas distonias primárias e secundárias, une a observação clínica aos resultados de eletromiografia (EMG), a única ferramenta clínica com valor comprovado para o diagnóstico de distonia. Vale destacar que esse fluxo só é aplicável quando for possível detectar episódios de distonia nesses pacientes, não devendo ser utilizado em pacientes com distonias fixas.

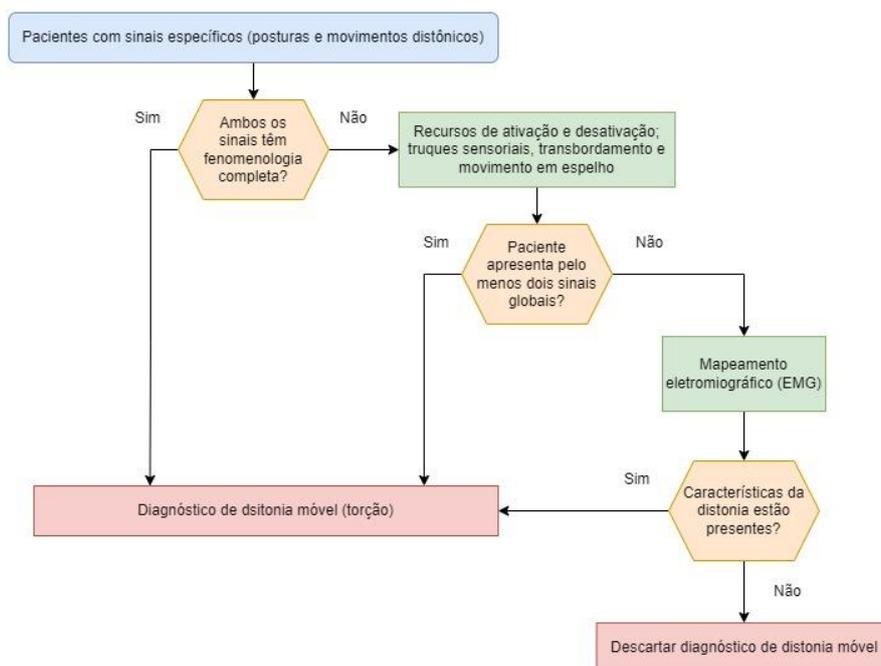


Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de distonias móveis.

Fonte: Adaptado de Albanese et al (2009)¹⁸.

Embora testes neurofisiológicos não sejam rotineiramente recomendados para diagnóstico e classificação das distonias, o mapeamento eletromiográfico pode ser um importante aliado na confirmação diagnóstica¹⁹.

Esse fluxo foi desenvolvido para complementar as escalas de classificação disponíveis que pontuam topografia, fatores desencadeadores, gravidade e duração da distonia¹⁸. De acordo com um estudo que avaliou a qualidade metodológica de diretrizes para diagnóstico e tratamento de distonias e a consistência de suas recomendações, o uso de escalas validadas foi incentivado em diversos documentos¹⁹. A classificação das distonias é importante para fornecer o cuidado adequado, informações prognósticas, aconselhamento genético e direcionar o tratamento². O **Quadro 3** reúne as principais escalas de classificação de distonias, de acordo com a região do corpo afetada.

Quadro 3 – Escalas de classificação de distonia.

<p>Blefaroespasma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice de incapacidade de blefaroespasma (BSDI)*; - Escala de classificação Jankovic;

- Escala de Incapacidade de blefaroespasmos.
Distonia cervical
- Escala de Impacto de Distonia Cervical (CDIP-58)*;
- Questionário de Incapacidade Funcional;
- Escala de classificação de torcicolo espasmódico ocidental de Toronto (TWSTRS)*;
- Escala Tsui;
- Escala Tsui modificada;
- Questionário de Freiberg - versão para distonia cervical;
- Questionário de deficiência para pacientes com distonia cervical;
- Escala de conceito corporal;
- Lista de verificação de formas de Enfrentamento.
Blefaroespasmos/distonia cervical
- Questionário de distonia craniocervical (CDQ-24)*.
Distonia oromandibular
- Questionário de distonia oromandibular.
Distonia laríngea
- Escala unificada de classificação de disfonia espasmódica;
- Índice de desvantagem vocal*;
- Índice de desvantagem vocal – 10;
- Índice de desvantagem vocal pediátrico;
- Qualidade de Vida Relacionada à Voz;
- Qualidade de Vida Relacionada à Voz Pediátrica;
- Questionário de Performance Vocal*.
Distonia do braço
- Escala de deficiência de distonia do braço (ADDS);
Distonia tarefa-específica
- Escala de avaliação de distonia;
- Escore Tubiana-Chamagne;
- Escala de avaliação de câibra do escritor.
Distonia generalizada
- Escala Global de classificação de Distonia;
- Escala de Burke-Fahn-Marsden*;
- Escala Unificada de Classificação de Distonia.

* Escalas recomendadas pelos autores do estudo por atender a três critérios: (1) usada em pacientes com distonia; (2) usada por pesquisadores além dos desenvolvedores originais; e (3) testes clínicos bem-sucedidos. Fonte: Albanese et al (2013b)20.

Além das avaliações apresentadas, exames de neuroimagem podem ser ferramentas úteis no diagnóstico das distonias. De acordo com uma revisão de diretrizes de prática clínica¹⁹, imagens da estrutura anatômica cerebral são recomendadas para triagem de distonias secundárias. O uso é menos comum no diagnóstico de distonias primárias em adultos, mas foi sugerido nas diretrizes da Sociedade Espanhola de Neurociências e do Centro Norueguês para Distúrbios do Movimento. A tomografia computadorizada foi recomendada para diferenciação entre acúmulo de cálcio e ferro, enquanto a neuroimagem molecular do transportador de dopamina foi preconizada na distonia responsiva à levodopa e no tremor distônico. O uso de ultrassonografia transcraniana foi proposto na diretriz do Instituto Colombiano de Neurologia¹⁹.

De acordo com a literatura científica, o diagnóstico molecular, se necessário, deve ser realizado após o estabelecimento do diagnóstico clínico². Investigações moleculares em distonias isoladas esporádicas de início na idade adulta podem não ser rentáveis, já que a chance de encontrar uma causa genética é muito pequena, a menos que haja outros membros da família

afetados. Em distonias isoladas de início precoce, a probabilidade da causa ser genética é consideravelmente maior⁵. Para distonias isoladas com início antes dos 30 anos ou após os 30 anos com um parente afetado com distonia de início precoce, a literatura recomenda o teste genético *DYT1/TOR1A*. O teste *DYT6/THAP1* é direcionado aos casos de distonia de início precoce, que apresentem familiares com distonia crânio-cervical ou após a exclusão de mutação *DYT1/TOR1A*. A investigação de mutações *DYT11* é direcionada a pacientes com mioclonia de início precoce que afeta braços ou pescoço. Em pacientes com discinesia paroxística não cinesio gênica pode ser realizada uma investigação no gene *DYT8/MR-1*. A busca por mutações no gene *GLUT1* é direcionada a pacientes com discinesias paroxísticas induzidas por exercício, especialmente se houver uma relação LCR/glicose sérica diminuída, convulsões epiléticas ou anemia hemolítica². Outros loci/genes citados em diretrizes de práticas clínicas são: *DYT5/GCHI* (distonia responsiva à dopa), *DYT12/ATP1A3* (distonia-parkinsonismo de início rápido) e *DYT16/PRKRA* (distonia-parkinsonismo de início precoce)^{2,19,21}.

Para os pacientes com distonia de início precoce sem um diagnóstico alternativo, a literatura recomenda o estudo diagnóstico com levodopa^{2,19}, ainda que a bula do medicamento não inclua distonias entre as indicações de uso.

Da mesma forma que a distonia, o espasmo hemifacial é diagnosticado clinicamente. Recursos adicionais envolvem a EMG e exames de imagem. Quando há compressão vascular, na maioria dos casos, há envolvimento da artéria cerebelar posteroinferior ou da artéria cerebelar anteroinferior. A compressão raramente é causada pela artéria vertebral, combinação dessas artérias ou por uma veia. Imagens de ressonâncias magnéticas, ponderadas em T1 e T2 e reforçadas com gadolínio, auxiliam na visualização^{9,22}.

4.1. Diagnóstico diferencial

Quando há suspeita de distonia devido às características clínicas, deve-se inicialmente descartar a presença de condições que imitam a distonia (pseudodistonias), incluindo processos ortopédicos, neuromusculares ou psicogênicos⁵. Os principais exemplos de pseudodistonias são apresentados no **Quadro 4**.

Quadro 4 – Pseudodistonias e o diagnóstico diferencial das distonias.

Doença/condição	Características sobrepostas	Características distintas
Tiques distônicos	Movimentos lentos, causando uma postura anormal.	Urgência premonitória, supressibilidade, movimentos que aumentam e diminuem em intensidade e localização.
Paralisia do quarto nervo craniano (nervo troclear)	Postura anormal da cabeça. Na paralisia do nervo troclear, a inclinação é compensatória à diplopia.	Estrabismo.
Camptocormia	Tronco com flexão anteroposterior.	Pode ser definida como flexão anteroposterior igual ou superior a 15 graus, mas reversível ao deitar-se em decúbito.

Doença/condição	Características sobrepostas	Características distintas
Subluxação atlantoaxial e do ombro	Restrição do movimento cervical e aumento do tônus muscular devido à luxação de uma articulação e desalinhamento rotatório atlantoaxial.	Distância entre o arco anterior do atlas e o processo odontóide do eixo superior a 3 mm.
Síndrome de Arnold-Chiari	Postura crânio-cervical anormal.	Geralmente associado a sinais de disfunção da fossa posterior.
Tumor cervical de tecidos moles	Desvio na região do pescoço.	Protuberância (cisto) cervical.
Torcicolo muscular congênito	Inclinação ipsilateral e rotação contralateral da cabeça relacionados ao encurtamento do músculo esternocleidomastoideo, comumente diagnosticado durante a infância.	Ausência de tremores e truques sensoriais, presença de músculo esternocleidomastoideo fibrótico.
Síndrome de Klippel-Feil	Torcicolo, restrição do movimento cervical.	Pescoço curto, linha do cabelo baixa, fusão de pelo menos duas vértebras.
Síndrome de Satoyoshi	Espasmos musculares.	Espasmos progressivos e sempre intermitentes, diarreia e alopecia.
Contraturas de Dupuytren	Flexão anormal dos dedos.	Encurtamento e espessamento da fáscia palmar.
Dedo em gatilho	Restrição do movimento do(s) dedo(s), flexão anormal do(s) dedo(s).	Estalos e sinais inflamatórios. A rigidez ou inchaço nas articulações metacarpofalângicas pode ser mais pronunciada pela manhã ou ao acordar, e diminuir ao longo do dia.
Hipocalcemia, hipomagnesemia e alcalose	Espasmos.	Espasmo carpodetal induzido por isquemia (sinal de Trousseau) e contração ipsilateral dos músculos faciais desencadeada pelo toque sobre o nervo facial (sinal de Chvostek).
Síndrome de Sandifer	Postura arqueada (opistotônica), envolvendo pescoço, costas e membros superiores.	Espasmos com dor que ocorrem após a alimentação.
Desafereciação (pseudoatetose)	Postura anormal das mãos ou pés.	Manifestações desencadeadas pela perda da propriocepção.

Fonte: Namgung e sang (2007)²³, Makkouk et al (2008)²⁴, Shih e Bayat (2010)²⁵, Albanese et al (2013a)³, Camargos e Cardoso (2016)²⁶, Berlot et al (2019)²⁷, Pozo et al (2019)²⁸, Raju et al (2019)²⁹, Szejko et al (2019)³⁰, Ueda e Black (2021)³¹.

A distonia também pode ser confundida com síndromes de tremores, uma vez que o tremor pode fazer parte do quadro clínico da distonia. Há três tipos de tremores que podem estar presentes na distonia: (1) tremor distônico, que ocorre em uma parte do corpo afetada pela distonia; (2) tremor associado à distonia, que ocorre em uma parte do corpo não afetada pela distonia; e (3) tremor associado ao gene da distonia, quando o tremor é um achado isolado em pacientes com genótipo distônico. A distonia não relacionada a complicações motoras é uma característica da doença de Parkinson, especialmente no início da doença e em pacientes mais jovens, podendo ser confundida com uma síndrome de distonia primária. Por outro lado, casos de

distonia devido a mutações *DYT1* com fenótipo atípico podem ser erroneamente associados à doença de Parkinson. Já a distonia responsiva à dopa pode incluir parkinsonismo de início adulto com tremor e discinesias induzidas por levodopa, trazendo incertezas diagnósticas. A distonia responsiva à dopa pode ainda ser confundida com outros distúrbios, como paralisia cerebral dipléica espástica, paraplegia espástica hereditária ou paraparesia progressiva. Há também as síndromes de distonia-parkinsonismo, nas quais as características desses grupos de distúrbios são sobrepostas, tornando o diagnóstico diferencial ainda mais complexo³².

Outro distúrbio do movimento que pode ser confundido com a distonia é a mioclonia, seja porque elas podem estar associadas (ex: distonia mioclônica) ou porque a presença de espasmos distônicos pode levar ao diagnóstico equivocado de mioclonia. Neste último caso, apenas a avaliação da duração da contração muscular por EMG é capaz de apontar uma ou outra hipótese³³. Na coreia, síndrome caracterizada por movimentos involuntários bruscos resultantes de um fluxo contínuo de contrações musculares aleatórias, o diagnóstico diferencial não se baseia tanto nas diferenças das características da hiperkinesia, mas na presença de achados concomitantes. A natureza imprevisível da coreia é uma característica que a distingue da distonia. Além disso, a coreia é caracterizada por movimentos rítmicos e oscilatórios de partes do corpo, enquanto a característica da distonia é a presença de contrações musculares sustentadas resultando em posturas anormais ou torção. Coreia e distonia podem estar presentes em outras doenças, como a doença de Huntington ou outras coreias genéticas³².

Existem muitas outras etiologias de distúrbios de movimentos faciais que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do espasmo hemifacial, entre elas estão: causas psicogênicas; tiques, distonias e mioclonias faciais; e espasmo hemimasticatório¹¹.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com diagnóstico de blefaroespasma, distonia oromandibular, distonia laríngea, distonia cervical, distonia de membro, distonias segmentares e espasmo hemifacial.

Adicionalmente, para a realização da cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo, serão incluídos pacientes que apresentem todos os seguintes critérios:

- ter diagnóstico estabelecido da distonia cervical ou distonia primária generalizada, com ou sem sequelas motoras, que tenham expectativa de melhora de sintomas motores; e
- possuir idade igual ou superior a 13 anos; e
- possuir facilidade de acesso ao centro para realização de ajustes periódicos na programação do estimulador.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do uso da toxina botulínica tipo A (TBA) os pacientes que apresentem algum dos seguintes critérios:

- gestação ou amamentação;
- intolerância, contraindicação ou hipersensibilidade à TBA ou a um de seus componentes;
- presença de infecção no local da injeção;
- doença neuromuscular associada (por exemplo, doenças do neurônio motor, miastenia gravis);
- uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular, como aminoglicosídeos;
- presença provável de anticorpos contra a TBA, definida por perda de resposta terapêutica após um determinado número de aplicações em paciente com melhora inicial; e
- perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

Em relação ao uso da estimulação cerebral profunda, serão excluídos os pacientes que apresentem um dos seguintes critérios:

- comorbidades cardiovasculares, oncológicas de mau prognóstico, cerebrovasculares e infecções ativas;
- distonias associadas à demência ou à presença de sintomas psicóticos, exceto pelos que ocorrerem isoladamente na vigência de um quadro de intercorrência clínica ou induzidos por fármacos comumente relacionados como indutores de psicose, tais como os anticolinérgicos.

7. CASOS ESPECIAIS

O tratamento com TBA para pacientes com distonias e comprometimento concomitante da transmissão neuromuscular não é recomendado², uma vez que o medicamento pode exacerbar sintomas de doenças neuromusculares³⁴. No entanto, em casos selecionados, a aplicação de TBA pode ser benéfica e segura, desde que os devidos cuidados sejam adotados^{35,36} e que o profissional tenha experiência no tratamento de ambas as condições. Em casos selecionados de retração tendínea, pode-se considerar o tratamento com TBA, nas mesmas condições exigidas para doenças neuromusculares.

Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes com coagulopatia ou em uso de anticoagulantes. Tais medidas incluem maior compressão no local da injeção e, sempre que possível, correção de distúrbios da coagulação previamente às injeções.

O uso de estimulação cerebral profunda (DBS, do inglês *Deep Brain Stimulation*) é normalmente contraindicado em casos em que a distonia pode estar associada a demência, distúrbios psiquiátricos descontrolados e comorbidades com alto risco de evolução. Como o sucesso da terapia depende da integridade dos núcleos basais e de outras estruturas cerebrais, distonias de caráter lesional, como algumas distonias secundárias tendem a obter resultados menos satisfatórios, sendo necessária uma avaliação de risco-benefício mais cautelosa nesses pacientes³⁷.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Na maior parte das distonias, apenas tratamentos sintomáticos estão disponíveis. No entanto, há algumas formas que possuem tratamento específico, como distúrbios neurometabólicos, distúrbios relacionados a metais pesados e algumas distonias adquiridas (ex: secundária à toxoplasmose)^{38,39}.

A introdução da toxina botulínica na década de 1980 representa o maior avanço no tratamento da distonia. A toxina é aplicada diretamente no músculo envolvido na contração ou movimento distônico. O benefício clínico pode ser observado em alguns dias e persiste por aproximadamente 3 a 4 meses, em média⁶. O tratamento com TBA continua sendo a primeira escolha para a maioria das distonias focais². Para distonias generalizadas, é comum a recomendação na literatura científica de uso de outros medicamentos, como levodopa, anticolinérgicos ou baclofeno³⁸, mesmo que estes medicamentos não sejam aprovados para essa indicação. Os procedimentos neurocirúrgicos também têm um papel importante no tratamento das distonias².

Assim como as distonias, o espasmo hemifacial pode ser tratado clinicamente ou cirurgicamente, a depender da sua etiologia e gravidade. As três principais abordagens terapêuticas para esse distúrbio de movimento são: injeções de TBA, tratamento com medicamentos orais e cirurgia de descompressão microvascular^{9,22}.

Para definir a melhor abordagem terapêutica, o profissional deve considerar a complexidade das distonias, também no que diz respeito às preocupações e expectativas dos pacientes. Pessoas com distonia são frequentemente diagnosticadas erroneamente por muitos anos. É comum, inclusive, a atribuição equivocada das queixas do paciente a problemas psiquiátricos. Além disso, na maior parte dos casos, os tratamentos não são curativos, e bons resultados requerem uma abordagem de tentativa e erro. Tudo isso pode levar à frustração e à desconfiança em relação aos profissionais de saúde, fazendo da educação e do aconselhamento peças fundamentais no tratamento das distonias, capazes de recuperar a confiança na relação profissional-paciente. Uma discussão aberta sobre as opções terapêuticas é essencial para garantir que as expectativas sejam realistas⁵.

8.1. Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico das distonias envolve, principalmente, fisioterapia, reabilitação e neurocirurgias². Entre os tratamentos físicos e de reabilitação para distonias estão: exercícios de aprendizagem motora, técnicas de mobilização passiva ou ativa, alongamento de músculos distônicos, relaxamento e eletroterapia (por exemplo, *biofeedback* eletromiográfico e estimulação elétrica nervosa transcutânea)³⁹. No entanto, as evidências científicas para a eficácia desses tratamentos na distonia são escassas^{2,39,40,41}. Diferentes estratégias de reabilitação foram combinadas com TBA para melhorar a incapacidade e a dor em comparação com o tratamento com TBA sozinho, mas isso não atingiu nível de consenso e as evidências se concentram na distonia cervical³⁹. Apesar das evidências limitadas, é razoável oferecer tratamentos físicos adequados às necessidades específicas dos pacientes, especialmente nas distonias generalizadas graves, uma vez que os pacientes podem desenvolver contraturas⁴⁰.

De acordo com um estudo de revisão de diretrizes clínicas¹⁹, outros tratamentos de reabilitação que podem ser úteis nas distonias são: cuidados psiquiátricos, apoio social, terapia

ocupacional, suporte nutricional e hidroterapia (principalmente na distonia cervical). No entanto, os autores descrevem essas recomendações como não baseadas em evidências.

Abordagem cirúrgica

Abordagens cirúrgicas são destinadas a pacientes com distonias refratárias à toxina botulínica e para aqueles que o tratamento com outros medicamentos afeta significativamente suas atividades de vida diária e qualidade de vida^{40,42}. Inicialmente, foram desenvolvidas estratégias centradas nas intervenções cirúrgicas periféricas e depois surgiram as intervenções centrais. Hoje, as intervenções periféricas estão quase totalmente descartadas⁴¹.

A estimulação cerebral profunda (DBS, do inglês *Deep Brain Stimulation*) é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de diversas doenças neurológicas. Esta técnica foi utilizada pela primeira vez em 1986 como tratamento de tremores na doença de Parkinson, e sua utilização vem sendo expandida para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e outros distúrbios motores, como a distonia^{43,44}. A DBS do globo pálido interno (GPi) é descrita na literatura como uma opção de tratamento, particularmente para distonia primária generalizada ou cervical, em pacientes refratários ao tratamento com TBA e outros medicamentos^{2,39}. Nas distonias secundárias, a DBS mostrou-se menos eficaz^{2,45}. Evidências limitadas sugerem que a DBS no núcleo subtalâmico é equivalente à DBS-GPi em termos de eficácia, qualidade de vida, humor e efeitos adversos⁴⁶. Sendo assim, o GPi permanece sendo o alvo mais comum, enquanto a DBS do núcleo subtalâmico na distonia ainda é considerada experimental por alguns autores^{40,41}. Diretrizes clínicas destacam que a recomendação da técnica exige uma seleção adequada do paciente, conhecimento técnico dos profissionais, equipe multidisciplinar, consideração dos potenciais efeitos adversos e acompanhamento ao longo da vida¹⁹. Conforme a Portaria SCTIE/MS nº 108/2022, a indicação de uso da DBS foi ampliada, no âmbito do SUS, de forma a contemplar o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes refratários à terapia convencional. Dessa forma, recomenda-se o uso da DBS em pacientes com distonia primária generalizada que não apresentam sequelas motoras. Para os pacientes que já apresentam sequelas motoras, o uso do DBS deve ser indicado após balanço de riscos e benefícios, conforme avaliação individual. O uso da DBS também é recomendado para em pacientes com distonia primária generalizada que apresentem a variação genética DYT1 e para aqueles com distonia cervical segmentar refratários ao tratamento com bloqueio neuromuscular. Pacientes com distonia cervical refratários ao tratamento com bloqueio neuromuscular também devem ser avaliados individualmente quanto aos riscos e benefícios (detalhes em Apêndice 1).

Entre outras abordagens cirúrgicas citadas na literatura científica como alternativas de tratamento para distonias, estão as cirurgias ablativas, incluindo talamotomia e palidotomia. Estas técnicas apresentam efeitos adversos importantes e potencialmente irreversíveis, como disartria nos procedimentos bilaterais. Ao longo dos anos as cirurgias ablativas foram perdendo espaço para a DBS, que pode ser ajustada para melhorar a resposta e minimizar os efeitos adversos^{42,47}. Alguns autores e da diretriz da Sociedade Espanhola de Neurociências sugeriram que as cirurgias ablativas ainda podem ter um papel importante em casos selecionados, como para pacientes com complicações prévias de equipamento ou infecções por DBS, ou quando não há acesso à programação pós-operatória^{40,41,46}. Contudo, outras diretrizes clínicas afirmam que a talamotomia e a palidotomia não poderiam ser recomendadas para distonia, que os benefícios podem ser temporários e que lesões bilaterais são desencorajadas¹⁹.

Também é importante citar, que tem crescido o interesse por técnicas de estimulação cerebral não invasivas, incluindo estimulação magnética transcraniana (EMT). Nas distonias,

sugere-se que a inibição cortical esteja alterada e, portanto, a EMT repetitiva de baixa frequência pode trazer benefícios aos pacientes através do aumento da inibição intracortical. Embora a EMT de pulso único tenha sido descrita como ineficaz, evidências preliminares sugerem que efeitos cumulativos podem ser obtidos por pela repetição dos procedimentos em dias consecutivos³⁹. Esse procedimento não foi avaliado e não é recomendado nesse PCDT.

No espasmo hemifacial, a descompressão microvascular do nervo facial é o procedimento cirúrgico de escolha, principalmente para aqueles pacientes que não responderam à terapia com TBA⁵². A técnica visa a remover a compressão do nervo facial, na zona de saída do tronco encefálico pelo vaso aberrante/ectático. Apesar das altas taxas de sucesso, o procedimento envolve potenciais complicações, como perda auditiva, paralisia transitória ou permanente do nervo facial e vazamento de líquido cefalorraquidiano, além da possibilidade de recorrência. Existem ainda os riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, como infecções pós-operatórias e complicações da anestesia geral.

8.2. Tratamento com toxina botulínica

As toxinas botulínicas são derivadas de uma proteína neurotóxica produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Essa neurotoxina é purificada e atenuada para que as injeções intramusculares locais suprimam os músculos hiperativos⁵. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, que é o principal neurotransmissor da placa motora. Após a aplicação local, a toxina se difunde pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância em relação a esse ponto. A difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados, podendo ocasionar efeitos adversos⁴⁹.

Existem sete sorotipos clássicos de toxina botulínica, classificados do tipo A ao tipo G⁶. A toxina botulínica tipo A (TBA) é a mais utilizada para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial^{35,50}. Deve-se observar as formas de armazenamento, diluição e doses de administração das distintas apresentações comerciais de TBA, oriundas das diferenças nos processos básicos de fabricação, formulação e métodos de teste de potência, os quais resultam em potências unitárias e curvas de dose-resposta distintas para cada produto^{51,52}. Neste sentido, destaca-se a importância do reconhecimento das similaridades e diferenças das apresentações de TBA pelo médico, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas. Inexistem unidades-padrão internacionais e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis, ou seja, as unidades de uma formulação de TBA são exclusivas para aquele produto^{4,51}.

Uma revisão sistemática da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) sobre a conversão de diferentes apresentações de TBA recomendou uma taxa de conversão de 1:2,5 a 1:3 de toxina onabotulínica A para abobotulínica A. A taxa de conversão de toxina onabotulínica A para incobotulínica A foi de 1:1 e de abobotulínica A para incobotulínica A foi de 4:1. No entanto, para aincobotulínica A, as evidências são provenientes de estudos não randomizados que apresentavam limitações importantes, como a inclusão de uma amostra heterogênea no que diz respeito à indicação do tratamento⁵³.

Desde quando o uso clínico da TBA foi iniciado, diversos estudos têm investigado seu papel no tratamento das distonias. A grande maioria (17; 68%) dos estudos sobre o uso de TBA no tratamento de distonias relata resultados da avaliação de pacientes com distonia cervical. Os principais vieses identificados nos estudos clínicos foram relacionados ao sigilo de alocação e ao mascaramento – processos que não foram descritos ou o foram de maneira superficial - e poucos

estudos tinham um protocolo publicado – todos esses aspectos podem estar relacionados com o fato de que muitos desses estudos foram conduzidos há mais de 20 anos, quando a exigência em relação ao relato era menor. A maioria dos estudos cruzados apresentou problemas com o tempo de *washout* fazendo com que fossem classificados como de alto risco de viés, ainda que provavelmente esse viés favoreceria o placebo tendo em vista que seus efeitos duram em média quatro a seis meses enquanto o tempo de *whasout* não foi superior a 3 meses.

Na maioria dos estudos a avaliação de eficácia foi o desfecho primário, sendo feita com escalas validadas, como a *Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS)*, escala Tsui e ao *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)*. A evidência sobre a eficácia da TBA na distonia cervical foi avaliada considerando-se a pontuação total da TWSTRS e com a escala de Tsui (-7,47, IC 95% -10,98 a -3,96, com certeza da evidência baixa) e também apenas nos estudos que avaliaram a eficácia com a escala TWSTRS (DM -9,51; IC 95% - 11,86 a -7,16, certeza da evidência moderada), também foram avaliados os desfechos dor, qualidade de vida e eventos adversos– resultados apresentados detalhadamente no Apêndice 1. Ainda que a certeza do corpo de evidências sobre eficácia e segurança tenha sido classificada como baixa, considerando-se que a TBA já está disponível no SUS e apresenta-se como única alternativa farmacológica recomendada em diretrizes internacionais, foi considerado que o balanço risco-benefício é favorável ao seu uso. A obtenção de bons resultados ainda é um desafio em alguns casos, como na disфонia abduutora espasmódica e nas distonias oromandibulares^{2,5}.

O **Quadro 5** descreve os locais de aplicação da TBA para as principais distonias focais.

Quadro 5 – Locais de aplicação de toxina botulínica tipo A para distonia.

Tipo de distonia	Seleção dos músculos
Blefaroespasma	Fechamento do olho: orbicular do olho. Expressão: corrugador e prócero.
Distonia Oromandibular	Depende da postura distônica: desvio (pterigoide lateral e temporal anterior), abertura (Pterigóideo lateral, digástrico, plastima, milo-hióideo e gênio- hióideo) ou fechamento (masseter, temporal anterior, pterigóideo medial) da mandíbula ou lingual (genioglosso).
Distonia laríngea ou disфонia espasmódica	Disфонia Espasmódica Abduutora: cricoaritenóideo posteriore e cricotireóideo. Disфонia espasmódica adutora: tireoaritenóideo e cricoaritenóideo lateral.
Distonia cervical	Depende da postura distônica (rotação, inclinação, flexão ou extensão), que geralmente se apresenta de forma mista.
Distonia de membro	A seleção é particularmente desafiadora na distonia de membros superiores, devido à complexidade dos movimentos do antebraço, mão e dedos e o número de músculos que podem contribuir para esses movimentos. Na distonia dos membros inferiores, a seleção é auxiliada pela análise da marcha e pela disponibilidade de dados normativos da marcha.

Fonte: Bentivoglio et al (2009)⁵⁴, Jost e Tatu (2015)⁵⁵, Karp e Alter (2017)⁵⁶, Contarino et al (2017)³⁵, Comella (2018)⁵⁷, Hassell e Charles (2020)⁵⁸.

Para o espasmo hemifacial, a atualização de uma revisão sistemática Cochrane publicada em 2020 não encontrou novo estudo clínico randomizado sobre o uso de TBA, além do pequeno estudo incluído na primeira versão da revisão, em 2005. Apesar disso, os autores reconhecem que este estudo apoia os resultados de grandes estudos observacionais, que demonstram uma taxa de sucesso da terapia de 76% a 100%⁴¹. A TBA deve ser injetada por via subcutânea e diluída a uma concentração mínima para minimizar sua difusão⁴⁸. Os músculos mais frequentemente tratados

no espasmo hemifacial são: orbicular do olho, corrugador, zigomático maior, zigomático menor, levantador do lábio superior e platísmia⁵⁹. A injeção na parte superior da face e no platísmia muitas vezes é suficiente, enquanto os músculos periorais devem ser selecionados apenas em casos graves, já que a aplicação nesses locais pode levar à queda do ângulo da boca e fraqueza⁴⁸.

Cabe destacar que não há consenso sobre a dose ideal em grande parte das distonias focais e no espasmo hemifacial; sendo assim, deve-se seguir as recomendações da bula de cada formulação, bem como considerar as características de cada paciente para otimização do tratamento⁶⁰.

Medicamentos

Toxina botulínica tipo A: frasco-ampola com 100 U e frasco-ampola com 500 U.

Esquemas de administração

A aplicação de TBA deve ser realizada por médico devidamente capacitado, especialista em medicina física e reabilitação (fisiatria), neurologia, neuropediatria ou neurocirurgia. A dose total por sessão de tratamento e o intervalo de aplicação deve seguir as recomendações das bulas oficiais dos medicamentos, e distribuída entre os músculos selecionados. O item Tratamento com toxina botulínica tipo A (TBA) traz algumas orientações sobre a seleção dos músculos para aplicação da TBA nas distonias focais e espasmo hemifacial.

Vale destacar que não há consenso sobre as doses ideais em grande parte das distonias focais e espasmo hemifacial e que a recomendação em bula de cada apresentação comercial bem como de cada paciente terá que ser considerada para otimização do tratamento⁶⁰⁻⁶⁷.

- em adultos, recomenda-se uma dose máxima por aplicação de TBA-100 U = 360 U e de TBA-500 U = 1.000 U;
- em crianças, recomenda-se uma dose máxima, por sessão de aplicação, de até 6 U/kg ou 300 U de TBA-100 U.
- a TBA-500 U não foi registrada para tratamento das distonias em menores de 2 anos.

Outras recomendações para a administração de TBA são:

- utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para reconstituição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e a aspiração do medicamento para a seringa de injeção;
- utilizar a menor dose eficaz estimada em cada aplicação;
- prolongar o intervalo entre as reaplicações o máximo possível;

- aplicar as injeções em múltiplos pontos em cada músculo (pelo menos dois pontos, podendo ser mais nos músculos grandes);
- observar a idade aprovada para uso das diferentes apresentações comerciais, uma vez que algumas são contraindicadas para menores de 18 anos em suas bulas.
- administrar a TBA em todos os músculos desejados na mesma sessão de aplicação;
- considerar, em decisão colegiada, o uso de EMG ou eletroestimulação para as aplicações de TBA em casos especiais, quando determinados músculos não podem ser adequadamente palpados ou quando o paciente é refratário ao tratamento, para otimizar a administração da toxina.

Critérios de interrupção

A duração do tratamento não é pré-determinada. Deve-se iniciar a administração de TBA se não houver nenhum critério de exclusão e o tratamento deve ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica. A TBA parece ser segura e eficaz mesmo quando as aplicações são repetidas ao longo de muitos anos. No entanto, cabe alertar que doses cumulativas excessivas podem ser perigosas, principalmente em crianças^{2,19}.

Será considerada falha terapêutica o fato de os pacientes não obterem os benefícios esperados com o tratamento (diminuição da frequência e da gravidade dos espasmos; diminuição da dor ou do desconforto ocasionado pelos espasmos; melhora da atividade funcional e da qualidade de vida dos pacientes) ou apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram em suas atividades habituais.

Os principais efeitos adversos da TBA consistem em fraqueza muscular na região injetada ou ao redor dela², mas costumam ser transitórios⁶. No blefaroespasma pode haver ptose, problemas de visão, lacrimejamento ou olhos secos⁴⁷ e em pacientes com distonia cervical pode haver fraqueza cervical e disfagia⁶. Efeitos colaterais sistêmicos envolvem mal-estar generalizado, febre e outros sintomas semelhantes aos da gripe, ou erupção cutânea⁶⁸.

A presença provável de anticorpos contra a TBA, definida por perda de resposta terapêutica após um determinado número de aplicações em paciente com melhora inicial também seria um critério para interrupção do tratamento. A fim de reduzir a chance de resposta de anticorpos, uma possível estratégia é respeitar o tempo mínimo entre as reaplicações, de acordo com a bula³⁵.

8.3. Outros tratamentos farmacológicos

O tratamento da distonia com medicamentos orais é descrito na literatura, tais como anticolinérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Entretanto, é importante ressaltar que a maior parte das evidências que apoiam o uso desses medicamentos são provenientes de pequenos ensaios controlados, ensaios não cegos, revisões retrospectivas e experiências anedóticas⁴⁰ e que nenhum desses medicamentos é recomendado neste Protocolo.

Existem ainda medicamentos orais destinados ao tratamento específico de distonias herdadas ou adquiridas, como é o caso da levodopa na distonia responsiva à dopa; a terapia de quelação na distonia com acúmulo de manganês no cérebro; e a suplementação de zinco na doença de Wilson⁵. Quando a dor está presente e é refratária aos demais tratamentos, o que é particularmente comum nas distonias mais graves, analgésicos podem ser administrados⁴⁰.

Para o espasmo hemifacial também há diversos medicamentos estudados, que, até o momento, revelam uma eficácia inconsistente. Entre eles estão: carbamazepina, clonazepam, gabapentina e baclofeno, anticolinérgicos e haloperidol⁴³.

Além da falta de evidência sobre a eficácia desses medicamentos na distonia e no espasmo hemifacial, seu uso apresenta o risco potencial de causar eventos adversos que podem afetar as atividades diárias dos pacientes, incluindo sedação, fadiga, prejuízos na coordenação e concentração e reações de abstinência^{40,43}.

9. MONITORAMENTO

O monitoramento deve ser realizado por meio do registro e avaliação de informações relevantes sobre o tratamento, incluindo informações sobre o diagnóstico, grupos musculares abordados, doses utilizadas e registro de eventos adversos. Com o uso de doses adequadas, e respeitando-se a técnica correta de aplicação por profissionais credenciados e experientes, a TBA é um tratamento seguro². O paciente ou o seu responsável deve ser orientado a procurar o médico imediatamente se qualquer efeito indesejável surgir.

O uso de TBA pode ser necessário por vários anos, sendo fundamental o gerenciamento da evolução clínica e física dos pacientes nos períodos entre as administrações, o que pode reduzir a frequência das aplicações, reduzindo também a probabilidade de falta de resposta secundária – - caracterizada por um benefício inicial nos sintomas após o tratamento com TBA, seguido de perda de resposta em injeções subsequentes. Neste sentido, destaca-se a importância de observar o prazo para repetição de aplicações, que não deve ser inferior ao recomendado em bula.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso da TBA.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.

A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, assim como a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários.

Pacientes com suspeita de distonia ou espasmo hemifacial devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com distonia ou espasmo hemifacial deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade

funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Sempre que disponível, a confirmação do diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com distonia ou espasmo hemifacial devem ser realizados em serviços especializados. Se administrada a TBA, essa aplicação deve ser realizada por profissionais capacitados para tal. A equipe multidisciplinar deve incluir, sempre que possível, médico(s) com especialização em medicina física e reabilitação, fisioterapia, neurologia, neurocirurgia ou neuropediatria.

O objetivo desses serviços é viabilizar uma estrutura de apoio no SUS para o atendimento dos pacientes com a aplicação da TBA e o acompanhamento da resposta terapêutica, promovendo, assim, o uso racional do medicamento e dos recursos humanos e materiais. A experiência com a criação de um serviço especializado em distonias e espasmo hemifacial e com a implantação dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde para o tratamento com TBA levou, ao longo dos anos, a uma redução significativa nos gastos públicos com esse tratamento, além de permitir uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos⁷⁰.

Os seguintes procedimentos neurocirúrgicos e suas OPME compatíveis encontram-se na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

04.03.08.002-9 - Implante de gerador de pulsos p/ estimulação cerebral (inclui conector)

07.02.01.015-4 - Gerador p/ estimulação cerebral

07.02.01.010-3 - Conjunto de eletrodo e extensão p/ estimulação cerebral

04.03.08.001-0 - Implante de eletrodo para estimulação cerebral.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pana A, Saggi B. Dystonia. In: *StatPearls*. ; 2021.
2. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS GUIDELINES EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. 2011;(July 2009):5-18. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. 2013;28(7):863-873. doi:10.1002/mds.25475
4. Ministerio de salud. Chile. *Orientación de Manejo Clínico Sobre Diagnóstico y Tratamiento Con Toxina Botulínica Tipo A y Rehabilitación Del Blefaroespasma, Distonia Oromandibular, Distonia Cervical, Síndrome de Meige y Espasmo Hemifacial.*; 2016.
5. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):77-100. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.002
6. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):25. doi:10.1038/s41572-018-0023-6
7. Steeves TD, Day L, Dykeman J. The Prevalence of Primary Dystonia : A Systematic Review and Meta-analysis. 2012;27(14):1789-1796. doi:10.1002/mds.25244
8. Muller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*. 2002;59(6):941-943. doi:10.1212/01.WNL.0000026474.12594.0D
9. Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Fleck S, Schroeder H. Hemifacial Spasm. *Dtsch Arztebl Int*. Published online October 12, 2012. doi:10.3238/arztebl.2012.0667
10. Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, et al. A Comparative Study of Primary and Secondary Hemifacial Spasm. *Arch Neurol*. 2006;63(3):441. doi:10.1001/archneur.63.3.441
11. Yaltho TC, Jankovic J. The Many Faces of Hemifacial Spasm: Differential Diagnosis of Unilateral Facial Spasms. *Movement Disorders*. 2011;26(9):1582-1592. doi:10.1002/mds.23692
12. Conte A, Falla M, Diana MC, et al. Spread of Muscle Spasms in Hemifacial Spasm. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(1):53-55. doi:10.1002/mdc3.12106
13. Li T, Feng Z, Song C, Liang Z. Hemifacial spasm is not affected by state of consciousness: a case report. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):138. doi:10.1186/s40001-021-00616-5
14. Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial Spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol*. 1990;47(11):1233-1234. doi:10.1001/archneur.1990.00530110095023
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. *Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2016 107 p.*
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de Graduação Da Qualidade Da Evidência e Força de Recomendação Para Tomada de Decisão Em Saúde.*; 2014.
17. Schünemann H, Brożek J, GordonGuyatt, Oxman A. *GRADE Handbook.*; 2013.

18. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Movement Disorders*. 2009;24(12):1725-1731. doi:10.1002/mds.22597
19. Tamás G, Abrantes C, Valadas A, et al. Quality and reporting of guidelines on the diagnosis and management of dystonia. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):275-283. doi:10.1111/ene.13488
20. Albanese A, Sorbo F Del, Comella C, et al. Dystonia rating scales: Critique and recommendations. *Movement Disorders*. 2013;28(7):874-883. doi:10.1002/mds.25579
21. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. 2013;4(April):1-7. doi:10.3389/fneur.2013.00034
22. Chopade T, Bollu PC. Hemifacial Spasm. In: *StatPearls*. ; 2022.
23. Namgung R, Tsang R. Tetany. In: *Pediatric Clinical Advisor*. Elsevier; 2007:556. doi:10.1016/B978-032303506-4.10322-0
24. Makkouk AH, Oetgen ME, Swigart CR, Dodds SD. Trigger finger: etiology, evaluation, and treatment. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008;1(2):92-96. doi:10.1007/s12178-007-9012-1
25. Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):715-726. doi:10.1038/nrrheum.2010.180
26. Camargos S, Cardoso F. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(11):921-936. doi:10.1590/0004-282x20160140
27. Berlot R, Bhatia KP, Kojović M. Pseudodystonia: A new perspective on an old phenomenon. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;62:44-50. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.02.008
28. Solís-García del Pozo J, de Cabo C, Solera J. Treatment of Satoyoshi syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):146. doi:10.1186/s13023-019-1120-7
29. Raju S, Ravi A, Prashanth LK. Cervical dystonia mimics: A case series and review of the literature. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2019;9:1-11. doi:10.7916/tohm.v0.707
30. Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. Published online December 11, 2018. doi:10.5603/PJNNS.a2019.0046
31. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med*. 2021;10(11):2479. doi:10.3390/jcm10112479
32. Elia AE, Lalli S, Albanese A. Differential diagnosis of dystonia. 2010;17:1-8. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03052.x
33. Vercueil L. Myoclonus and movement disorders. *Neurophysiologie Clinique*. 2007;36(2006):327-331. doi:10.1016/j.neucli.2006.12.002
34. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. 2021;0. doi:10.5061/dryad.6hdr7sqxx
35. Contarino MF, Tijssen MAJ. Clinical Practice : evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. 2017;8(February):1-11. doi:10.3389/fneur.2017.00035
36. Ma Q, Ran H, Ou C, Liu X, Lu Y, Huang H. Is myasthenia gravis a contraindication for botulinum toxin ? 2022;95(58):44-47. doi:10.1016/j.jocn.2021.11.010

37. Temel Y, Kocabicak E, Hoellig A, Falkenburger B, Tan S. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Published online April 2015:1051. doi:10.2147/NDT.S46583
38. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord*. 2016;3(19):1-18. doi:10.1186/s40734-016-0047-6
39. Albanese A, Giovanni M Di, Lalli S. Dystonia : diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26:5-17. doi:10.1111/ene.13762
40. Jinnah HA. Medical and Surgical Treatments for Dystonia. *Neurol Clin*. 2020;38(2):325-348. doi:10.1016/j.ncl.2020.01.003
41. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm*. 2016;123(3):251-258. doi:10.1007/s00702-015-1453-x
42. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of Dystonia. Published online 2014:139-152. doi:10.1007/s13311-013-0231-4
43. Hu W, Stead M. Deep brain stimulation for dystonia. *Transl Neurodegener*. 2014;3(1):2. doi:10.1186/2047-9158-3-2
44. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação No 770/2022. Estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical. 2022.
45. Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep Brain Stimulation Treating Dystonia : A Systematic Review of Targets , Body Distributions and Etiology Classifications. 2021;15(November):1-11. doi:10.3389/fnhum.2021.757579
46. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA. *Guía Oficial Para El Diagnóstico y Tratamiento de Las Distonías.*; 2012.
47. Duarte GS, Rodrigues FB, Marques RE, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD004900.pub3
48. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):27-31. doi:10.1016/j.jns.2015.06.032
49. Moore P, Naumann M. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2003.
50. Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, et al. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD004899.pub3
51. Brin M, Maltman J, James C. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics*. Published online October 2014:227. doi:10.2147/BTT.S65603
52. Ferrari A. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: a critical appraisal. *Funct Neurol*. 2018;33(1):7. doi:10.11138/FNeur/2018.33.1.007
53. Pohar R, Rabb D. *Switching Botulinum Toxin A Products for Patients with Upper Limb Spasticity or Cervical Dystonia: A Review of Clinical Effectiveness.*; 2018.

54. Bentivoglio AR, Fasano A, Albanese A. *Botulinum Neurotoxin in Tremors, Tics, Hemifacial Spasm, Spasmodic Dysphonia, and Stuttering*. First Edit. Elsevier Inc.; 2009. doi:10.1016/B978-1-4160-4928-9.00010-X
55. Jost WH, Tatu L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(3):224-226. doi:10.1002/mdc3.12172
56. Karp B, Alter K. Muscle Selection for Focal Limb Dystonia. *Toxins (Basel)*. 2017;10(1):20. doi:10.3390/toxins10010020
57. Comella CL. Systematic review of botulinum toxin treatment for oromandibular dystonia. *Toxicon*. 2018;147:96-99. doi:10.1016/j.toxicon.2018.02.006
58. Hassell TJW, Charles D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):269. doi:10.3390/toxins12040269
59. Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum Toxin for the Treatment of Hemifacial Spasm: An Update on Clinical Studies. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):881. doi:10.3390/toxins13120881
60. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*. 2013;67:94-114. doi:10.1016/j.toxicon.2012.12.004
61. Allergan produtos farmacêuticos Ltda. Bula do medicamento BOTOX® (toxina onabotulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101470045>
62. Laboratório Químico farmacêutico Bergamo Ltda. Bula do medicamento BOTULIFT® (toxina botulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106460180>
63. Blau Farmacêutica S.A. Bula do medicamento BOTULIM® (toxina botulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116370143>
64. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento DYSPORT® (toxina botulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=169770001>
65. Moksha 8 Brasil Distribuidora E Representação De Medicamentos Ltda. Bula do medicamento NABOTA® (toxina botulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=164250006>
66. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula do medicamento PROSIGNE® (toxina botulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=102980317>
67. Merz farmacêutico Comercial LTDA. Bula do medicamento XEOMIN® (toxina incobotulínica A). Accessed March 30, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=188020001>
68. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders*. 2013;28(7):1001-1012. doi:10.1002/mds.25552

69. Klomjai W, Katz R, Lackmy-valle A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). 2015;58:208-213. doi:10.1016/j.rehab.2015.05.005
70. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação No 252/2017. Distonias e Espasmo Hemifacial. 2017.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Eu, _____
(nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de toxina botulínica tipo A, indicada para o tratamento da distonia e espasmo hemifacial.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da frequência e intensidade dos espasmos (contração involuntária do músculo);
- diminuição da dor ou do desconforto ocasionados pelas contrações;
- melhora da atividade funcional e da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

Fui também claramente informado(a) a respeito das contraindicações, dos potenciais efeitos adversos e dos riscos a seguir:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos variam de acordo com o local de aplicação. Os mais relatados nas distonias são tontura, fraqueza geral, cansaço, sonolência, mal-estar geral, dificuldade para engolir, náusea, boca seca, dor de cabeça e irritabilidade; no blefaroespasmo (espasmo de pálpebra) e no espasmo hemifacial, são irritação nos olhos, lacrimejamento, relaxamento e inchaço da pálpebra e queixas sobre a visão.

Fui também informado(a) que este medicamento não tem por objetivo curar a causa da distonia. Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada, e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

Estou ciente de que que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste na descrição do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Distonias e espasmo hemifacial contendo as informações referentes à metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão).

O documento tem como objetivo explicitar o processo de atualização do texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais interessados no tema. O grupo desenvolvedor foi composto por profissionais de saúde, pesquisadores, gestores, metodologistas e representantes da população-alvo, e teve a coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesses, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O processo de atualização do PCDT de Distonias e espasmo hemifacial se iniciou com a reunião para delimitação do escopo de atualização do referido documento, realizada virtualmente, no dia 13 de setembro de 2021. A dinâmica da reunião incluiu a discussão de cada seção do PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 1, de 29 de maio de 2017, bem como das condutas clínicas e das tecnologias que poderiam ser priorizadas para que fosse realizada revisão sistemática das evidências com ou sem formulação de recomendações, sendo norteada por uma revisão prévia de diretrizes internacionais e revisões sistemáticas recentemente publicadas. Nesta ocasião, foi definido que seria conduzida uma síntese de evidências acerca da eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de distonias e espasmo hemifacial, bem como uma revisão de escopo para identificação de quais indicações a estimulação cerebral profunda (DBS, do inglês *Deep Brain Stimulation*) tem sido estudada, quais indicações tem apresentado resultados mais promissores e quais tipos de estudos estão disponíveis sobre o uso da tecnologia no tratamento das distonias.

Em uma segunda reunião com o painel de especialistas, ocorrida em 17 de fevereiro de 2022, foram apresentados os resultados referentes às revisões sistemáticas conduzidas sobre o uso da TBA no tratamento de distonias com consequente formulação de recomendações e foram apresentados os resultados da revisão de escopo sobre o uso da DBS no tratamento de distonias. Na referida reunião, verificou-se que, diante das evidências, seria possível demandar à Conitec a avaliação de ampliação de uso da DBS (disponível no SUS para outras indicações) para distonia cervical e distonia primária generalizada. Desta forma, estabeleceu-se uma nova pergunta de pesquisa. O Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade *“recomendar a ampliação de uso da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes refratários a terapia convencional”*.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Distonias e espasmo hemifacial foi apresentada na 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em janeiro de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Revisão Sistemática e meta-análise do Ministério da Saúde¹, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) (**Quadro A**)^{2,3}.

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Foram conduzidas revisões sistemáticas sobre o uso da TBA e da DBS no tratamento da distonia. Dessa forma, foram elaboradas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO. Foi apresentada para a pergunta PICO a avaliação GRADE, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão.

Além disso, foi elaborada proposta de novo texto para o PCDT, considerando as recomendações de diretrizes clínicas elaboradas com base em revisões sistemáticas da literatura. O texto foi complementado com informações oriundas de revisões sistemáticas, estudos de prevalência e outros que pudessem contribuir para um documento mais informativo, tendo todas as citações sido referenciadas.

Após a síntese das evidências, duas reuniões de recomendações foram realizadas com o painel de especialistas, em 17 de fevereiro e 10 de outubro de 2022. Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação poderia ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, foram documentadas ao longo do texto. Dessa forma, a direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões. Buscou-se consenso em relação à recomendação e esse foi obtido por unanimidade.

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (**Quadro B**).

Quadro B - Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público-alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.

Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Na sequência, são apresentados os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel de especialistas, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE, para a pergunta PICO em questão.

QUESTÃO 1: A TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A (TBA) É EFICAZ E SEGURA PARA O TRATAMENTO DA DISTONIA?

Diante dos resultados de uma busca exploratória por revisões sistemáticas que tenham avaliado a TBA no tratamento de distonia, optou-se por realizar uma nova revisão sistemática, considerando que as revisões disponíveis avaliavam as formas de distonia sempre para populações ou tipos de distonia específicos. A estrutura da pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO, está descrita no **Quadro C**.

Quadro C - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com distonia primária ou secundária e de qualquer tipo
Intervenção (tecnologia)	Toxina botulínica do tipo A
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	Dor, qualidade de vida, eventos adversos e alteração em qualquer escala utilizada para avaliar distonias
Delineamento de estudo	Estudos clínicos randomizados

Recomendação: Recomendamos o uso de toxina botulínica do tipo A para o tratamento da distonia (recomendação forte, certeza de evidência moderada).

Métodos e resultados da busca

Foram realizadas buscas sistematizadas da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE, BVS para a identificação de estudos clínicos randomizados. A estratégia combinou a população relacionada à distonia e a toxina botulínica. Foram também conduzidas buscas na literatura cinzenta (*Open Grey*) e buscas manuais nas listas de referências dos estudos relevantes, de acordo com o estabelecido na revisão original. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 28/09/2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro D**.

Quadro D. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso de toxina botulínica do tipo A no tratamento da distonia.

Bases de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	(((((("Dystonia"[Mesh]) OR "Dystonic Disorders"[Mesh]) OR "Meige Syndrome"[Mesh] OR "Meige Syndrome"[Mesh] OR (Muscle Dystonia) OR (Dystonia, Muscle) OR (Dystonia, Paroxysmal) OR (Paroxysmal Dystonia) OR (Dystonia, Diurnal) OR (Diurnal Dystonia) OR (Dystonia, Limb) OR (Limb Dystonia) OR (Dystonic Disorder) OR (Dystonia Disorders) OR (Dystonia Disorder) OR (Adult-Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult-Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Autosomal Dominant Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Dominant) OR (Autosomal Recessive Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Recessive) OR (Childhood Onset Dystonias) OR (Childhood Onset Dystonia) OR (Dystonia, Childhood Onset) OR (Dystonias, Childhood Onset) OR (Dystonia, Primary) OR (Dystonias, Primary) OR (Primary Dystonia) OR (Primary Dystonias) OR (Dystonia, Secondary) OR (Dystonias, Secondary) OR (Secondary Dystonias) OR (Secondary Dystonia) OR (Dystonias, Sporadic) OR (Dystonia, Sporadic) OR (Sporadic Dystonia) OR (Sporadic Dystonias) OR (Familial Dystonia) OR

Bases de dados	Estratégia de busca
	<p>(Dystonia, Familial) OR (Dystonias, Familial) OR (Familial Dystonias) OR (Dystonia, Hereditary) OR (Dystonias, Hereditary) OR (Hereditary Dystonia) OR (Hereditary Dystonias) OR (Familial Dystonia, Idiopathic) OR (Dystonia, Idiopathic Familial) OR (Dystonias, Idiopathic Familial) OR (Familial Dystonias, Idiopathic) OR (Idiopathic Familial Dystonia) OR (Idiopathic Familial Dystonias) OR (Focal Dystonia) OR (Dystonia, Focal) OR (Dystonias, Focal) OR (Focal Dystonias) OR (Pseudodystonia) OR (Pseudodystonias) OR (Dystonia, Psychogenic) OR (Dystonias, Psychogenic) OR (Psychogenic Dystonia) OR (Psychogenic Dystonias) OR (Writer's Cramp) OR (Writer Cramp) OR (Writers Cramp) OR (Adult-Onset Dystonias) OR (Adult Onset Dystonias) OR (Adult-Onset Dystonia) OR (Dystonia, Adult-Onset) OR (Dystonias, Adult-Onset) OR (torticollis) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonias) OR (Dystonia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Brueghel Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesias) OR (Dyskinesia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dyskinesias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndromes) OR (Dystonia Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonia Syndromes, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesia) OR (Dyskinesia, Idiopathic Orofacial) OR (Dyskinesias, Idiopathic Orofacial) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesias) OR (Orofacial Dyskinesia, Idiopathic) OR (Orofacial Dyskinesias, Idiopathic))) AND (((("Botulinum Toxins"[Mesh] OR (Toxins, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxins) OR (Neurotoxins, Botulinum) OR (Botulinum Toxin) OR (Toxin, Botulinum) OR (Clostridium botulinum Toxins) OR (Toxins, Clostridium botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin) OR (Neurotoxin, Botulinum) OR (Botulin)))))) AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))</p>
EMBASE	<p>('dystonia'/exp OR 'dystonia' OR 'dystonic disorder'/exp OR 'dystonias' OR 'dystonic disorders' OR 'dystonic disorder') AND ('botulinum toxin a'/exp OR 'btxa' OR 'bont a' OR 'bont a ds' OR 'bont serotype a' OR 'clostridium botulinum neurotoxin a' OR 'clostridium botulinum neurotoxin type a' OR 'clostridium botulinum type a neurotoxin' OR 'abobotulinum toxin a' OR 'abobotulinumtoxin a' OR 'abobotulinumtoxina' OR 'agn 151607' OR 'agn151607' OR 'azzalure' OR 'bocouture' OR 'botox' OR 'botox (100 u) injection' OR 'botox (oculium)' OR 'botox 100e' OR 'botox a' OR 'botox cosmetic' OR 'botulin a' OR 'botulin toxin a' OR 'botulinium a toxin' OR 'botulinum a exotoxin' OR 'botulinum a toxin' OR 'botulinum neurotoxin a' OR 'botulinum neurotoxin type a' OR 'botulinum toxin a' OR 'botulinum toxin type a' OR 'botulinum toxins, type a' OR 'clostridium botulinum a toxin' OR 'clostridium botulinum endotoxin' OR 'clostridium botulinum toxin type a' OR 'daxibotulinum toxin a' OR 'daxibotulinumtoxin a' OR 'daxibotulinumtoxina' OR 'dwp 450' OR 'dwp450' OR 'dyslor' OR 'dysport' OR</p>

Bases de dados	Estratégia de busca
	<p>'evabotulinum toxin a' OR 'evabotulinumtoxin a' OR 'evabotulinumtoxina' OR 'evosyal' OR 'gemibotulinum toxin a' OR 'gemibotulinumtoxin a' OR 'gemibotulinumtoxina' OR 'incobotulinum toxin a' OR 'incobotulinumtoxin a' OR 'incobotulinumtoxina' OR 'jeuveau' OR 'letibotulinum toxin a' OR 'letibotulinumtoxin a' OR 'letibotulinumtoxina' OR 'meditoxin' OR 'mt 10109' OR 'mt10109' OR 'nabota' OR 'nivobotulinum toxin a' OR 'nivobotulinumtoxin a' OR 'nivobotulinumtoxina' OR 'nt 201' OR 'nt201' OR 'nuceiva' OR 'oculinum' OR 'onabotulinum toxin a' OR 'onabotulinumtoxin a' OR 'onabotulinumtoxina' OR 'onaclostox' OR 'pm 12759' OR 'pm12759' OR 'prabotulinum toxin a' OR 'prabotulinumtoxin a' OR 'prabotulinumtoxin a xvfs' OR 'prabotulinumtoxina' OR 'prabotulinumtoxina xvfs' OR 'prabotulinumtoxina-xvfs' OR 'prosigne' OR 'purtox' OR 'qm 1114' OR 'qm1114' OR 'relabotulinum toxin a' OR 'relabotulinumtoxin a' OR 'relabotulinumtoxina' OR 'reloxin' OR 'rtt 150' OR 'rtt150' OR 'vistabel' OR 'vistabex' OR 'xeomeen' OR 'xeomin') AND ('crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)) AND [embase]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>
Cochrane Library	<p>#1 dystonia* #2 MeSH descriptor: [Dystonia] explode all trees #3 dystonic* #4 MeSH descriptor: [Dystonic Disorders] explode all trees #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees #7 Botulinum Toxins #8 (botulinum or botulinium) and (toxin or toxins) #9 botulin* #10 Botox #11 Dysport #12 Prosigne #13 Xeomin #14 OnabotulinumtoxinA #15 AbobotulinumtoxinA #16 IncobotulinumtoxinA #17 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 #18 #5 AND #17 in Trials</p>
BVS: LILACS, IBECs, Odontologia, BINACIS, BRISA/RedTES A, LIPECS	<p>((((mh:("Distonia") OR ("Distonia") OR (dystonia) OR (distonía) OR mh:("Dystonic Disorders")) OR ("Distúrbios Distônicos") OR ("Trastornos Distónicos") OR ("Câimbra do Escr*") OR ("Cãibra do Escriv*"))) AND (mh:"Toxinas Botulínicas Tipo A" OR (toxinas botulínicas tipo a) OR (botulinum toxins, type a) OR (toxinas botulínicas tipo a) OR (botox) OR (meditoxin) OR (neuronox) OR (neurotoxina botulínica tipo a) OR (oculinum) OR (onabotulinumtoxina a) OR (onabotulinumtoxinaa) OR (toxina botulínica a) OR (toxina botulínica tipo a) OR (toxina de clostridium botulinum tipo a) OR (vistabel) OR (vistabex))) AND (db:("LILACS" OR "BBO" OR "BINACIS" OR "BRISA" OR "LIPECS"))</p>

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI⁴. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador. Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: pacientes adultos ou crianças com diagnóstico de distonia de qualquer tipo

(b) Tipo de intervenção: TBA em qualquer dose.

(c) Tipos de estudos: foram considerados os ensaios clínicos randomizados que compararam a TBA ao placebo ou outras alternativas disponíveis no SUS.

(d) Desfechos: dor, qualidade de vida, eventos adversos e alterações em qualquer escala utilizada para avaliar distonia.

(e) Idioma: foram mantidos apenas os textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés com instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0), tanto a versão para ECR paralelos, quanto para ECR cruzados⁵. Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a abordagem GRADE⁶.

Tendo em vista que a ampla maioria dos estudos clínicos avaliou a distonia cervical e que isso reflete a sua maior prevalência - evidenciada em diversos estudos populacionais⁷ - a descrição dos resultados engloba desfechos avaliados entre quatro e seis semanas e tem como foco esse tipo de distonia. Resultados para os demais tipos de distonia também são apresentados, mas sem que seja feita meta-análise, exceto para os desfechos de evento adverso e dor, em que os resultados foram agrupados independentemente do tipo de distonia. Todos os estudos encontrados incluíram uma população adulta.

Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 1.374 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 254) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 65 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo (**Figura A**). A lista de estudos excluídos e a razão para exclusão é apresentada no **Quadro E**.

Foram identificadas 28 publicações de 25 estudos diferentes. Dezesete dos 25 estudos clínicos relatou resultados da avaliação de pacientes com distonia cervical: Blackie (1990)⁸, Brans (1996)⁹, Charles (2012)¹⁰, Comella (2011)¹¹, Greene (1990)¹², Jankovic (2021)¹³, Koller (1990)¹⁴, Lew (2018)^{15,16}, Lorentz (1991)¹⁷, Moore (1991)¹⁸, Poewe (2016)¹⁹⁻²¹, Poewe (1998)²², Truong (2005)²³, Truong (2010)²⁴, Yi (2018)²⁵, Wissel (2001)²⁶ e Stankovic (2018)²⁷; dois estudos sobre blefaroespasma: Mitsikostas (2020)²⁸ e Jankovic (2011)²⁹; três estudos de membros superiores: Rajan (2021)³⁰, Tsui (1993)³¹ e Kruisdijk (2007)³²; um estudo de distonia hemifacial: Pongvarin (1995)³³; um estudo, Bonanni (2007)³⁴, de distonia axial lateral secundária à doença de Parkinson; e um de distonia do pé, Rieu (2017)³⁵, também associada à doença de Parkinson. Todos os estudos primários avaliariam pacientes adultos. Exceto por dois estudos clínicos, um que comparou TBA ao triexifenidil (Brans 1996)⁹ e um que comparou TBA à fisioterapia (Stankovic 2018)²⁷, em todos os demais o comparador foi placebo (n = 22). Oito estudos eram do tipo cruzado (*crossover*): Blackie (1990)⁸, Bonanni (2007)³⁴, Koller (1990)¹⁴, Lorentz (1991)¹⁷, Pongvarin (1995)³³, Tsui (1993)³¹; Yi (2018)²⁵ e Moore (1991)¹⁸. O tempo de seguimento dos estudos variou de quatro semanas até um ano. Cinco tipos de TBAs foram estudadas, três delas disponíveis no Brasil: Botox® (Allergan), Dysport® (Ipsen) e Xeomin® (Merz Pharmaceuticals); além da Neuronox® (Medytox), utilizada na Coreia, também não é registrada no Brasil uma nova forma de toxina: a toxina daxibotulínica (REVANCE). Sempre que mais de uma dose foi estudada, a mais alta era escolhida, já que a maioria dos estudos avaliaram uma dose de 500 U e todos os estudos que avaliaram variações de dose optaram por doses menores que 500 U.

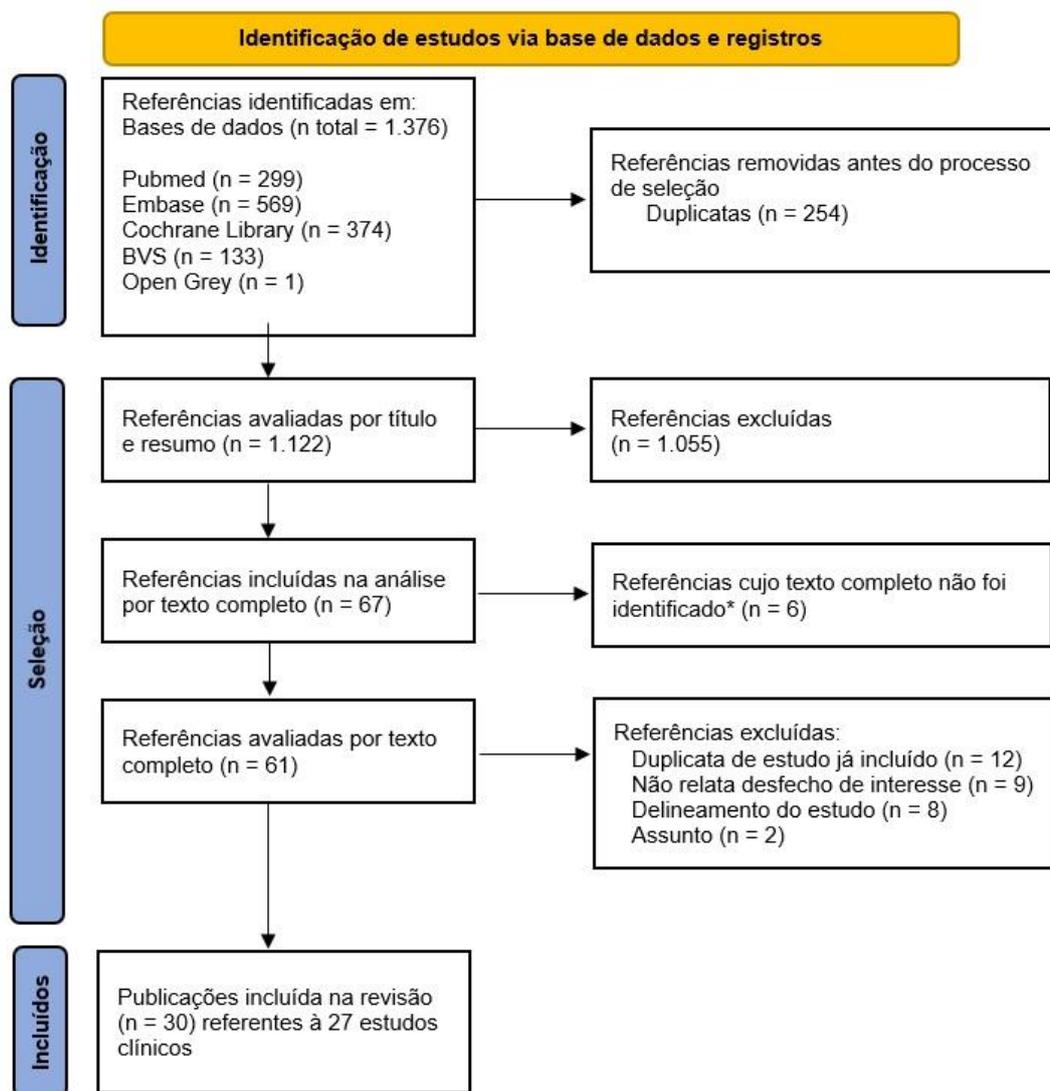


Figura A - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre TBA

Fonte: Autoria própria, adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

*[1] Relja M, Petravic D. Botulinum toxin type A injections for cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Can J Neurol Sci [Internet]*. 1993;20. [2] Lu CS, Chen RS, Tsai CH. Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc / Taiwan yi zhi [Internet]*. 1995;94(4):189–92. [3] Durif F, Rieu I, Durand E, Pereira B, Simonetta Moreau M, Ory-Magne F, et al. Botulinum toxin injections are effective to treat foot dystonia and pain associated in Parkinson’s disease. *Eur J Neurol*. 2015;22:345. [4] Brin MF, Blitzer A, Stewart CF, Diamond B, Pogoda JM. Botulinum toxin type A for adductor spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): double blind placebocontrolled assessment of dose and technique. *Neurology [Internet]*. 2001;56(8):A346–A346. [5] Evidente VGH, Brashear A, Comella C, Fernandez HH, Grafe S, LeDoux MS, et al. IncobotulinumtoxinA (XEOMIN; botulinum neurotoxin type A, free from accessory proteins): Flexibility of dosing and injection intervals in cervical dystonia. *PM R*. 2011;3(10):S215–S215. [6] Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol [Internet]*. 1988;50:583–91.

Quadro E - Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos – sínteses sobre toxina botulínica do tipo A em adultos

Delineamento de estudo
Dashtipour K, Wietek S, Rubin B, Maisonobe P, Bahroo L, Trosch R. AbobotulinumtoxinA using 2-mL dilution (500 U/2-mL) maintains durable improvement across multiple treatment cycles. <i>J Clin Mov Disord</i> . 2020 Aug 31;7:8. doi: 10.1186/s40734-020-00090-x.
Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. <i>Neurology</i> . 1989 Jan;39(1):80-4. doi: 10.1212/wnl.39.1.80.
Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 1990 Aug;53(8):633-9. doi: 10.1136/jnnp.53.8.633. PMID: 2213039; PMCID: PMC488162.
Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. <i>J Korean Med Sci</i> . 1993 Oct;8(5):334-40. doi: 10.3346/jkms.1993.8.5.334.
Scorr LM, Silver MR, Hanfelt J, Sperin E, Freeman A, Jinnah HA, Factor SA. Pilot Single-Blind Trial of AbobotulinumtoxinA in Oromandibular Dystonia. <i>Neurotherapeutics</i> . 2018 Apr;15(2):452-458. doi: 10.1007/s13311-018-0620-9.
Tsui JK, Eisen A, Stoessel AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. <i>Lancet (London, England)</i> . 1986;2(8501):245-7.
Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. <i>Neurology</i> . 1992 Mar;42(3 Pt 1):627-30. doi: 10.1212/wnl.42.3.627.
Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA, Scott AB. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. <i>Muscle Nerve</i> . 1992 Sep;15(9):1045-9. doi: 10.1002/mus.880150909. PMID: 1518513.
Não analisou ou relatou os resultados para desfechos de interesse
Coleman CM, Chang SF, Copley-Merriman C, Hubble J, Masaquel C. Health-related quality of life improvements with dysport in cervical dystonia. <i>PM R</i> . 2011;3(10):S190-S190.
Dreissen YEM, Dijk JM, Gelauff JM, Zoons E, van Poppelen D, Contarino MF, Zutt R, Post B, Munts AG, Speelman JD, Cath DC, de Haan RJ, Koelman JH, Tijssen MAJ. Botulinum neurotoxin treatment in jerky and tremulous functional movement disorders: a double-blind, randomised placebo-controlled trial with an open-label extension. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2019 Nov;90(11):1244-1250. doi: 10.1136/jnnp-2018-320071. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31221722; PMCID: PMC6860905.
Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, Comella CL. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. <i>J Neural Transm (Vienna)</i> . 2013 Dec;120(12):1699-707. doi: 10.1007/s00702-013-1048-3. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23779062; PMCID: PMC3834167.
Fernandez HH, Pappert EJ, Comella CL, Evidente VG, Truong DD, Verma A, Jankovic J. Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA in Subjects Previously Treated with Botulinum Toxin Versus Toxin-Naïve Subjects with Cervical Dystonia. <i>Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)</i> . 2013 Apr 18;3:tre-03-140-2921-1. doi: 10.7916/D87P8X43. PMID: 23610743; PMCID: PMC3629862.
Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. <i>Muscle Nerve</i> . 1991 Jul;14(7):672-5. doi: 10.1002/mus.880140711. PMID: 1922173.
Mitsikostas DD, Dekundy A, Hanschmann A, Althaus M, Scheschonka A, Pagan F, Jankovic J. Duration and onset of effect of incobotulinumtoxinA for the treatment of blepharospasm in botulinum toxin-naïve subjects. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2021 Oct;37(10):1761-1768. doi: 10.1080/03007995.2021.1965975. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34384301.
Ostergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Werdelin L, Sjö O, Winkel H. Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. <i>Electroencephalogr Clin Neurophysiol</i> . 1994 Dec;93(6):434-9. doi: 10.1016/0168-5597(94)90150-3. PMID: 7529693.

Relja M, Bozikov J. Comparison of the safety and efficacy of botulinum toxin type-A and anticholinergics in the treatment of cervical dystonia patients. <i>Movement Disorders</i> , Vol. 30, Suppl. 1,2015.
Umar M, Masood T, Badshah M. Effect of botulinum toxin A & task-specific training on upper limb function in post-stroke focal dystonia. <i>J Pak Med Assoc</i> . 2018 Apr;68(4):526-531. PMID: 29808039.
Duplicata de estudos já incluídos
Dashtipour K, Suarez G, Maisonobe P, Bahroo L, Truong D, Trosch R. Abobotulinumtoxina using 2-ml dilution maintains durable functional improvements across multiple treatment cycles. <i>Neurorehabil Neural Repair</i> [Internet]. 2018;32(12):1080--1080-. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01794282/full
Grafe S, Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A. Efficacy and safety of NT 201 (Xeomin®, botulinum neurotoxin free from complexing proteins) in cervical dystonia. 19th World Congress of Neurology, Free Paper Abstracts / Journal of the Neurological Sciences 285 S1 (2009) S57–S154.
Jankovic J, Comella C, Hauser RA, Patel AT, Gross TM, Rubio RG, et al. A phase 3 trial evaluating the efficacy, duration of effect, and safety of daxibotulinumtoxinA for injection in the treatment of cervical dystonia. <i>Neurology</i> . 2021;190(15):S34–5.
Lew M, Snyder D. Efficacy and Safety of a 2 mL Dilution of AbobotulinumtoxinA Compared With Placebo in Adult Patients With Cervical Dystonia [abstract]. <i>Mov Disord</i> . 2017; 32 (suppl 2) [Internet]. https://www.mdabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-a-2-ml-dilution-of-abobotulinumtoxin-a-compared-with-placebo-in-adult-patients-with-cervical-dystonia/ . Accessed February 3, 2022.
Patel AT, Lew MF, Dashtipour K, Isaacson S, Hauser RA, Ondo W, et al. Erratum: Sustained functional benefits after a single set of injections with abobotulinumtoxinA using a 2-mL injection volume in adults with cervical dystonia: 12- week results from a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 3b study (PLoS ONE (2021) 16:2 (e0245827) DOI: 10.1371/journal.pone.0245827). <i>PLoS One</i> . 2021;16(4).
Picaut P, Poewe W, Bihari K, Banach M, Bares M, Potulska-Chromik A, et al. Dysport®, abobotulinumtoxina, is effective with a favorable safety profile in the treatment of cervical dystonia: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>PM R</i> . 2014;6(9):S238–9.
Poewe W, Bihari K, Banach M, Bares M, Potulska-Chromik A, Ehler E, et al. Results from a double-blind and open-label phase 3 study of a novel liquid formulation of abobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of cervical dystonia. <i>Toxicon</i> . 2015;93:S50–S50.
Poewe W, Burbaud P, Castelnovo G, Jost WH, Ceballos-Baumann AO, Banach M, Potulska-Chromik A, Ferreira JJ, Bihari K, Ehler E, Bares M, Dzyak LA, Belova AN, Pham E, Liu WJ, Picaut P. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA liquid formulation in cervical dystonia: A randomized-controlled trial. <i>Mov Disord</i> . 2016 Nov;31(11):1649-1657. doi: 10.1002/mds.26760. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27653448.
Simonetta-Moreau M, Vohanka S, Ilkowski J, Magalhães M, Kovács T, Picaut P, et al. A new liquid formulation of abobotulinumtoxinA (Dysport®) significantly improves disease-specific quality of life (CDIP-58) and pain in cervical dystonia: A double-blind and open-label study. <i>Eur J Neurol</i> . 2016;23:223.
Singer C, Pappert E, Hanschmann A, Fernandez H. IncobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN1) administered at flexible intervals of 6-20 weeks in subjects with cervical dystonia. <i>Mov Disord</i> . 2012;27:S365–S365.
Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, Orlova O, Timerbaeva S; Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2010 Jun;16(5):316-23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.03.002. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20359934.
Truong D, Fernandez HH, Grafe SK. IncobotulinumtoxinA, (NT-201) injections are safe and effective in adult subjects with cervical dystonia across dosing intervals in a repeated dose-study. <i>Mov Disord</i> . 2011;26:S211–S211.

Assunto

Guglielmino G, Moraes BT, Villanova LC, Padovani M, Biase NG. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Jul 16;73:e87. doi: 10.6061/clinics/2018/e87. PMID: 30020342; PMCID: PMC6015262.

Kaňovský P, Pulte I, Comes G, Grafe S. Repeated treatments with NT 201 (Xeomin® Botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins) are safe and effective for up to 89 weeks in upper limb post-stroke spasticity. *J Neural Transm*. 2010;117(10):1236.

Resumo das evidências:

No **Quadro F**, são apresentadas as características dos estudos incluídos. Os resultados detalhados dos estudos primários incluídos são apresentados de acordo com cada desfecho e comparador no *Material Suplementar 1*.

Os principais vieses identificados nos ECR foram relacionados ao sigilo de alocação e ao cegamento – processos que não foram descritos ou o foram de maneira superficial. Ainda, poucos estudos tinham um protocolo publicado. A maioria dos estudos cruzados apresentou problemas com o tempo de *washout*, fazendo com que fossem classificados como de alto risco de viés (**Quadro G**), ainda que provavelmente esse viés favorecesse o placebo, tendo em vista que a bula³⁶ da toxina botulínica indica que seus efeitos duram em média quatro a seis meses enquanto o tempo de *washout* não foi superior a 3 meses

Quadro F – Características dos estudos clínicos avaliando toxina botulínica do tipo A (TBA) no tratamento da distonia

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
Blackie ⁸ (1989)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Cervical	19 pacientes entre 19 e 73 anos	Placebo	12 semanas na fase cega	Tipo da TBA: não descrito. Injeções de TBA: 480 UI; uma única vez para cada ciclo do crossover, nos dois músculos mais ativos dos pares esternocleidomastóideo, esplênio da cabeça e trapézio foram injetados	- Escala Tsui - Dor - Avaliação do paciente sobre a mudança nos sintomas motores - Eventos adversos
Bonanni ³⁴ (2007)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Axial lateral	9 pacientes com doença de Parkinson entre 65 e 81 anos	Placebo	Sem descrição, mas cada etapa do crossover durou 3 meses	Tipo da TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 150 U nos músculos paravertebrais.	- <i>Trunk Dystonia Disability Scale</i> - Dor (EVA)
Brans ⁹ (1996)	ECR, duplo-cego	Cervical	66 pacientes com idades médias de 51,2 (12) anos no grupo comparador e de 50,1 (11,9) no grupo de TBA	Triexifenidil	12 semanas	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 292 unidades de camundongo (1ª sessão, no início) e 262 (2ª sessão, após 8 semanas).	- TWSTRS - TWSTRS-Pain - Escala de Tsui para incapacidade e para dor - MOS- <i>Quality of Life Scale</i>
Charles ¹⁰ (2012)	ECR, aberto (1º período) e duplo-cego (2º período)	Cervical	170 pacientes entre 30 e 76 anos	Placebo	1º período: 10 semanas. 2º período: 10 semanas.	Tipo de TBA: toxina onobotulínica A Injeções de TBA: dose máxima de 360 UI; administrações uma única vez para cada período, nos	- <i>Cervical Dystonia Severity Scale</i> - Physician Global Assessment Scale - Amplitude de movimento - Dor

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Dystonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
					Intervalos de até 6 semanas entre os períodos.	músculos determinados pelo médico com base na apresentação clínica individual e regime de tratamento previamente estabelecido.	<ul style="list-style-type: none"> - Incapacidade funcional - Eventos adversos
Cole ³⁷ (1995)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Dystonia focal da mão	10 pacientes com média de 49,4 anos	Placebo	Não fica claro, mas ao menos 4 meses	<p>Tipo de TBA: não especificado</p> <p>Injeções de TBA: 5 a 20 U, uma injeção foi administrada no início e após duas semanas, caso não houvesse resposta à primeira administração.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - teste muscular manual (escala MRC) - classificação subjetiva de resposta dos pacientes (maior, moderado, mínimo ou não) - EVA para melhora (0 a 10)
Comella ¹¹ (2011)	ECR, duplo-cego	Cervical	233 pacientes com idade média de aproximadamente 50 anos	Placebo	20 semanas	<p>Tipo de TBA: toxina incobotulínica A (Xeomin®)</p> <p>Injeções de TBA: 120 U ou 240 UI, em ciclo único, cujo número de locais por músculo e volume injetado em cada músculo foram determinados a critério do investigador.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TWSTRS - PEGR - Avaliação Global da Eficácia do Investigador - Eventos adversos
Greene ¹² (1990)	ECR, duplo-cego	Cervical	51 pacientes com média de idade de aproximadamente 50 anos	Placebo	12 semanas	<p>Tipo de TBA: toxina onabotulínica A (Botox®)</p> <p>Injeções de TBA: 30 U a 250 U, em ciclo único, nos músculos esternocleidomastóideo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala própria subjetiva avaliando a capacidade funcional e resultados - Dor; - Eventos adversos

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						contralateral, trapézio ipsilateral, trapézio contralateral, esplênio da cabeça ipsilateral à direção de inclinação da cabeça.	
Jankovic ²⁹ (2011)	ECR, duplo-cego	Blefaroespasmo	109 pacientes	Placebo	20 semanas	Tipo de TBA: toxina incobotulínica A (Xeomin®) Injeções de TBA: dose máxima de 50 U por olho; sem descrição dos músculos injetados.	<ul style="list-style-type: none"> - JRS – subescala severidade e frequência do blefaroespasmo - BSDI - Avaliação da resposta global pelo paciente - Eventos adversos
Jankovic ¹³ (2021)	ECR, duplo-cego	Cervical	301 pacientes	Placebo	36 semanas	Tipo de TBA: toxina daxitbotulínica (em estudo fase III)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>TWSTRS total</i> - <i>Evento adverso</i>
Koller ¹⁴ (1990)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Cervical	29 pacientes entre 32 e 87 anos	Placebo	Sem descrição	Tipo de TBA: não descrito. Injeções de TBA: 150 U, administradas uma única vez para cada ciclo do <i>crossover</i> ; nos músculos esternocleidomastoideo (contralateral ao sentido que a cabeça girou), trapézio (ipsi e contralateral ao sentido da cabeça).	<ul style="list-style-type: none"> - Grau de inclinação da cabeça; - Duração do desvio e gravidade geral; - Número de espasmos fortes por dia; - Eventos adversos
Kruisdijk ³² (2006)	ECR, duplo-cego	Cãibra do escritor (distonia da mão tarefa específica)	40 pacientes com idade média de 47,60 (11,224) no grupo TBA e 45,63 (7,90) no grupo comparador	Placebo	1 ano	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®). Injeções de TBA: na 1ª visita, os músculos flexores	<ul style="list-style-type: none"> - Escolha dos pacientes em continuar com o tratamento - Escala visual analógica da caligrafia

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						dos dedos: 60 UI; extensores dos dedos: 10-15 UI por fascículo; flexores do punho: 60-100 U; e extensores do punho: 30-40 U. Caso não houvesse resposta, na segunda visita a dose era dobrada.	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de gravidade dos sintomas - Escala de estado funcional - Escala de classificação de câibra do escritor - Velocidade de escrita
Lew ¹⁵ (2018)	ECR, duplo-cego	Cervical	129 pacientes com média de idade de aproximadamente 50 anos	Placebo	12 semanas	<p>Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®)</p> <p>Injeções de TBA: 500 U, caso fossem virgens de tratamento com Botox®; ou 250 a 500 U, em uma proporção 2,5:1 (aboTBA:onaTBA*); em ciclo único, nos músculos esplênio da cabeça, esternocleidomastóideo, trapézio e elevador da escápula.</p> <p>*caso o paciente tivesse feito uso prévio de onaTBA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TWSTRS - CDIP-58 - Impressão Global de Mudança do Paciente - Eventos adversos
Lorentz ¹⁷ (1991)	ECR, duplo-cego, crossover	Cervical	23 pacientes entre 16 e 69 anos	Placebo	3 meses	<p>Tipo de TBA: sem descrição.</p> <p>Injeções de TBA: 50 U, administradas uma única vez para cada ciclo; nos músculos esternomastoideo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala Tsui - Dor - Eventos adversos

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						oposto ao sentido de rotação do mento, e os músculos esplênio da cabeça e trapézio ipsilateral à rotação.	
Mitsikostas (2020) ²⁸	ECR, duplo-cego Tem extensão aberta do estudo.	Blefaroespasmo	61 pacientes	Placebo	6 a 20 semanas	Tipo de TBA: toxina incobotulínica A. Injeções de TBA: 50 U ou 25 U, nos músculos orbicular do olho e corrugador.	- BSDI - JRS - PEGR
Moore ¹⁸ (1991)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Cervical	19 pacientes com idades variando de 27 a 75 anos.	Placebo	1 ano	Tipo de TBA: sem descrição. Injeções de TBA: 1000 U, dividida em dois ciclos, com duas semanas de intervalo, nos músculos mais ativos pela avaliação do tipo e direção do movimento do pescoço, hipertrofia muscular e contrações visíveis ou palpáveis.	- Escala Tsui; - Dor; - Presença de anticorpos anti-TBA; - Eventos adversos
Patel ¹⁶ (2021)	ECR, duplo-cego Extensão do estudo de Lew ¹² (2018) e	Cervical	134 pacientes com média de idade de aproximadamente 50 anos	Placebo	12 semanas	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A Injeções de TBA: 250U a 500U, em ciclo único; os músculos injetados não foram descritos.	- TWSTRS; - PGIC; - CDIP-58; - Eventos adversos

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
	NCT01753310						
Picaud (2014) ¹⁹	-	-	-	-	-	Ver Poewe (2016)	- Ver Poewe 2016
Poewe ²² (1998)	ECR, duplo-cego	Cervical	73 pacientes com idades entre 26 e 82 anos.	Placebo	8 semanas	<p>Tipo de TBA: abobotulínica A (Dysport®)</p> <p>Injeções de TBA: 250, 500 e 1000U foram administradas em ciclo único nos músculos: esternocleidomastoide contralateral ao sentido de rotação do queixo; no músculo esplênio da cabeça.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Escala Tsui; - Dor; - Dificuldades de deglutição para líquidos e sólidos; - Avaliação global da melhora pelo paciente e pelo médico; - Necessidade de retratamento; - Eventos adversos
Poewe ²⁰ (2016)	ECR, duplo-cego	Cervical	360 pacientes com média de idade de 50 anos.	Placebo	12 semanas na fase cega	<p>Tipo de TBA: abobotulínica A (Dysport®)</p> <p>Injeções de TBA: 500 U (fase cega). As injeções foram administradas em ciclo único, e em 2 a 4 músculos do pescoço (levantador da escápula, trapézio, esternocleidomastóideo, esplênio da cabeça, escaleno [médio e anterior], semiespinal da cabeça ou longuíssimo da cabeça).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TWSTRS; - VAS; - CDIP-58; - Eventos Adversos

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
Poungvarin ³³ (1995)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Espasmo hemifacial	55 pacientes (42 foram avaliados ao final. Com idade entre 28 a 80 anos com média de 51,9 anos	Placebo, <i>crossover</i>	Não descreve o tempo de seguimento	Tipo de TBA: onabotulínica A (Botox®) Injeções de TBA: 30 unidades de camundongo (12 ng) foram administradas em diversos músculos da face.	- Não usou escalas padronizadas, utilizou uma escala de likert avaliada pelo próprio paciente sobre a resposta ao tratamento (excelente, moderada, fraca e sem resposta) - Eventos adversos
Rajan ³⁰ (2021)	ECR, quadruplo-cego	Tremor distônico das mãos	30 pacientes com idade média (DP) de 47,9 (18,6) anos no grupo TBA e 44 no grupo placebo.	Placebo	12 semanas	Tipo de TBA: onabotulínica A (Botox®) Injeções de TBA: foram administradas de acordo com a gravidade. A dose média (DP) de TBA foi de 63,0 U (28,8), mediana 50 com um intervalo de 15-100U. Músculos foram escolhidos com base em avaliação clínica	- FTM-TRS - Subescalas A, B e C da FTM-TRS - Escala de Câibras do Escritor (<i>Writer's Cramp Rating Scale</i>) - PGIC
Rieu ³⁵ (2017)	Estudo duplo-cego	Distonia do pé	46 pacientes com idade média de 67.1 ± 1.6 anos no grupo TBA e 64.9 ± 2.2 anos no grupo placebo.	Placebo e de aplicação (flexor digitorum longus vs brevis)	18 semanas	Tipo de TBA: incobotulínica A (Xeomin®) Injeções de TBA 100U. O grupo TBA foi dividido em (1) “grupo e muscular extrínseco” pacientes que receberam TBA no flexor longo dos dedos e uma	- Clinical Global Impression of change - Burke-Fahn-Marsden - Escala visual analógica para dor - PDQ-39 para qualidade de vida - Eventos adversos.

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Dystonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						injeção de placebo no flexor curto dos dedos; e (2) o “grupo muscular intrínseco” (I), ou seja, pacientes que receberam TBA no flexor curto dos dedos e uma injeção de placebo no flexor longo dos dedos.	
Simonetta-Moreau ²¹ (2019)	ECR, duplo-cego	Cervical	360 pacientes com média de idade de 50 anos.	Placebo	12 semanas na fase cega	<p>Tipo de TBA: abobotulínica A (Dysport)</p> <p>Injeções de TBA 500 U (fase cega). As injeções foram administradas em ciclo único, e em 2 a 4 músculos do pescoço (levantador da escápula, trapézio, esternocleidomastóideo, esplênio da cabeça, escaleno [médio e anterior], semiespinal da cabeça ou longuíssimo da cabeça).</p>	- CDIP-58
Stancovik ²⁷ (2018)	ECR piloto, provavelmente e aberto, mas com cegamento do estatístico	Cervical	14 pacientes com idade entre 32–52 anos, idade média 42,3 ± 5,6 anos.	Fisioterapia	6 meses	<p>Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®)</p> <p>Injeções de TBA: em uma dose de 500U em um único ciclo nos músculos esternocleidomastóideo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TWSTRS - Eventos adversos - Dor (avaliada pela TWSTRS)

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Dystonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						ipsilateral ao desvio, esplênio, escaleno, semiespinhal e elevador da escápula.	
Truong ²³ (2005)	ECR, duplo-cego	Cervical	79 pacientes com média de idade de aproximadamente 50 anos.	Placebo	4 a 20 semanas	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 500U. As injeções foram administradas em ciclo único, mas os músculos submetidos à intervenção não foram descritos. Apenas cita que foram abordados de 2 a 4 músculos.	- TWSTRS; - Dor; - Avaliação dos sinais e sintomas pelo paciente; - Eventos adversos
Truong ³⁸ (2008)	ECR, duplo-cego	Blefaroespasm	123 pacientes com idade entre 33 e 82 anos (mediana de todos os grupos com valor próximo a 60)	Placebo	16 semanas	Tipo de TBA: abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 40, 80 e 120 U em cada olho (musculo orbicular)	- VAS - BDS - FIM - SRS
Truong ²⁴ (2010)	ECR, duplo-cego	Cervical	116 pacientes com média de idade de 50 anos	Placebo	12 semanas na fase cega	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 500U. As injeções foram administradas em ciclo único, mas os músculos	- TWSTRS; - VAS; - SF-36; - Eventos adversos

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Distonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						submetidos à intervenção não foram descritos.	
Tsui ³¹ (1993)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Cãibra do escritor (distonia da mão tarefa específica)	20 pacientes com idade média de 41,75 anos (variando de 28 a 58 anos)	Placebo, <i>crossover</i>	6 semanas	Tipo de TBA: Não descrito Injeções de TBA: Os músculos selecionados incluíram o flexor superficial dos dedos, flexor profundo dos dedos, flexor radial do carpo, flexor ulnar do carpo, flexor longo do polegar, extensor dos dedos, extensor ulnar do carpo, pronador redondo e pronador quadrado. A dose variou de 25 a 50 unidades de camundongo.	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidade e precisão do controle da caneta avaliadas com auxílio de um computador - Labirinto de Gibson
Wissel ²⁶ (2001)	ECR duplo-cego	Cervical	68 pacientes com idade média de 49.7±9.6 anos (26-68) no grupo placebo e 45.8±13.2 anos (18-75) no grupo TBA	Placebo	16 semanas	Tipo de TBA: toxina abobotulínica A (Dysport®) Injeções de TBA: 500U foram administradas em dois ou três músculos dos seguintes: músculo esternocleidomastóideo, músculo esplênio da cabeça, músculo trapézio e músculo elevador da escápula de ambos os lados.	<ul style="list-style-type: none"> - Escala de Tsui - Eventos adversos
Yi ²⁵ (2018)	ECR, duplo-cego, <i>crossover</i>	Cervical	16 pacientes média de idade de 46 anos	Placebo, <i>crossover</i>	12 semanas	Tipo de TBA:	<ul style="list-style-type: none"> - TWSTRS - <i>Japanese Orthopedic Association score</i>

Estudo	Desenho do estudo	Tipo de Dystonia	População	Comparador	Tempo de seguimento	Características da Intervenção	Escala ou Desfecho avaliado
						Neuronox®, também conhecido como Meditoxin® Injeções de TBA: foram administradas uma única vez para cada ciclo do <i>crossover</i> . Os músculos injetados foram esternocleidomastóideo, trapézio, levantador da escápula, escaleno (médio e anterior, esplênio da cabeça, longuíssimo da cabeça, paravertebrais cervicais e esplênio cervical.	<ul style="list-style-type: none"> - Dor - Incapacidade e satisfação do paciente usando uma escala numérica de classificação - Eventos adversos

TBA: toxina botulínica tipo A. VAS: escala visual analógica; aboTBA toxina abobotulínica; onaTBA: toxina onabotulínica; TWSTRS: *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*; CDIP-58: *Cervical Dystonia Impact Profile*; ECR: estudo clínico randomizado; *Trunk Dystonia Disability Scale* (TDDS); *Jankovic Rating Scale* (JRS); *Blepharospasm Disability Index* (BSDI); Avaliação da Resposta Global do Paciente (PEGR); Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC); Escala de Avaliação de Tremor de Fahn-Tolosa-Marin (FTM-TRS); Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39); *Medical Research Council* (MRC); *Frequency of Involuntary Movement* (FIM); *Severity Rating Scale* (SRS); *Blepharospasm Disability Scale* (BDS)

Quadro G - Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam toxina botulínica do tipo A (TBA) com placebo. O risco

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Brans (1996)	<ul style="list-style-type: none"> Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) TWSTRS-Pain Escala de Tsui para incapacidade e para dor Diferença na Subescala de Percepção de Saúde Geral da Escala Holandesa de Qualidade de Vida MOS 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: A randomização foi realizada com um programa de computador. A preparação da intervenção foi feita por um farmacêutico independente. As formulações de comprimidos e injetáveis (placebo e intervenção) eram idênticas entre si. Características basais semelhantes, exceto na proporção de homens e mulheres, contudo a doença é mais prevalente em mulheres.</p> <p>Domínio 2: Duplo-cego. O estudo avaliou todos os pacientes que foram randomizados e receberam ao menos 1 dose de qualquer intervenção.</p> <p>Domínio 3: Não ocorreram. Apenas duas perdas (uma em cada grupo) e os pacientes se retiraram do estudo antes de receber qualquer intervenção</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo.</p> <p>Domínio 5: Não há protocolo publicado desse estudo. Os desfechos relevantes para o tema foram relatados</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Charles (2012)	<ul style="list-style-type: none"> Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS); Physician Global Assessment Scale (GAS); Amplitude de movimento; Dor; Incapacidade funcional; Eventos adversos 	Algumas preocupações	Alto	Alto	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Descreve apenas que foi randomizado sem dar detalhes sobre o método ou sigilo de alocação. Características basais bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: O tamanho da amostra varia para cada ponto observado, dependendo do número de sujeitos disponíveis no acompanhamento. Não foi feita análise por intenção de tratar (ITT, do inglês intention to treat).</p> <p>Domínio 3: Os dados não estavam disponíveis para todos os pacientes, sequer é comentado qual valor exato (número de pacientes) em cada ponto da avaliação ou como lidaram com as perdas. Além disso, foram selecionados pacientes responsivos numa fase prévia (aberta) antes da randomização; e a magnitude de efeito foi maior no período de rótulo aberto versus o período duplo-cego, o que pode indicar um efeito de expectativa dos indivíduos. A saída dos pacientes (20% de perda) pode estar relacionada com uma percepção de falta de eficácia pelos participantes.</p> <p>Domínio 4: Utilizou escala típicas para essa população, não se tem certeza se os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Não há protocolo publicado desse estudo. Os desfechos relevantes para o tema foram relatados</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Comella (2011)		Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • TWSTRS; • Avaliação da Resposta Global do Paciente (PEGR); • Avaliação Global da Eficácia do Investigador (IGAE); • Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Utilizou um software de randomização. O estudo foi monitorado por um Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados independente.</p> <p>Domínio 2: indivíduos, investigadores, equipe médica, bioestatísticos responsáveis pela análise de dados, gerentes de dados e monitores estavam cegos em relação à alocação</p> <p>Domínio 3: A eficácia foi analisada usando a população ITT, que incluiu todos os indivíduos randomizados. Os dados sobre a população tratada por protocolo, incluindo todos os indivíduos ITT sem grandes violações de protocolo, foram usados para análises de suporte.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Todas as partes estavam cegadas.</p> <p>Domínio 5: Há protocolo publicação previamente (clinicaltrials.gov NCT00407030) e o estudo e o estudo está de acordo.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Greene (1990)		Baixo	Algumas preocupações	Alto	Alto	Algumas preocupações	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • Escala Res (resultados da injeção (0 – 100%)); • Escala de cap (capacidade funcional (0 – 100%)). • Columbia Torticollis Rating Scale • Dor; • Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Randomização estratificada, a intervenção foi preparada por médicos não cegados, mas quem aplicou a intervenção não estava ciente da intervenção (cego). Pequenas divergências nas características basais compatíveis com o acaso.</p> <p>Domínio 2: Estudo duplo-cego, pacientes, avaliadores de desfecho e profissionais que aplicaram a intervenção foram cegados. Não comenta qual tipo de análise foi feita para estimar efeito. Houve perda de seguimento de poucos participantes.</p> <p>Domínio 3: Não descreve como lidou com dados perdidos e avaliou apenas dados disponíveis. Houve perda de seguimento de 3 pacientes na visita 4, todos do grupo intervenção: um apresentou dificuldade de deglutição (provável evento adverso) e não quis continuar com o programa; um 2º paciente ficou desanimado por não ter percebido o benefício (ineficácia). um 3º paciente caiu e quebrou a perna e não conseguiu fazer sua visita número 4. Além disso, houve alguns dados perdidos, incluindo de fita de vídeo usada na avaliação que foram destruídos inadvertidamente.</p> <p>Domínio 4: As escalas validadas não foram utilizadas. Métodos adequados de análise.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. A maioria dos resultados relevantes foi relatada.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo.</p>					
Jankovic (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Jankovic Rating Scale (JRS) - severidade e frequência do blefaroespasm • Blepharospas m Disability Index (BSDI) • Avaliação da resposta global pelo paciente • Eventos adversos 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Randomização e alocação feita por uma central de randomização externa. Características basais dos participantes não indicam problema na randomização.</p> <p>Domínio 2: Participantes e investigadores cegados.</p> <p>Domínio 3: Participantes e pesquisadores não estavam cientes da intervenção/alocação. A análise incluiu todos os pacientes randomizados.</p> <p>Domínio 4: A análise incluiu todos os pacientes randomizados. Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados. Os pacientes e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Desfechos de acordo com protocolo de estudo publicado. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00406367)</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Jankovic (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • TWSTRS total 	Algumas preocupações	Alto	Alto	Alto	Algumas preocupações	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: resumo de congresso, traz poucas informações metodológicas. Por ser um estudo grande e financiado pelo fabricante, provavelmente tem randomização aleatória. Contudo, não é possível fazer mais inferências quanto ao sigilo de alocação e características basais.</p> <p>Domínio 2: Risco de viés elevado devido ao fato de que se trata de um resumo e não foi possível verificar informações cruciais.*</p> <p>Domínio 3: faltam informações*</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo. As partes envolvidas na avaliação de desfecho não estavam cientes da intervenção recebida.</p> <p>Domínio 5: Relata que há um protocolo, mas não está disponível. A maioria dos resultados relevantes foi relatada.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p> <p>*O estudo ainda não foi publicado na versão completa, é muito provável que o risco de viés mude com a publicação.</p>					
Kruisdijk (2007)	<ul style="list-style-type: none"> Escolha dos pacientes em continuar com o tratamento 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Escala visual analógica da caligrafia Escala de gravidade dos sintomas (SSS) Escala de estado funcional (FSS) Escala de classificação de câibra do escritor (WCRS) Velocidade de escrita 	<p>Domínio 1: Randomização feita por computador e um estatístico independente. Sigilo de alocação mantido pela farmácia. Características basais bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Os participantes e os responsáveis pela intervenção estavam cegos.</p> <p>Domínio 3: Só houve perda de 1 paciente.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo. As partes envolvidas na avaliação de desfecho não estavam cientes da intervenção recebida.</p> <p>Domínio 5: Relata que há um protocolo, mas não está disponível. A maioria dos resultados relevantes foi relatada.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p>					
Lew (2018)	<ul style="list-style-type: none"> TWSTRS; CDIP-58; 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC); Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Estudo multicêntrico. A publicação de Patel (que aborda o período de extensão deste estudo) detalha que um gerente de randomização do patrocinador, um estatístico independente do estudo, preparou duas listas que foram realizadas em blocos e foram baseadas em uma lista de randomização gerada por computador e com auxílio de envelopes selados individualmente. Características basais bem equilibradas, pequenas diferenças compatíveis com o acaso.</p> <p>Domínio 2: Participantes e avaliadores cegados. A análise de eficácia primária foi realizada na população mITT.</p> <p>Domínio 3: Na mITT apenas 5 participantes (de 89) do grupo tratamento não tinham dados disponíveis.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo e foram feitas igualmente para todos os participantes.</p> <p>Domínio 5: Há registro publicado no ClinicalTrials.gov (identificador: NCT01753310) e os desfechos relatos estão de acordo.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p>					
Mitsikostas (2020)		Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Blepharospasms Disability Index (BSDI) Jankovic Rating Scale Patient Evaluation of Global Response (PEGR) 	<p>Domínio 1: Estudo multicêntrico. Randomização externa. Características basais bem equilibradas. Frascos idênticos para garantir sigilo de alocação</p> <p>Domínio 2: Duplo-cego, mas não descreve quem ou como foi feita randomização. Não relata análise ITT.</p> <p>Domínio 3: Perda e seguimento de 10% dos participantes sem uma análise adequada.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo e foram feitas igualmente para todos os participantes. Porém o cegamento não foi descrito adequadamente, o que pode influenciar na avaliação do desfecho.</p> <p>Domínio 5: Há registro publicado no ClinicalTrials.gov (identificador: NCT01896895) e os desfechos relatos estão de acordo.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p>					
Patel (2021)	<ul style="list-style-type: none"> TWSTRS; Patient Global 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Impression of Change (PGIC); 	<p>Domínio 1: O gerente de randomização do patrocinador, que era um estatístico independente do estudo, preparou duas listas que foram realizadas em blocos e foram baseadas em uma lista de randomização gerada por computador. Características basais bem equilibradas, pequenas diferenças compatíveis com o acaso.</p> <p>Domínio 2: Participantes e avaliadores cegados. A análise de eficácia primária foi realizada na população mITT.</p>					

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cervical Dystonia Impact Profile-58;</i> • <i>CDIP-58;</i> • <i>Eventos adversos</i> • <i>Desfechos relatados pelo paciente: depressão; dor (escala de dor numérica); satisfação com tratamento</i> 	<p>Domínio 3: Na mITT apenas 5 participantes (de 89) do grupo tratamento não tinham dados disponíveis.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo e foram feitas igualmente para todos os participantes.</p> <p>Domínio 5: Há registro publicado no ClinicalTrials.gov (identificador: NCT01753310), mas com exceção do CDIP-58 na semana 2 e semana 4, os resultados relatados pelo paciente eram desfechos terciários e não foram comparados por testes estatísticos formais, além de não terem sido relatados no protocolo publicado. Os desfechos primários e secundários da semana 12 também não estavam descritos no protocolo.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Poewe (1998)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escala Tsui;</i> • <i>Dor;</i> • <i>Dificuldades de deglutição para líquidos e sólidos;</i> • <i>Avaliação global da melhora pós-injeção em relação à linha de base pelo paciente e pelo médico;</i> • <i>Necessidade de retratamento;</i> • <i>Eventos adversos</i> 	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Geração de randomização, sigilo de alocação e características basais não foram descritos, apenas afirma que foi randomizado e que as características basais eram semelhantes, sem, no entanto, demonstrar valores.</p> <p>Domínio 2: Duplo-cego, não informa qual tipo de análise foi utilizada para estimar efeito, mas apenas 2 pacientes perderam seguimento e não houve quebra de protocolo.</p> <p>Domínio 3: apenas dois pacientes saíram do estudo.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Poewe (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TWSTRS;</i> • <i>VAS;</i> • <i>CDIP-58;</i> 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: As alocações e randomização foram feitas por um estatístico independente, fracos idênticos e preparados por um pessoal externo ao estudo.</p>					

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
	<ul style="list-style-type: none"> Eventos Adversos 	<p>Domínio 2: Para manter a cegueira, todos os tratamentos do estudo eram idênticos em aparência e cheiro. Todas as injeções durante a fase duplo-cego foram preparadas por funcionários dedicados e treinados do centro que eram independentes dos investigadores e não tiveram contato com os investigadores que realizavam a avaliação do estudo. Foi usada análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Apenas quatro pacientes de um total de 369 saíram do estudo.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo ClinicalTrials.gov NCT01261611. Desfechos devidamente relatados</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Rajan (2021)	<ul style="list-style-type: none"> Escala de Avaliação de Tremor de Fahn-Tolosa-Marin (FTM-TRS) Alteração nas subescalas FTM-TRS A, B e C Escala de Cãibras do Escritor WMS e WSS Impressão Global de Mudança (PGIC) 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: sequência de randomização gerada por computador. A randomização foi mascarada usando envelopes opacos. Pequenas diferenças nas características basais compatíveis com chance (n pequeno).</p> <p>Domínio 2: O participante, quem administrou a intervenção, o avaliador de resultados e o estatístico estavam cegos para a randomização. Análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Análise por ITT e houve apenas uma perda.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo publicado, página de registro fora do ar Clinical Trials Registry of India (http://ctri.nic.in) identificador: CTRI/2018/02/011721, contudo, a página de registro não está disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Rieu (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Clinical Global Impression of change (CGI) Burke-Fahn-Marsden (BFM) Escala visual analógica para dor 	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Randomização feita por computador, sigilo de alocação mantido e características basais bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Duplo cego, não descreve qual análise utilizou para estimar efeito, mas não houve perdas.</p> <p>Domínio 3: Todos os pacientes foram avaliados</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo.</p>					

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
	<ul style="list-style-type: none"> • PDQ39 para qualidade de vida; Eventos adversos 	<p>Domínio 5: Protocolo do estudo ClinicalTrials.gov NCT 00909883. Há divergências entre a publicação e o que foi registrado no protocolo. Embora o protocolo deixe em aberto o desfecho, por descrever de forma genérica “melhora da distonia e dor associada”, a dor aparece na publicação como desfecho secundário e o desfecho publicado como primário (diferente do que é citado no protocolo) foi a melhora clínica global. Além disso, no registro consta a avaliação após um mês (4 semanas) e na publicação após 6 semanas e 18 semanas.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Simonetta-Moreau (2018)		Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Alto	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58) 	<p>Domínio 1: As alocações e randomização foram feitas por um estatístico independente, frascos idênticos e preparados por um pessoal externo ao estudo.</p> <p>Domínio 2: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Foi usada análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Apenas quatro pacientes de um total de 369 saíram do estudo.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Não se tem certeza se os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo ClinicalTrials.gov NCT01261611. Desfecho de qualidade de vida não foi relatado no protocolo, embora tenha sido comentado na primeira publicação.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					
Stancovik (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) • Eventos adversos • Dor (avaliada pela TWSTRS) 	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a randomização, alocação ou características basais.</p> <p>Domínio 2: Não informado sobre análise por ITT. Não informa cegamento, mas provavelmente foi aberto devido à natureza do estudo (fisioterapia versus fisioterapia + TBA)</p> <p>Domínio 3: Não houve perda de seguimento.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Não se tem certeza se os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Truong ²³ (2005)		Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • TWSTRS; • Dor; • Avaliação dos sinais e sintomas pelo paciente; • Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Todos os pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento usando um código de randomização gerado antes do estudo. Frascos das intervenções idênticas e fornecidos em caixas individualmente para cada paciente. Características basais bem equilibradas</p> <p>Domínio 2: Participantes e equipe estavam cegos; não descreve análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Apesar de não descrever análise por ITT, apenas um paciente (num total de 80) deixou o estudo no período de avaliação dos desfechos primários.</p> <p>Domínio 4: Foram empregadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo. Análise referente apenas à fase cega do estudo.</p>					
Truong ³⁸ (2008)		Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • VAS • BDS • FIM • SRS 	<p>Domínio 1: os pacientes foram randomizados usando um código de randomização por computador. Frascos idênticos fornecidos por um envelope e preparados por uma terceira parte não envolvida na avaliação</p> <p>Domínio 2: Embora todos os envolvidos no estudo tenham sido declarados cegos, a alta proporção de desistências no grupo placebo (64%) sugere que foi possível que o investigador tenha identificado o grupo de tratamento</p> <p>Domínio 3: Feita análise por ITT, embora tenha tido muitas perdas</p> <p>Domínio 4: Métodos apropriados de análise, contudo, o cegamento pode ter sido prejudicado</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo clinicaltrials.gov NCT00257660. Os desfechos estabelecidos foram reportados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo. Análise referente apenas à fase cega do estudo.</p>					
Truong (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • TWSTRS; 	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • VAS; • SF-36; • Eventos adversos 	<p>Domínio 1: os pacientes foram randomizados usando um código de randomização, não há informação sobre sigilo de alocação. Características basais bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Não há descrição de cegamento dos pesquisadores ou participantes. As variáveis de eficácia foram avaliadas por meio da análise ITT, que incluiu todos os pacientes randomizados para tratamento.</p> <p>Domínio 3: Feita análise por ITT. Não houve perdas.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Não se tem certeza se os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo clinicaltrials.gov NCT00257660. Os desfechos estabelecidos foram reportados. Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo Análise referente apenas à fase cega do estudo.</p>					
Wissel (2001)		Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • Escala de Tsui; • Evento adverso 	<p>Domínio 1: Não detalha como a randomização foi feita, mas trata-se de um estudo multicêntrico com randomização estratificada (provavelmente por computador); medicamentos foram fornecidos pelo financiador do estudo (Ipsen) de modo idêntico para garantir o sigilo da alocação. Características basais bem equalizadas, pequenas diferenças compatíveis com o acaso.</p> <p>Domínio 2: Não há descrição de cegamento dos pesquisadores ou participantes. Não descreve o termo "ITT", mas relata que todos os pacientes foram avaliados. Os números de pacientes em cada grupo/análise correspondem com o número randomizado.</p> <p>Domínio 3: Todos os pacientes foram avaliados.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo. Não se tem certeza se os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: o estudo não tem protocolo publicado, os desfechos de interesse parecem ter sido relatados. Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>					

ITT: análise por intenção de tratar

Quadro H - ECRs, com desenho de estudo cruzado (*crossover*), avaliados com a ferramenta ROB 2.0 *crossover*

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Blackie (1989)		Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Alto*	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> • Escala Tsui; • Dor*; • Avaliação do paciente sobre a mudança nos sintomas motores*; • Eventos adversos* 	Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
		<p>Domínio 1: Não informa sigilo de alocação ou como foi feita a randomização. Não apresenta detalhes das características basais</p> <p>Domínio S: o intervalo entre os tratamentos (3 meses) não foi o suficiente para que o efeito de transferência fosse anulado.</p> <p>Domínio 2: Não informa qual análise foi utilizada para estimar efeito, mas não houve perda de seguimento.</p> <p>Domínio 3: Não houve perda de seguimento.</p> <p>Domínio 4: Para os desfechos avaliados pelo paciente (dor, eventos adversos e avaliação do paciente sobre a mudança nos sintomas motores) o risco de viés foi diferente. Os autores relatam que “houve perda de massa muscular do pescoço em 12 pacientes esse fato foi comentado pelos próprios pacientes em alguns casos, o que pode ter influenciado a avaliação das classificações subjetivas. No entanto, a perda de massa muscular não foi aparente nas gravações de vídeo usadas para as avaliações clínicas objetivas (desfecho primário), o profissional que realizou a avaliação estava cego e o estudo utilizou a escala de Tsui, que é indicada para essa população e foi aplicada igualmente a todos os participantes. Portanto, para o desfecho primário o risco nesse domínio foi baixo*.</p> <p>Domínio 5: O estudo alega ter um protocolo escrito previamente, porém não há registro.</p> <p>Alto risco de viés para os desfechos: dor, eventos adversos e avaliação do paciente sobre a mudança nos sintomas motores.</p> <p>Algumas preocupações para o desfecho alteração na escala de Tsui em relação ao valor basal.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						
Bonanni (2007)		Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Trunk Dystonia Disability Scale (TDDS) Dor (EVA) 	<p>Domínio 1: A randomização e preparo da medicação foi feita por uma enfermeira que desconhecia o propósito e protocolo do estudo. Características basais semelhantes.</p> <p>Domínio S: o intervalo entre os tratamentos (3 meses) não foi o suficiente para que o efeito de transferência fosse anulado.</p> <p>Domínio 2: Profissionais que aplicaram a intervenção, avaliadores de desfecho e pacientes foram cegados. Não informa qual método de análise de estimativa de efeito, apesar disso, não houve perda de seguimento. Não houve perdas.</p> <p>Domínio 3: As perdas ocorreram antes da randomização.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados. Os pacientes e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Não há protocolo publicado desse estudo. Os desfechos relevantes para o tema foram relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo.</p>						
Cole 1995 ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> teste muscular manual (escala MRC) 	Alto	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> classificação subjetiva de resposta dos pacientes (maior, moderado, mínimo ou não) EVA para melhora (0 a 10) 	<p>Domínio 1: Descreve apenas que a sequência de injeções foi randômica, sem qualquer detalhe adicional.</p> <p>Domínio S: Caso o paciente não apresentasse resposta após duas semanas uma nova aplicação era realizada, além disso, o tempo de troca de intervenção (mesmo para os responsivos) foi de 3 meses, insuficiente para considerar o fim do efeito da toxina botulínica.</p> <p>Domínio 2: Não há análise por ITT ou informações descritas de modo que uma avaliação completa possa ser realizada. Mas não houve perda e nem troca de grupos.</p> <p>Domínio 3: Não relata perda.</p> <p>Domínio 4: os pacientes selecionados para o estudo utilizavam TBA previamente, o que pode ter prejudicado a avaliação dos desfechos subjetivos</p> <p>Domínio 5: Não há protocolo publicado desse estudo. Os desfechos relevantes para o tema foram relatados</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						
Koller (1990)	<ul style="list-style-type: none"> Grau de inclinação da cabeça; 	Algumas preocupações	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Duração do desvio e gravidade geral; Número de espasmos fortes por dia; Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Randomização feita por lista de números aleatórios. Não detalha sobre sigilo de alocação e não fornece dados basais dos participantes.</p> <p>Domínio S: Caso o paciente não apresentasse resposta após 1 mês uma nova aplicação (do outro composto) era realizada, tempo insuficiente para que os efeitos da toxina botulínica, mesmo que não percebidos totalmente, se dissipassem.</p> <p>Domínio 2: Duplo-cego. Não relata ITT, sequer relata quantos participantes foram randomizados em cada grupo inicialmente.</p> <p>Domínio 3: apenas 1 paciente saiu do estudo</p> <p>Domínio 4: As avaliações foram feitas da mesma forma em ambos os períodos.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, as medidas de desfecho são relevantes para o tema.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						
Lorentz (1991)		Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Escala Tsui Dor Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Randomização feita pela farmácia do hospital, não detalha o método. Não descreve as características basais dos participantes, apenas 23 pacientes foram incluídos. É provável que haja desequilíbrio das características basais.</p> <p>Domínio S: Número equilibrado de pacientes nos grupos, contudo, o período de três meses pode não ser o suficiente para que o efeito desapareça. Apesar disso, a TBA se mostrou eficaz, mesmo com o viés favorecendo o placebo.</p> <p>Domínio 2: Os pacientes e os três observadores estavam cegos quanto à natureza e ordem das injeções. Não detalha qual tipo de análise para estimar efeito, mas não houve perda de seguimento ou aparente desvio de protocolo.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas</p> <p>Domínio 4: métodos de mensuração adequados, participantes e pesquisadores cegados</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo publicado, as medidas de desfecho escolhidas são relevantes para o tema. Resultados de ambos os períodos relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						
Moore (1991)	<ul style="list-style-type: none"> Escala Tsui Dor 	Baixo	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a randomização, preparo da medicação feito por um farmacêutico, sigilo de alocação considerado mantido. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio S: Número equilibrado de pacientes nos grupos, contudo, o período de três meses pode não ser o suficiente para que o efeito desapareça. Apesar disso, a TBA se mostrou eficaz, mesmo com o viés favorecendo o placebo.</p> <p>Domínio 2: Não detalha qual tipo de análise para estimar efeito, apenas 1 paciente do grupo placebo saiu do estudo, não houve aparente desvio de protocolo.</p> <p>Domínio 3: Apenas um paciente saiu do estudo (do grupo placebo).</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados. Estudo duplo-cego. Desfechos avaliados igualmente em ambos os períodos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados. Ambos os períodos contribuíram para a avaliação.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo. O desfecho “presença de anticorpo” não foi avaliado por não ser um desfecho de interesse na presente avaliação.</p>						
Poungvarin (1995)	<ul style="list-style-type: none"> Não usou escalas padronizadas, utilizou uma escala de likert avaliada pelo próprio paciente sobre a resposta ao tratamento (excelente, moderada, fraca e sem resposta) 	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto	Alto	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos 	<p>Domínio 1: Não descreve características basais, como foi feita a randomização ou alocação.</p> <p>Domínio S: Não detalhada quantos pacientes foram randomizados em cada fase, mas o tempo entre as intervenções foi de 6 meses, suficiente para que estivesse ausente no próximo período do estudo cruzado.</p> <p>Domínio 2: Não realizou ITT, treze de 55 pacientes saíram do estudo e não foram analisados.</p> <p>Domínio 3: Treze pacientes do grupo placebo saíram do estudo devido à falta de eficácia e não foram avaliados.</p> <p>Domínio 4: Embora tenha utilizado uma escala própria, a análise parece adequada ao tipo de estudo.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Tsui (1993)		Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Justificativa para classificação	<ul style="list-style-type: none"> Velocidade e precisão do controle da caneta, em escala própria Labirinto de Gibson 	<p>Domínio 1: Não detalha como foi feita a randomização, se ou como foi feito sigilo de alocação tampouco as características basais dos participantes.</p> <p>Domínio S: Não descreve quantos participantes foram randomizados para cada grupo em cada fase do estudo cruzado. O tempo de intervalo entre as intervenções/troca de grupos foi de 3 meses. Insuficiente para que o efeito da TBA fosse totalmente eliminado.</p> <p>Domínio 2: Participantes e os responsáveis pela intervenção estavam cegos; não descreve análise por ITT, mas não houve perdas ou troca de grupos antes do preconizado pelo período do estudo cruzado.</p> <p>Domínio 3: O texto não fornece detalhes sobre perdas, mas aparentemente todos os participantes completaram o estudo.</p> <p>Domínio 4: Os métodos de avaliação parecem adequados e foram empregados igualmente.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. O estudo relata apenas os dados da TBA, sem demonstrar uma comparação direta entre o placebo e a intervenção, apenas afirma que houve diferença significativa.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p>						
Yi (2018)	<ul style="list-style-type: none"> TWSTRS e Japanese Orthopedic Association (JOA) score; Dor; Incapacidade e satisfação do paciente usando uma escala numérica de 	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Justificativa para classificação		<p>Domínio 1: Código de randomização mantido por um farmacêutico que preparou as medicações a fim de manter o sigilo de alocação. Características basais dos participantes não foram apresentadas por grupo.</p> <p>Domínio S: Randomização em bloco 1:1. Embora o período de 16 semanas entre a troca de grupos possa ser uma fonte de viés devido ao efeito de transferência, foi feita uma análise estatística que não encontrou significância ($p = 0.2097$) para um possível efeito de transferência.</p> <p>Domínio 2: Os participantes e os médicos estavam cegos tanto para a atribuição do grupo quanto para a medicação.</p> <p>Domínio 3: Não descreve análise por ITT. Apenas 1 paciente foi excluído da análise por quebra de protocolo.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizados as escalas, métodos de avaliação mais utilizados e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p>						

Estudo	Desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	viés decorrente do período e transferência de efeitos (Domínio S)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
	<i>classificação (NRS);</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eventos adversos.</i> 	<p>Domínio 5: No protocolo registrado clinicaltrials.gov (NCT01860196) consta que a avaliação da TWSTRS seria feita nas semanas 0, 16 e 32; no estudo relata semanas 4 e 12. Além disso, o protocolo refere que iria avaliar a Goal Attainment Scale, mas não relata esse desfecho na publicação.</p> <p><i>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</i></p>						

Escalas de avaliação de distonia (distonia cervical)

Na maioria dos estudos a avaliação de eficácia usando diferentes escalas foi o desfecho primário. A avaliação foi realizada com escalas como a *Cervical Dystonia Severity Scale (CDSS)*¹⁰, escala Tsui^{8,9,12,17,18,22,26} e ao *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)*^{11,13,15,20,23-25}. Um estudo relatou uma avaliação subjetiva do próprio estudo¹². A CDSS usa um transferidor e um gráfico de parede para avaliar a gravidade do desvio da cabeça. A escala de Tsui (pontuação de 0 a 25) classifica a gravidade do desvio postural, reconhecendo a presença de tremor e o padrão de movimentos; não avalia incapacidade, dor ou outros sintomas subjetivos. O TWSTRS (intervalo de 0 a 85) é composto por três subescalas que classificam a gravidade (intervalo de 0 a 35), incapacidade (intervalo de 0 a 30) e dor (intervalo de 0 a 20).

O grau de certeza da evidência da eficácia da TBA na distonia cervical foi avaliado com a pontuação total da TWSTRS e com a escala de Tsui. Como há uma suposta correlação entre essas duas escalas³⁹, foi feita uma análise agrupada (**Figura B**) que, embora tenha demonstrado uma mesma direção efeito apontando benefício (certeza da evidência baixa), teve grande heterogeneidade ($I^2 = 88\%$) e relativa sobreposição de intervalos de confiança. Deste modo, foi realizada uma análise de sensibilidade apenas com a TWSTRS comparando a média final de cada grupo (**Figura C**), que demonstrou benefício da TBA em reação ao placebo com certeza moderada da evidência e baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). A maioria dos estudos que utilizaram a escala de Tsui, exceto Wissel²⁶ (2001), não apresentaram dados de modo que pudessem ser avaliados em uma meta-análise. A **Tabela A** contém informações sobre a avaliação do nível da evidência para esse desfecho.

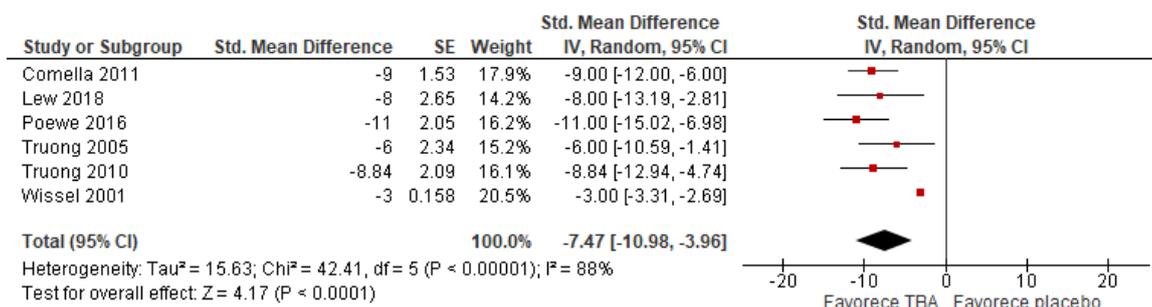


Figura B - Comparação de TBA vs Placebo em pacientes com distonia cervical – TWSTRS e Tsui (pontuação total) – Curto prazo 4 a 6 semanas

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

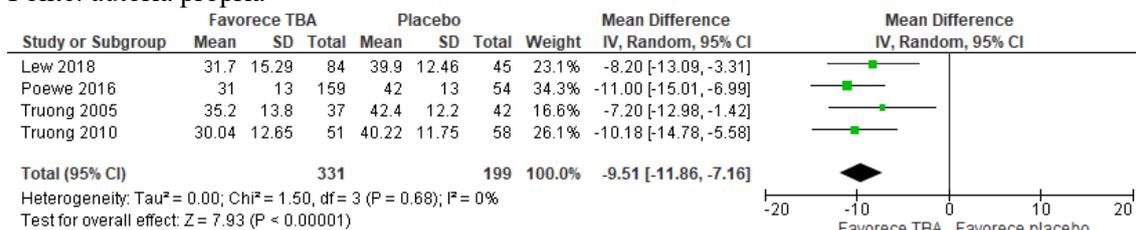


Figura C - Comparação de TBA vs Placebo em pacientes com distonia cervical- subgrupo escala TWSTRS (pontuação total) – Média da avaliação final - Curto prazo 4 a 6 semanas

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

Tabela A - Desfecho: melhora em escalas de avaliação de distonia (distonia cervical)

Certeza da avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TBA	Placebo	Relativo (CI 95%)	Absoluto (CI 95%)		

Escalas de distonia cervical agrupadas (Tsui e TWSTRS) – (seguimento: variação 4 semanas para 6 semanas)

750 (6 ECRs)	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	444	306	-	DPM 7.47 menor (10.98 menor para 3.96 menor)	⊕⊕○○ Baixa	9
-----------------	-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	--	---------------	---

Cervical: TBA vs Placebo - subgrupo escala de distonia cervical de Toronto (TWSTRS - pontuação total) - média da avaliação final (seguimento: variação 4 semanas para 6 semanas)

530 (4 ECRs)	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	331	199	-	DM 9.51 menor (11.86 menor para 7.16 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada	9
-----------------	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	-----	---	---	------------------	---

IC: Intervalo de confiança; **DM:** Diferença das médias; **DPM:** Diferença padronizada das médias

a. Alguns problemas com a descrição do cegamento e do tipo de análise utilizada para estimar efeito (não descreve ITT); **b.** heterogeneidade elevada, mas o efeito aponta para a mesma direção.

Dor associada à distonia

Dezoito estudos abordaram a ação da TBA na dor^{8,12,15,17,18,20,22-27,31,35,34}. Apenas quatro estudos^{11,23,24,34} apresentaram os dados de forma que pudessem ser agrupados em uma meta-análise. Cabe destacar que desvio padrão de Truong (2005) foi imputado, bem como os dados de Bonanni (2007), que forneceu dados individuais dos participantes, permitindo calcular a média e desvio padrão. A **Figura D** (avaliação de dor independente da causa de distonia) agrupa quatro estudos: três estudos de distonia cervical^{11,23,24} que utilizaram a subescala de dor da TWSTRS e dois estudos utilizaram a Escala Visual Analógica (EVA), um abordando distonia cervical²³ e outro a distonia axial lateral secundária à doença de Parkinson³⁴. A heterogeneidade da análise se mostrou elevada ($I^2 = 83\%$), uma vez que foram agrupadas populações e escalas distintas. Deste modo, outras duas análises de subgrupo foram feitas: a **Figura E** (apenas EVA, mas incluiu mais de um tipo de distonia) e **Figura F** (apenas distonia cervical). Embora todas as análises tenham a mesma direção de efeito e demonstrem benefício da TBA na melhora da dor associada à distonia, apenas a análise descrita na **Figura F**, que incluiu somente estudos de distonia cervical na subescala TWSTRS-dor, se mostrou homogênea ($I^2=0\%$); o fato das outras duas análises envolverem causas distintas de distonia pode explicar essa diferença. A certeza da evidência do benefício da TBA para dor cervical é baixa e muito baixa para dor causada por qualquer tipo de distonia (**Tabela B**).

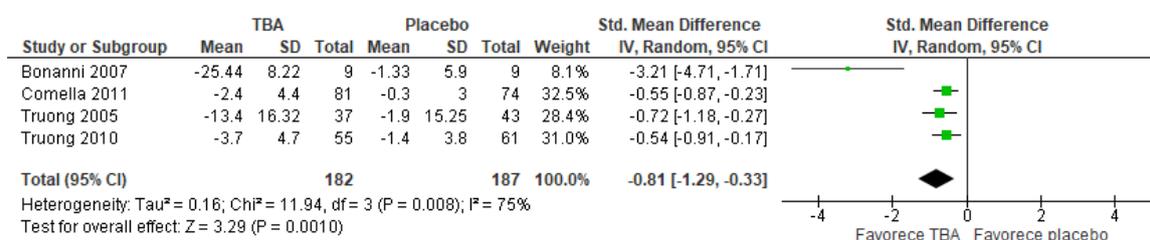


Figura D - Análise agrupada: avaliação de dor independente da causa de distonia - Escalas agrupadas

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

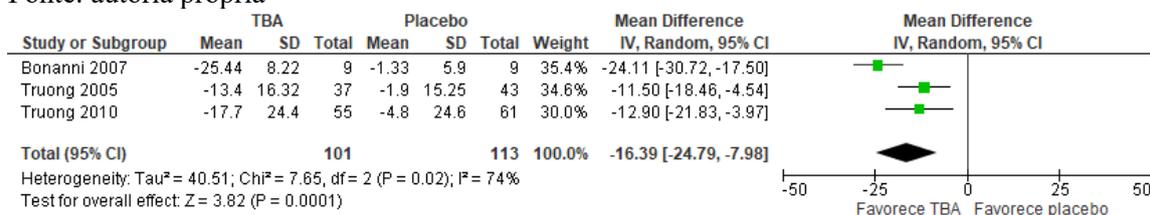


Figura E - Análise agrupada: avaliação de dor independente da causa de distonia – Escala Visual Analógica (EVA)

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

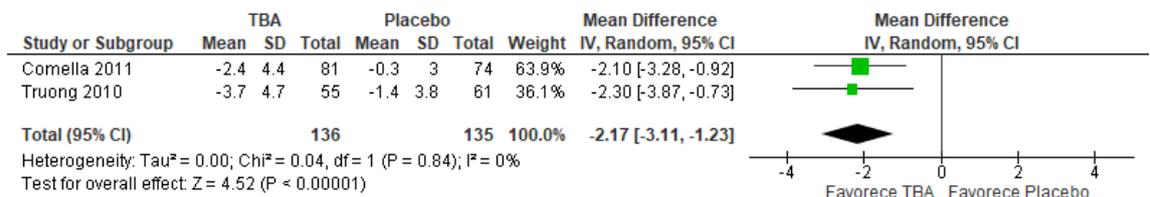


Figura F - Análise de distonia cervical: dor - TWTSR-Pain - curto prazo

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria.

Tabela B - Desfecho: dor (distonia cervical e/ou demais tipos)

Certeza da avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TBA	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cervical: Dor - TWTSR-Pain (seguimento: variação 4 semanas para 6 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	136	135	-	DM 2.17 menor (3.11 menor para 1.23 menor)	⊕⊕○○ Baixa	
Dor - Escala Visual Analógica (distonia de qualquer tipo)												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{a,d}	grave ^c	não grave	grave ^b	Houve controle de fatores de confusão mas não o suficiente para elevar a certeza da evidência ^e	101	113	-	DM 16.39 menor (24.79 menor para 7.98 menor)	⊕○○○ Muito baixa	
Dor - Escalas agrupadas												
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^{a,d}	grave ^c	não grave	grave ^b	Houve controle de fatores de confusão mas não o suficiente para elevar a certeza da evidência ^e	182	187	-	DPM 0.81 menor (1.29 menor para 0.33 menor)	⊕○○○ Muito baixa	

IC: Intervalo de confiança; **DM:** Diferença das médias; **DPM:** Diferença padronizada das médias. **a.** Alguns problemas com a descrição do cegamento e do tipo de análise utilizada para estimar efeito (não descreve ITT); **b.** Amostra de tamanho pequeno; **c.** heterogeneidade elevada, mas o efeito aponta para mesma direção.; **d.** Viés decorrente do efeito de transferência na troca de grupos do estudo cruzado; **e.** o tempo de *washout* não foi o suficiente para que os efeitos da TBA tivessem cessado, causando um transferência de efeito que poderia favorecer o grupo controle.

Qualidade de vida

Cinco estudos^{9,15,20,24,35} avaliaram o desfecho qualidade de vida. Dois estudos, Poewe²⁰ (2016) e Lew¹⁵ (2018), utilizaram a escala *Cervical Dystonia Impact Profile*⁴⁰ (CDIP)-58, sendo que o estudo de Poewe (2016) apresentou os dados em uma publicação secundária²¹. Já Truong²⁴ (2010) utilizou o *Short Form (36) Health Survey* (SF-36); Rieu (2017)³⁵ empregou o *Parkinson Disease Questionnaire-39* (PDQ-39); e Brans⁹ (1996) utilizou *General Health Perception Subscale of the MOS-Quality of Life Scale*⁹.

Não foi possível agrupar dados em uma meta-análise para o desfecho qualidade de vida pois, além da ausência de informações necessárias, dos cinco estudos, apenas três eram para o mesmo tipo de comparação (dystonia cervical e placebo). O estudo de Brans⁹ (1996) comparou TBA com o triexifenidil, enquanto Rieu (2017)³⁵ não avaliou dystonia cervical. A qualidade de vida no questionário PDQ-39 foi semelhante entre os 2 grupos (p= não significativo; resultados não descritos no estudo). Na comparação com TBA, o grupo triexifenidil apresentou uma deterioração mediana de quatro pontos na *MOS-Quality of Life Scale* versus uma melhora mediana de dois pontos no grupo TBA (IC 95% para diferença na mediana: 4 a 12; p = 0,0023). Os resultados de qualidade de vida e a avaliação do nível da evidência para esse desfecho (GRADE) na dystonia cervical estão descritos na **Tabela C**.

Tabela C – Desfecho: Qualidade de vida (avaliado com: CDIP-58 e SF-36)

Certeza da avaliação							Sumário de Resultados
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza global da evidência	Impacto
454 (3 ECRs)	muito grave ^a	muito grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	Três estudos avaliaram a qualidade de vida na distonia cervical. Dois estudos, Poewe (2016) e Lew (2018), utilizaram a escala <i>Cervical Dystonia Impact Profile</i> (CDIP)-58. Já Truong (2010) utilizou o <i>Short Form (36) Health Survey</i> (SF-36). Com relação à escala CDIP-58, os estudos apresentam resultados conflitantes, enquanto Poewe (2016) demonstrou benefício (mudança desde a linha de base de -11,2 (-13,2; -9,26) vs. -0,9 (-4,04; 2,14), Lew (2018) não demonstrou diferença (média 28; (IC 95% 23,19; 32,82) para TBA e média 38; (IC 95% 30,27; 45,64) para placebo. No questionário SF-36 a TBA demonstrou benefício na pontuação de saúde física (p=0.002), mas não na saúde mental.

a. Desfecho de qualidade de vida não descrito no protocolo e problemas com descrição do cegamento; b. Os estudos que utilizaram a mesma escala apresentaram resultados diferentes.

Segurança – Eventos Adversos

A maioria dos estudos não descreveu todos os eventos adversos, mas apenas os mais frequentes. Nenhum dos ECR identificados apresentaram dados estatísticos para a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM), mas indicaram as quantidades de casos/eventos adversos ao medicamento. Apenas alguns estudos abordaram a possível causalidade dos eventos, de modo que os eventos descritos são todos aqueles relatados pelos pacientes, independente de terem sido associados à intervenção. Existe evidência de certeza moderada de associação do tratamento com TBA com um aumento de 16% no risco de eventos adversos, quando comparados com placebo (risco relativo (RR): 1,16; IC 95% 1,02 a 1,32; $I^2 = 22\%$ - **Figura G**).

Os eventos adversos foram medidos como a proporção de participantes do estudo que experimentaram qualquer evento adverso durante qualquer ponto do acompanhamento. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram: disfagia, dor no pescoço, dor no local da injeção, fraqueza muscular, cansaço/fadiga, boca seca e infecção do trato respiratório superior. Cabe destacar que a maioria dos estudos envolveu pacientes com distonia cervical. Detalhes estão presentes no *material suplementar 2*. Os resultados sobre eventos adversos e a avaliação do nível da evidência para esse desfecho estão descritos na **Tabela D**.

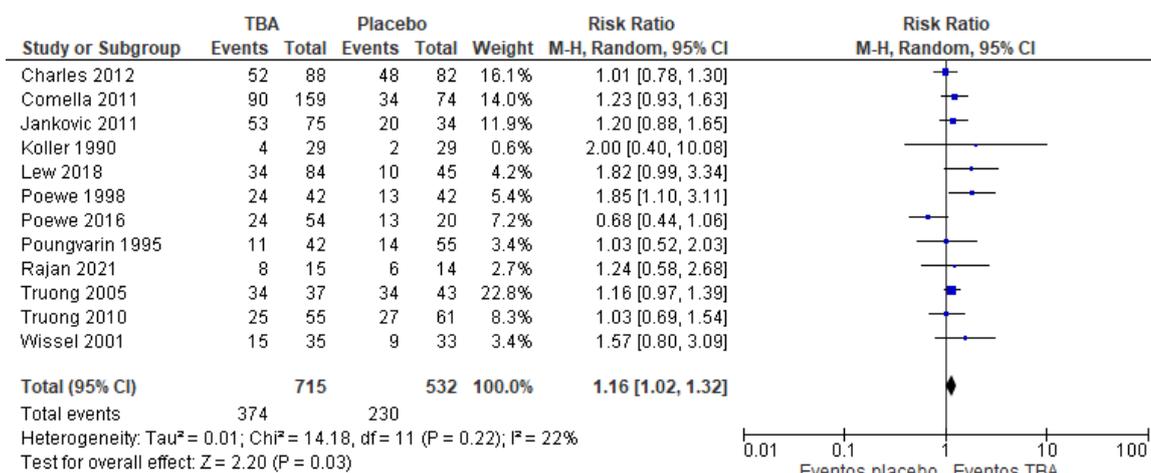


Figura G - Análise agrupada: evento adverso

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

Tabela D - Desfecho: evento adverso

Certeza da avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TBA	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1247 (12 ECRs)	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	374/715 (52.3%)	230/532 (43.2%)	RR 1.16 (1.02 para 1.32)	69 mais por 1.000 (de 9 mais para 138 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de confiança; **OD:** odds ratio

a. Alguns problemas com a descrição do cegamento e do tipo de análise utilizada para estimar efeito (não descreve ITT); **b.** Viés decorrente do efeito de transferência no estudo cruzado

Outras comparações

A maioria das publicações envolveu distonia cervical e placebo, mas oito estudos avaliaram outras condições: dois estudos abordaram blefaroespasma^{28,29}; três estudos de membros superiores³⁰⁻³² (destes, dois são sobre câibra do escrivão)^{31,32}; um de distonia hemifacial³³; um estudo de distonia axial lateral³⁴ secundária à doença de Parkinson, e um estudo de distonia do pé também associada à doença de Parkinson³⁵. Todos os estudos avaliaram adultos. Todos compararam TBA ao placebo, exceto por dois estudos - um que comparou TBA ao triexifenidil⁹ e um que comparou TBA à fisioterapia²⁷(n = 22). No **Quadro I** estão descritos os principais resultados dos estudos que avaliaram outros tipos de distonia, além da cervical.

Quadro I - Principais resultados relatados para os estudos que avaliaram TBA em outros tipos de Distonia

Estudo	Principais resultados
Axial lateral	
Bonanni³⁴(2007)	Nenhum dos pacientes do grupo placebo experimentou benefício do tratamento. O tratamento com TBA foi eficaz em 6 pacientes. Um paciente relatou benefício subjetivo, com melhora do escore VAS e leve melhora do escore TDDS, mas sem melhora do grau de flexão. Dois pacientes não relataram nenhum benefício. Quatro pacientes optaram por continuar a receber tratamento com TBA por 2 anos após o estudo cruzado.
Blefaroespasma	
Jankovic²⁹ (2011)	Uma diferença significativa foi observada na variável de eficácia primária (mudança na subpontuação de gravidade da JRS), favorecendo a TBA, bem como o comprometimento funcional, medido pelo Índice de Incapacidade de blefaroespasma em comparação com placebo. A avaliação da resposta global pelo paciente também se demonstrou significativamente favorável à TBA. Eventos adversos foram relatados em 70,3% dos pacientes do grupo TBA e 58,8% dos pacientes do grupo placebo.
Mitsikostas²⁸ (2020)	Uma redução estatisticamente significativamente maior no subpontuação de gravidade de JRS foi relatada para indivíduos que receberam toxina incobotulínica A 50 U versus placebo (ANCOVA, diferença média dos mínimos quadrados: - 1,2, p = 0,0004). Os indivíduos que receberam toxina incobotulínica A experimentaram melhorias em outras variáveis de eficácia em relação à linha de base e/ou placebo. Melhorias clínicas sustentadas e baixas taxas de eventos adversos (22,2–42,1%) foram observadas.
Truong³⁸ (2008)	Na semana 4, a incapacidade funcional (a diferença na porcentagem mediana de atividade normal na <i>Blepharospasm Disability Scale</i> entre tratamento ativo e placebo) foi significativamente menor após o tratamento com TBA em todas as doses em comparação com placebo (p <0,01). Uma diferença significativa na frequência de movimento involuntários foi observada nos grupos (diferença mediana na pontuação (DMeP) em relação ao placebo): 40U = -2,0 (-3,0;-1,0); 80U = -3,0 (-4,0; -2,0) e 120U = -3,0 (-4,0; -1,0); p < 0,001 para todas as comparações. Também houve diferença na severidade do espasmo 40U = -1 (-2,0; - 1,0); 80U -2,0 (-2,0; - 1,0) e 120U 80U -2,0 (-2,0; - 1,0); p < 0,001 para todas as comparações.
Distonia focal das mãos	

Estudo	Principais resultados
Cole³⁷ (1995)	Não foi feita análise estatística. Oito dos 10 pacientes disseram que se sentiram melhor com TBA do que com o placebo. Quatro pacientes tiveram melhora importante na distonia, cinco tiveram melhora moderada e um apresentou resposta à TBA. Seis pacientes não tiveram resposta à injeção de placebo, três tiveram respostas mínimas e um teve uma grande melhora na dystonia
Kruisdijk³² (2006)	Dos 39 pacientes que completaram o estudo, 14 dos 20 pacientes (70%) que receberam TBA relataram um efeito benéfico e optaram por continuar o tratamento, versus 6 de 19 pacientes (31,6%) no grupo placebo. As mudanças na maioria das escalas de classificação clínica foram significativamente a favor da TBA.
Tsui³¹ (1993)	Doze pacientes melhoraram o controle da caneta em apenas uma direção. Melhora em duas direções foi demonstrada em sete pacientes após o tratamento com TBA e nenhum após placebo. Subjetivamente, oito dos 12 pacientes que apresentaram dor associada à câibra do escritor relataram alívio da dor após o tratamento com TBA.
Rajan³⁰(2021)	No grupo de intenção de tratar, a pontuação total da FTM-TRS foi significativamente menor no grupo TBA nas semanas seis e 12. Mais participantes do grupo TBA relataram uma melhora PGIC. A fraqueza subjetiva da mão e a força de preensão avaliada pelo dinamômetro foram semelhantes em ambos os grupos.
Espasmo hemifacial	
Poungvarin³³(1995)	Os do grupo TBA relataram as respostas: excelente (34 pacientes; 80,95%), moderada (3 pacientes; 7,14%), leve (4 pacientes; 9,52%) e sem resposta (1 paciente; 2,38%). Quando receberam placebo não relataram bons resultados: 1 paciente (2,38%) com melhora moderada, 5 pacientes (11,90%) com melhora leve e 36 pacientes (85,71%) sem resposta. A frequência de eventos adversos foi de 14,29% no grupo TBA em comparação com 9,5% do grupo placebo.
Distonia do pé	
Rieu³⁵ (2017)	Houve melhora significativa na média de CGI no grupo TBA em comparação com o grupo placebo. Uma redução significativa da dor e da gravidade da distonia foi observada em pacientes tratados com TBA em comparação com o valor basal, mas não houve diferença em relação ao placebo. Nenhuma diferença de eficácia foi destacada entre os dois locais de injeção.

Legenda: U – unidades; TBA – toxina botulínica tipo A; VAS - visual analog scale; JRS - Jankovic Rating Scale; TDDS - Trunk Dystonia Disability Scale; FTM-TRS - Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale; PGIC - Global Impression of Change; CGI - Clinical Global Impression.

Triexifenidil

Em dois estudos a comparação não foi o placebo: Brans (1996)⁹ comparou TBA ao triexifenidil e Stancovik (2018)²⁷ comparou TBA e fisioterapia com fisioterapia isolada. Na comparação com triexifenidil, 64 pacientes completaram o estudo, 32 em cada grupo. A melhora no grupo TBA foi maior do que no grupo triexifenidil (p = 0,0097). A melhora mediana no grupo

trixifenidil foi de 0 versus 2 pontos no grupo de tratamento TBA (IC 95% para diferença na mediana: 1 a 4). Uma melhora de pelo menos três pontos no TWSTRS-Incapacidade foi observada em seis pacientes (18,8%) no grupo trixifenidil versus 14 pacientes (42,8%) do grupo TBA ($p = 0,059$); diferença de 24% (IC 95%: -0,7 a 45,5).

Com relação à escala de Tsui, a diferença entre os grupos favoreceu a TBA ($p = 0,0009$). A melhora mediana no grupo trixifenidil foi de 0 pontos versus 5 pontos no grupo TBA (IC 95% para diferença na mediana: 2 a 7). Doze pacientes (37,5%) no grupo trixifenidil versus 23 pacientes (71,9%) no grupo TBA apresentaram melhora na Escala de Tsui de pelo menos três pontos ($p = 0,012$); diferença de 34,4%, (IC 95%: 17,0 a 57,1)⁹. Não foi feita análise de certeza da evidência para essa comparação, mas o risco de viés do estudo está descrito no [Quadro G](#); e os detalhes dos estudos estão descritos no [Quadro F](#).

Fisioterapia

Na comparação com fisioterapia, o estudo piloto de Stankovic (2018)²⁷ incluiu 14 pacientes diagnosticados com distonia cervical idiopática. O grupo experimental (9 pacientes) recebeu a toxina botulínica e a fisioterapia, o grupo controle apenas fisioterapia. No grupo fisioterapia, após 1 mês, houve melhora significativa em todas as três partes do TWSTRS. Após 3 e 6 meses, os efeitos da fisioterapia foram reduzidos aos níveis iniciais. No grupo TBA, observou-se um aumento altamente significativo de todos os parâmetros de TWSTRS após 1, 3 e 6 meses. Com relação à escala de Tsui, no grupo controle, a diminuição significativa das alterações na escala de Tsui foi observada apenas após um mês, enquanto no grupo TBA, manteve-se após 3 e 6 meses. O estudo concluiu que a aplicação da fisioterapia proporciona uma melhora significativa na gravidade da doença, mas o efeito é melhor e de maior duração quando combinado com o TBA. Não foi feita análise de certeza da evidência para essa comparação, mas o risco de viés do estudo está descrito no [Quadro G](#); e os detalhes dos estudos estão descritos no [Quadro F](#).

Outras distonias

Blefaroespasma

Jankovic (2011)²⁹ avaliou a eficácia de TBA no blefaroespasma e encontrou uma diferença significativa na variável de eficácia primária (mudança na subpontuação de gravidade da Escala de Classificação Jankovic (JRS), seis semanas após o tratamento), favorecendo a TBA em 1 ponto (IC 95% [0,5–1,4]; $p < 0,001$). O comprometimento funcional, medido pelo Índice de Incapacidade de Blefaroespasma, melhorou em 0,5 pontos (IC 95% [0,2–0,7]; $p = 0,002$) em comparação com placebo. Houve uma forte correlação entre os escores das duas escalas. Além disso, todas as medidas de resultados secundários favoreceram a TBA. Os pacientes classificaram o efeito terapêutico médio da TBA significativamente melhor do que o placebo ($p < 0,001$).

Em Mitsikostas (2020)²⁸, os indivíduos receberam dose de TBA de 50 U, 25 U ou placebo. Sessenta e um indivíduos foram randomizados (período principal: TBA 50 U, $n = 19$; TBA 25 U, $n = 22$; placebo, $n = 20$). A variável de eficácia primária foi a alteração da linha de base na subpontuação de gravidade JRS no período principal da semana seis. Outras variáveis de eficácia incluíram alterações na pontuação do Índice de Incapacidade de Blefaroespasma (BSDI) e subpontuação e soma da frequência JRS. Uma redução estatisticamente maior na subpontuação de gravidade do JRS foi relatada para indivíduos que receberam TBA 50 U versus placebo (ANCOVA, diferença média dos mínimos quadrados (MMQ): -1,2 IC 95% [CI] [-1,9 – 0,6]; ($p = 0,0004$). Uma melhora também foi observada em ambos os grupos de TBA versus placebo na

alteração da linha de base na pontuação BSDI na semana seis. A alteração do MMQ desde a linha de base foi - 0,4 no grupo placebo, - 0,5 no grupo TBA 25 U e - 0,7 no grupo TBA 50 U. A diferença de LSM entre o grupo de TBA 50 U e o grupo placebo foi - 0,3 (ANCOVA; $p = 0,2392$) e - 0,1 (ANCOVA; $p = 0,5830$) entre o grupo TBA A 25 U e o grupo placebo.

Cãibra do escritor (distonia da mão tarefa específica) e de membro superior

Dois estudos avaliaram a cãibra do escritor. Em Kruisdijk (2007)³² quarenta participantes foram randomizados para tratamento com TBA ou placebo. O desfecho primário foi a escolha dos pacientes em continuar com o tratamento, apesar de suas possíveis desvantagens. As medidas de resultados secundários incluíram várias escalas de classificação clínica sobre os níveis de deficiência e incapacidade. As avaliações foram feitas no início e 2 meses (desfechos secundários) e 3 meses (desfecho primário). Trinta e nove pacientes completaram o estudo. Quatorze dos 20 pacientes (70%) que receberam TBA relataram um efeito benéfico e optaram por continuar o tratamento, versus 6 de 19 pacientes (31,6%) no grupo placebo ($p = 0,03$). As mudanças na maioria das escalas de classificação clínica foram significativamente a favor da TBA. Na avaliação utilizando a *Writer's cramp rating scale* (pontos) a diferença média foi de -1.51 (-2.55/-0.47) $p = 0,01$.

Já em Tsui (1993)³¹ foi avaliada a velocidade e precisão do controle da caneta com um auxílio de computador e via labirinto de Gibson. O estudo incluiu 20 pacientes num desenho cruzado controlado por placebo. A ordem de tratamento foi randomizada e desconhecida para o paciente e médico; uma troca de grupos ocorreu após três meses. Os pacientes foram acompanhados por 6 semanas e as avaliações ocorreram no início (basal), duas e seis semanas após a intervenção. Doze pacientes melhoraram no controle da caneta em apenas uma direção. Melhora em duas direções foi demonstrada em sete pacientes após o tratamento com TBA e nenhum após placebo. Subjetivamente, oito dos 12 pacientes que apresentaram dor associada à cãibra do escritor relataram alívio da dor após o tratamento com TBA.

Em Rajan (2021)³⁰ 30 pacientes adultos com tremor distônico de membros foram randomizados e receberam TBA ou placebo. No grupo de intenção de tratar, a pontuação total da Escala de Avaliação de Tremor de Fahn-Tolosa-Marin foi significativamente menor no grupo TBA em 6 semanas (diferença média ajustada, -10,9; IC 95%, -15,4 a -6,5; $p < 0,001$) e 12 semanas (diferença das médias ajustadas, -5,7; IC de 95%, -11,0 a -0,5; $p = 0,03$). Mais participantes do grupo TBA relataram melhorias globais na avaliação da impressão global de mudança (PGIC) (PGIC 1, 2 e 3: TBA: 4 [26,7%], 6 [40,0%] e 5 [33,3%]; placebo: 5 [33,3%], 10 [66,7%] e 0, respectivamente; $p = 0,047$). Fraqueza subjetiva da mão (TBA: 6 [40,0%]; placebo: 4 [28,6%], $p = 0,52$).

Considerações para a formulação da recomendação

A TBA já está disponível no SUS e recomendada no PCDT de Distonias e espasmo hemifacial publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS N° 1, de 29 de maio de 2017. Essa revisão sistemática, portanto, teve por objetivo revisar a literatura no que diz ao seu uso para o tratamento de distonias e/ou espasmo hemifacial, tendo sido mantida a recomendação do uso da TBA. A **Tabela E** resume o que foi considerado no processo de formulação das recomendações, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e outros documentos sobre essa tecnologia, seguindo o GRADE EtD.

Tabela E - Processo de tomada de decisão referente ao uso de TBA para tratamento de distonias e espasmo hemifacial

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Moderado	Foi exposto que os resultados da intervenção possuem efeitos positivos. Destacou-se ainda que a aplicação de TBA e seus efeitos dependem da técnica correta de administração e também dependem do produto biológico usado.
Riscos:	Pequeno	A maioria dos eventos adversos relatados é referente a casos leves ou moderados. Foi destacada a importância da expertise do médico, além da formulação de TBA utilizada.
Balço dos riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	Entende-se que a intervenção é bem tolerada apesar de efeitos indesejáveis como disfagia, dor no local da injeção, fraqueza muscular e cansaço/fadiga.
Certeza da evidência:	Baixa	Considerando os estudos identificados, a certeza da evidência foi classificada como baixa para a maioria dos desfechos. Os membros do painel destacaram que não têm dúvida em relação a eficácia da TBA, considerando a certeza da evidência até maior do que o avaliado nos estudos incluídos na revisão sistemática, ou seja, alta para movimento e moderada para dor.
Custos:	Grande economia	Como o medicamento já está incorporado no SUS, julgou-se que os recursos requisitados não seriam grandes, gerando grande economia. Considerando que o medicamento já está incorporado no SUS, que a relação custo-benefício é favorável e que apesar de se tratar de um custo moderado, a tecnologia promove grande economia para o sistema de saúde pois reduz atendimentos em pronto socorro e/ou internações.
Equidade:	Provavelmente sem impacto	O medicamento já está incorporado; não há motivos para acreditar que causaria impacto.
Aceitabilidade:	Sim	O medicamento possui boa aceitabilidade, o abandono ao tratamento é baixo e a maioria dos pacientes mantém o tratamento mesmo a longo prazo, principalmente para a distonia cervical. Para espasmos, depois de muito tempo, os pacientes começam a ficar incomodados com o uso de TBA e optam por outras alternativas.
Viabilidade de implementação:	Sim	Medicamento já disponível no SUS, o que favorece a implementação.
Outras considerações:	-	Foi destacada a importância da especificação das toxinas botulínicas, uma vez que existem variações entre os produtos biológicos registrados como toxina botulínica tanto no efeito quanto na administração, dose e eventos adversos.

Fonte: Autoria própria.

QUESTÃO 2: O USO DA DBS É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO PARA O TRATAMENTO DE DISTONIA PRIMÁRIA GENERALIZADA E DISTONIA CERVICAL EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS REFRACTÁRIOS AO TRATAMENTO CONVENCIONAL?

A estrutura da pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO, está descrita no **Quadro J**.

Quadro J - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]):

População	Pacientes adultos e pediátricos com distonia primária generalizada ou distonia cervical refratários à terapia convencional.
Intervenção (tecnologia)	Estimulação cerebral profunda – DBS.
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	(i) Avaliação da distonia primária generalizada por escala <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i> (BFMDRS) (ii) Avaliação da distonia cervical por escala <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i> (TWSTRS) (iii) Qualidade de vida – SF-36 ou EQ-5D (iv) Segurança – ocorrência de infecção e problemas com equipamento (por exemplo, deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).
Delimitação de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

DBS: *Deep Brain Stimulation*; EQ5D: EuroQol; SF-36: *Short Form-36*;

Recomendações:

Para distonia primária generalizada

Sugerimos o uso de DBS em pacientes com distonia primária generalizada com sequelas motoras (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)

Recomendamos o uso de DBS em pacientes com distonia primária generalizada que apresentem a variação genética DYT1 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendamos o uso de DBS em pacientes com distonia primária generalizada sem sequelas motoras (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Para distonia cervical

Sugerimos o uso de DBS em pacientes com distonia cervical refratários ao tratamento com bloqueio neuromuscular (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendamos o uso de DBS em pacientes com distonia cervical segmentar refratários ao tratamento com bloqueio neuromuscular (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada uma busca em 16 de setembro de 2021 e atualizada em 16 de maio de 2022, sem restrição para o tipo de distonia, comparadores, desfechos, tipos de estudo e características da estimulação cerebral profunda. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE

(via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, IBECs, BRISA (via BVS), Medrxiv e OpenGrey. O **Quadro K** contém as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências.

Quadro K - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	(((("Dystonia"[Mesh]) OR "Dystonic Disorders"[Mesh]) OR "Meige Syndrome"[Mesh]) OR "Meige Syndrome"[Mesh] OR (Muscle Dystonia) OR (Dystonia, Muscle) OR (Dystonia, Paroxysmal) OR (Paroxysmal Dystonia) OR (Dystonia, Diurnal) OR (Diurnal Dystonia) OR (Dystonia, Limb) OR (Limb Dystonia) OR (Dystonic Disorder) OR (Dystonia Disorders) OR (Dystonia Disorder) OR (Adult-Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult-Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Autosomal Dominant Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Dominant) OR (Autosomal Recessive Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Recessive) OR (Childhood Onset Dystonias) OR (Childhood Onset Dystonia) OR (Dystonia, Childhood Onset) OR (Dystonias, Childhood Onset) OR (Dystonia, Primary) OR (Dystonias, Primary) OR (Primary Dystonia) OR (Primary Dystonias) OR (Dystonia, Secondary) OR (Dystonias, Secondary) OR (Secondary Dystonias) OR (Secondary Dystonia) OR (Dystonias, Sporadic) OR (Dystonia, Sporadic) OR (Sporadic Dystonia) OR (Sporadic Dystonias) OR (Familial Dystonia) OR (Dystonia, Familial) OR (Dystonias, Familial) OR (Familial Dystonias) OR (Dystonia, Hereditary) OR (Dystonias, Hereditary) OR (Hereditary Dystonia) OR (Hereditary Dystonias) OR (Familial Dystonia, Idiopathic) OR (Dystonia, Idiopathic Familial) OR (Dystonias, Idiopathic Familial) OR (Familial Dystonias, Idiopathic) OR (Idiopathic Familial Dystonia) OR (Idiopathic Familial Dystonias) OR (Focal Dystonia) OR (Dystonia, Focal) OR (Dystonias, Focal) OR (Focal Dystonias) OR (Pseudodystonia) OR (Pseudodystonias) OR (Dystonia, Psychogenic) OR (Dystonias, Psychogenic) OR (Psychogenic Dystonia) OR (Psychogenic Dystonias) OR (Writer's Cramp) OR (Writer Cramp) OR (Writers Cramp) OR (Adult-Onset Dystonias) OR (Adult Onset Dystonias) OR (Adult-Onset Dystonia) OR (Dystonia, Adult-Onset) OR (Dystonias, Adult-Onset) OR (torticollis) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonias) OR (Dystonia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Brueghel Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesias) OR (Dyskinesia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dyskinesias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndromes) OR (Dystonia Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonia Syndromes, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesia) OR (Dyskinesia, Idiopathic Orofacial) OR (Dyskinesias, Idiopathic Orofacial) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesias) OR (Orofacial Dyskinesia, Idiopathic) OR (Orofacial Dyskinesias, Idiopathic))) AND ("Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR Brain Stimulations, Deep OR Deep Brain Stimulations OR

Base de dados	Estratégia de busca
	Stimulation, Deep Brain OR Stimulations, Deep Brain OR Brain Stimulation, Deep OR Electrical Stimulation of the Brain))
EMBASE	('dystonia'/exp OR 'dystonia' OR 'dystonic disorder'/exp OR 'dystonias' OR 'dystonic disorder' OR 'dystonic disorders') AND ('brain depth stimulation'/exp OR 'brain depth stimulation' OR 'brain stimulus' OR 'deep brain stimulation' OR 'electrical brain stimulation' OR 'brain stimulation') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Cochrane Library	#1 dystonia* #2 MeSH descriptor: [Dystonia] explode all trees #3 dystonic* #4 MeSH descriptor: [Dystonic Disorders] explode all trees #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees #7 Brain Stimulations, Deep #8 Deep Brain Stimulation* #9 Electrical Stimulation of the Brain #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9 #11 #10 AND #5
LILACS, IBECS, BRISA (via BVS)	(mh:("Distonia") OR ("Distonia") OR (Dystonia) OR (Distonía) OR mh:("Dystonic Disorders") OR ("Distúrbios Distônicos") OR ("Trastornos Distónicos") OR ("Câimbra do Escr*") OR ("Cãibra do Escriv*")) AND (mh:("Estimulação Encefálica Profunda") OR ("Estimulação Encefálica Profunda") OR ("Deep Brain Stimulation") OR ("Estimulación Encefálica Profunda") OR ("Estimulação Cerebral Profunda") OR ("Estimulação Profunda do Cérebro"))

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®⁴. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou definidas com um terceiro pesquisador. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir.

Critérios de inclusão

- (a) Tipos de participante: Pacientes com diagnóstico de distonia primária generalizada, em qualquer idade, independentemente de mutação gênica associada; Pacientes com diagnóstico de distonia cervical, em qualquer idade.
- (b) Tipo de intervenção: Estimulação cerebral profunda, independente do alvo.
- (c) Tipos de estudos: Foram considerados todos os tipos de delineamento, incluindo ECR paralelos ou cruzados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos), desde que incluíssem no mínimo 10 participantes com a distonia em avaliação.
- (d) Desfechos: Avaliação da distonia primária generalizada por *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS); Avaliação da distonia cervical por *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS); Qualidade de vida (SF-36 ou EQ-5D); Segurança

(ocorrência de eventos adversos, especificamente infecção e problemas relacionados ao equipamento).

Critérios de exclusão: foram excluídos estudos que não avaliaram distonia primária generalizada ou distonia cervical; se não apresentasse resultados separados para a população com a distonia específica, se não avaliasse os desfechos de interesse elencados; estudos com menos de 10 participantes; estudos publicados em outros idiomas que não português, espanhol e inglês.

Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0⁵ para Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I)⁶ para os estudos observacionais. A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE^{2,3}.

Resultado das buscas para Distonia primária generalizada

Para avaliação da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia primária generalizada foram identificadas 3.873 publicações potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 3.737 publicações, como pode ser observado na **Figura H**. O **Quadro L** descreve as razões para exclusão das publicações na elegibilidade por texto completo.

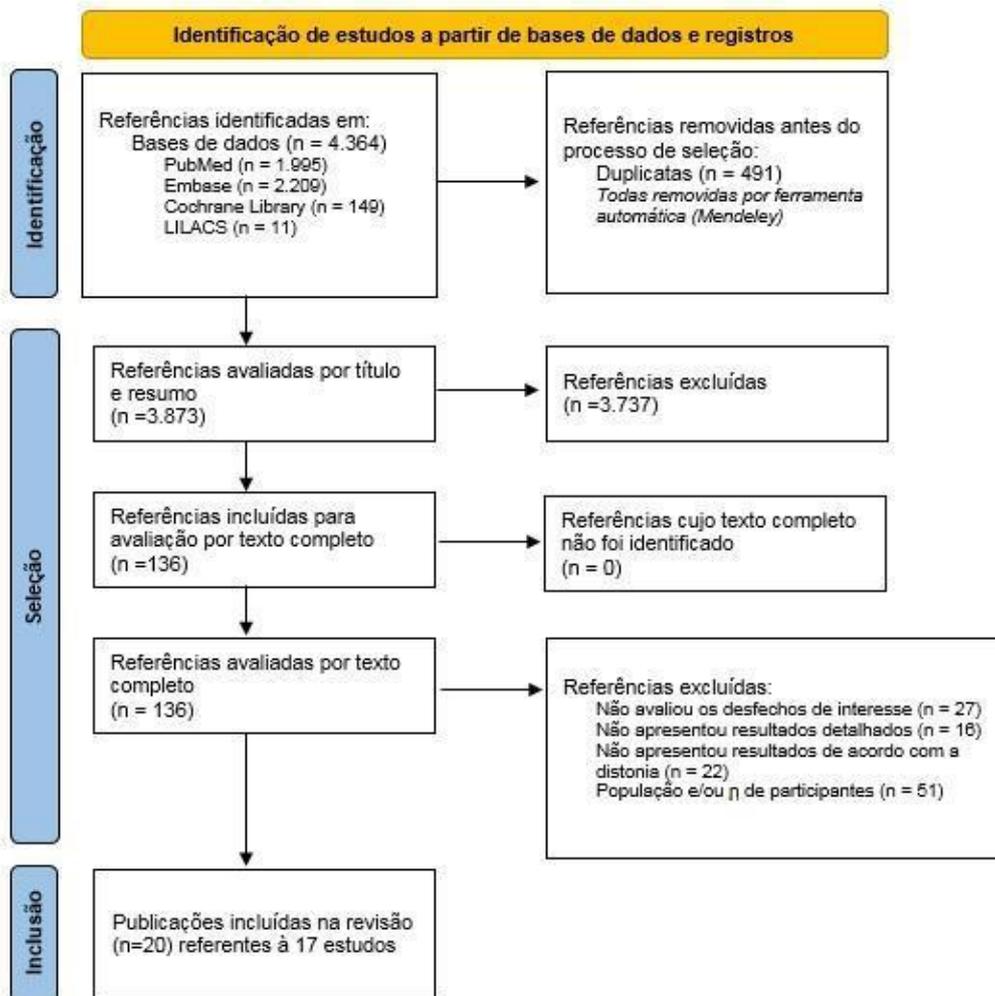


Figura H - Fluxograma da seleção de estudos para distonia primária generalizada.

Autoria própria. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Quadro L – Lista de estudos excluídos após leitura dos textos completos, de acordo com a razão de exclusão para distonia primária generalizada

Não avaliou desfechos de interesse
Akram, H., Sadnicka, A., Foltynie, T., Limousin, P., Ruge, D., Hariz, M., & Zrinzo, L. (2013). Pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: Effect of active contact location on clinical efficacy. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 199.
C.M. de Gusmao, L.E. Pollak, N. Sharma, H.-J. Yang, I.H. Song, Y.H. Lim, et al., Neuropsychological and psychiatric outcome of GPi-deep brain stimulation in dystonia., <i>Brain Stimul.</i> 10(5) (2017) 994-996
Canaz, H., Topcular, B., Karalok, I., Agaoglu, M., Yapici, Z., & Aydin, S. (2018). Deep brain stimulation in pediatric patients: Institutional experience. <i>Child's Nervous System</i> , 34(5), 1010.
Chan, E. K., Ughratdar, I., Lumsden, D., Kaminska, M., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2015). Considerations in deep brain stimulation for dystonia in very young children. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 57, 11.
Diamond, A., Shahed, J., Azher, S., Dat-Vuong, K., & Jankovic, J. (2006). Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 21(5), 692–695.
Gamaleya, A., Bondarenko, A., Tomskiy, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2012). Neuropsychological and affective features in primary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 528.
Hogg, E., Eskenazi, J., Doring, E., Wertheimer, J., Alterman, R., & Tagliati, M. (2017). Cognitive function is preserved 10 years following DBS in people with dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 32, 813–814.
James, S., Cif, L., Gonzalez, V., Sanrey, E., Capdevielle, D., Meynadier-Tichet, A.-L., & Coubes, P. (2014). Paediatric dystonia-dyskinesia syndrome (DDS) treated by deep brain stimulation MRI based with direct targeting, a retrospective study of our clinical experience of 109 cases. <i>Movement Disorders</i> , 29, S398–S399.
James, S., Roujeau, T., & Coubes, P. (2012). Deep brain stimulation for paediatric dystonia-dyskinesia: Clinical experience of 106 cases. <i>Child's Nervous System</i> , 28(9), 1605.
Lin, S., Wu, Y., Li, H., Zhang, C., Wang, T., Pan, Y., He, L., Shen, R., Deng, Z., Sun, B., Ding, J., & Li, D. (2020). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 132(3), 721–732.
Lowry, L., Hammersley, B., Bonello, M., Byrne, P., Fletcher, N. A., Farah, J. O., Eldridge, P. R., & Alusi, S. H. (2016). Does GPi-DBS help non motor symptoms in cervical dystonia patients? A retrospective study of 17 patients. <i>Movement Disorders</i> , 31, S48–S48.
Lumsden, D. E., Ashmore, J., Charlesedwards, G., Ball, G., Counsell, S., Askhan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2014). Outcome following pallidal DBS correlates with white matter microstructural integrity: A diffusion tensor imaging study. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 56, 15.
Lumsden, D. E., Jupp, S., Mahoney, R., Gimeno, H., Tustin, K., Kaminska, M., Baker, L., Selway, R., & Lin, J.-P. (2010). Bilateral pallidal deep brain stimulation in the treatment of paediatric dystonia improves caregivers perception of patient quality of life as measured by the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 52, 37.
Luo, L., & Jimenez-Shahed, J. (2014). Deep brain stimulation targets for the treatment of dystonic tremor. <i>Movement Disorders</i> , 29, S462–S462.
Mandat, T., Koziara, H., Brodacki, B., Kozirowski, D., Bonicki, W., Nauman, P., & Kmiec, T. (2013). Dystonia-various symptoms and targets for deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 28, S4–S4.
Marks, W., Honeycutt, J., Reed, M., & Acosta, F. (2010). Deep brain stimulation for pediatric dystonias: 2 Year experience. <i>Annals of Neurology</i> , 68, S113–S113.

Owen, T. J., Lin, J. P., Gimeno, H., & Selway, R. J. (2016). Cognitive functioning in children with primary and secondary dystonia before and after deep brain stimulation. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 58, 65.
Penman, C. L., Babiker, M. O. E., O'sullivan, K., Barua, N., Gill, S., Ma, N., Burchell, A., Jardine, P., Sharples, P., & Majumdar, A. (2016). Paediatric deep brain stimulation: Experience of a tertiary neurosciences centre. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 58, 27.
Perides, S. K., Kaminska, M., Gimeno, H., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J. P. (2017). Dbs neuromodulation reduces dystonic pain in children and young people. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 59, 20.
Racine, C. A., Kilbane, C., Markun, L., Volz, M. M., Starr, P. A., & Ostrem, J. L. (2012). Long-term neuropsychological outcomes of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in primary Cranial Cervical Dystonia (CCD). <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> , 18, S69–S69.
Ramiro, G. I., Ledesma, L. K., Lee, L. V, Rosales, R. L., Diesta, C. C. E., & Jamora, R. D. G. (2014). Baseline neuropsychological profile of X-linked dystonia Parkinsonism prior to deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 29, S521–S521.
Remec, N., Flecky, S., Samanta, J., & Bhardwaj, R. D. (2015). Results from first year experience of dedicated pediatric DBS dystonia program at barrow neurological institute at phoenix children's hospital. <i>Brain Stimulation</i> , 8(2), 367.
Rohani, M., Miri, S., Shahidi, G. A., Parvaresh, M., & Sabet, A. (2013). Pallidal deep brain stimulation setting in DYT1 positive and DYT1 negative patients with primary generalized dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 28, S435–S435.
Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M. L., Marras, C. E., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2013). Long-term follow-up of GPi deep brain stimulation in generalized dystonia: Primary dystonia compared to cerebral palsy. <i>Movement Disorders</i> , 28, S434–S434.
Srinivas, D., Yadav, R., Jhunjhunwala, K., & Pal, P. (2016). Experience of pallidal deep brain stimulation (DBS) in dystonia at a tertiary care centre in India. <i>Movement Disorders</i> , 31, S532–S532.
Wagle Shukla, A., Ostrem, J., Vaillancourt, D., Foote, K., Shuster, J., & Okun, M. (2015). STN DBS in dystonia modulates sensorimotor integration and plasticity but not motor cortex excitability. <i>Movement Disorders</i> , 30, S262–S262.
Zhang, R., Geng, X., Aziz, T., & Wang, S. (2019). Neural State of Globus Pallidus Internus Local Field Potential Predicting Outcome of Deep Brain Stimulation in Primary Dystonia. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 548.
Não apresentou resultados de forma detalhada
Carmona-Abellán, M., Parras, O., Valentí, R., Guridi, J., Alegre, M., & Luquin-Piudo, R. (2018). Deep brain stimulation outcomes for primary and secondary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 33, S231–S231.
Chamadoira, C., Rosas, M. J., Linhares, P., Ayres Basto, M., Reis, C., Massano, J., Volkmann, J., & Vaz, R. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with dystonia. Outcome in a series of 16 patients. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 56.
Cif, L., Ruge, D., Gonzalez, V., & Coubes, P. (2011). Factors influencing symptoms improvement of individual body parts in patients with dyt1 generalized dystonia treated by internal globus pallidus deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 18, 250.
Coelho, M., Cattoni, B., Pita Lobo, P., Carvalho, H., Correia Guedes, L., Rego Sousa, P., Grunho, M., Albuquerque, L., Pereira, J. M., Reimao, S., Morgado, C., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., & Gonçalves Ferreira, A. (2012). Deep brain stimulation for the treatment of primary dystonias and dyskinetic cerebral palsy. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 678.
Feyma, T., Roiko, S., Gormley, M., Laine, A., Gettings, J., & Graupman, P. (2016). Deep brain stimulation outcomes for dystonia in adult and pediatric patients at gillette children's specialty healthcare. <i>Movement Disorders</i> , 31, S50–S51.

Gimeno, H., Tustin, K., Lumsden, D., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J. P. (2013). Evaluation of functional goal outcomes using the Canadian occupational performance measure (COPM) following deep brain stimulation (DBS) in childhood dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 28, S330–S331.
Groen, J. L., Ritz, K., Contarino, F. M., Van De Warrenburg, B. P., Van Hilten, J. J., Aramideh, M., Foncke, E. M., Schuurman, R., Speelman, J. D., De Bie, R. M. A., Baas, F., & Tijssen, M. A. J. (2010). DYT6 dystonia phenotype and the effect of deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 25, S236–S236.
Maiti, T., Machado, A., Nagel, S., Frizon, L., & Friedman, N. (2019). Deep brain stimulation in children: analysis of indication, outcome and complications. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 554.
Marks, W., Bailey, L., Reed, M., & Honeycutt, J. (2016). Deep brain stimulation in pediatric dystonias. <i>Annals of Neurology</i> , 80, S379–S379.
Merrouche, B., Guenane, L., & Abdennebi, B. (2016). The effects of internal globus pallidus deep brain stimulation on dystonia-preliminary results. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 123(12), 1521.
Rasche, D., Domingo, A., Tadic, V., Münte, T., Klein, C., Brüggemann, N., & Tronnier, V. (2019). An observational cohort of patients with X-linked dystonia-parkinsonism and bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidum. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 97, 76.
Sankhla, C. S., Milind Sankhe, M., Udani, V., Mehta, R., & Gursahani, R. D. (2010). Efficacy of surgical treatment of dystonia in an Indian population with primary, secondary and hereditodegenerative dystonia. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1242–1243.
Szalecki, K., Koziara, H., Rola, R., Nauman, P., & Mandat, T. (2017). Evaluation of DBS GPi treatment in dystonia - 2 year follow-up. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 250.
Yokochi, F., Kumada, S., Kimura, K., Taniguchi, M., Kawasaki, T., Okiyama, R., Ishii, K., Isoo, A., Hamada, I., & Yamamoto, M. (2010). Long-term outcome of patients with hereditary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1246.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Kumada, S., Okiyama, R., Hamada, K., Kawasaki, T., Isoo, A., & Yokosuka, J. (2013). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with primary. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 190.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., & Kumada, S. (2012). Effect of bilateral pallidal deep brain stimulation in primary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 27, S326–S326.
Não apresentou resultados de acordo com o tipo de distonia
Abejero, J. E. E., Jamora, R. D. G., Vesagas, T. S., Teleg, R. A., Rosales, R. L., Anlacan, J. P., Velasquez, M. S., & Aguilar, J. A. (2019). Long-term outcomes of pallidal deep brain stimulation in X-linked dystonia parkinsonism (XDP): Up to 84 months follow-up and review of literature. <i>Parkinsonism & Related Disorders</i> , 60, 81–86.
Almeida, L., Martinez-Ramirez, D., Ahmed, B., Deeb, W., Jesus, S. De, Skinner, J., Terza, M. J., Akbar, U., Raike, R. S., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2017). A pilot trial of square biphasic pulse deep brain stimulation for dystonia: The BIP dystonia study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 32(4), 615–618.
Balas, I., Deli, G., Komoly, S., Dóczi, T., Janszky, J., Illés, Z., Aschermann, Z., Tasnádi, E., Nagy, F., Pfund, Z., Bóné, B., Bosnyák, E., Kuliffay, Z., Szijjártó, G., & Kovács, N. (2012). DBS for dystonia, experiences of 40 cases. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 60.
Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. <i>Neurology</i> 2015; 84: 895-903
Cif, Laura, Demailly, D., Lin, J.-P. J.-P., Barwick, K. E., Sa, M., Abela, L., Malhotra, S., Chong, W. K., Steel, D., Sanchis-Juan, A., Ngoh, A., Trump, N., Meyer, E., Vasques, X., Rankin, J., Allain, M. W., Applegate, C. D., Isfahani, S. A., Baleine, J., ... Kurian, M. A. (2021). KMT2B-related disorders: Expansion of the phenotypic spectrum and long-term efficacy of deep brain stimulation. <i>Brain</i> , 143(11), 3242–3261.
Cif, Laura, Vasques, X., Gonzalez, V., Ravel, P., Biolsi, B., Collod-Beroud, G., Tuffery-Giraud, S., Elfertit, H., Claustres, M., & Coubes, P. (2010). Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients

treated by deep brain stimulation: an open-label study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 25(3), 289–299.
Danielsson, A., Carecchio, M., Cif, L., Koy, A., Lin, J.-P., Solders, G., Romito, L., Lohmann, K., Garavaglia, B., Reale, C., Zorzi, G., Nardocci, N., Coubes, P., Gonzalez, V., Roubertie, A., Collod-Beroud, G., Lind, G., & Tedroff, K. (2019). Pallidal Deep Brain Stimulation in DYT6 Dystonia: Clinical Outcome and Predictive Factors for Motor Improvement. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 8(12).
Deng, Z., Pan, Y., Zhang, C., Zhang, J., Qiu, X., Zhan, S., Li, D., & Sun, B. (2018). Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: A ten-year follow-up study. <i>Parkinsonism & Related Disorders</i> , 55, 103–110.
Egidi, M., Franzini, A., Marras, C., Cavallo, M., Mondani, M., Lavano, A., Romanelli, P., Castana, L., & Lanotte, M. (2007). A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 51(4), 153–158.
Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2017). Treatment of patients with intractable dystonia: Long-term observation of motor, functional, cognitive, and affective outcomes of pallidal deep brain. <i>European Journal of Neurology</i> , 24, 487.
Hälbig, T. D., Gruber, D., Kopp, U. A., Schneider, G.-H., Trottenberg, T., & Kupsch, A. (2005). Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 76(12), 1713–1716.
Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. <i>J Neurol</i> 2011; 258(8): 1469-76.
Manjunath, M., Yadav, R., Dwarakanath, S., Jhunjhunwala, K., Jafar, A., Surathi, P., Lenka, A., Stezin, A., Sampath, S., & Pal, P. K. (2017). Experience of pallidal deep brain stimulation in dystonia at a tertiary care centre in India: An initial experience. <i>Neurology India</i> , 65(6), 1322–1329.
Marks, W. A., Honeycutt, J., Acosta, F., Bailey, L., Reed, M., Pomykal, A., & Mercer, M. (2011). Deep brain stimulation in a pediatric-based center: Experience with cerebral palsy. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 53, 75.
Meoni, S., Fraix, V., Castrioto, A., Benabid, A. L., Seigneuret, E., Vercueil, L., Pollak, P., Krack, P., Chevrier, E., Chabardes, S., & Moro, E. (2017). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 88(11), 960–967.
Piedimonte, F. C., Micheli, F., Graff, P., Cersisimo, G., Piedimonte, L., Raina, G., & Bacaro, V. (2011). Globus pallidus internus (GPi) surgery for the treatment of generalized dystonia (GD): Ten-year follow up. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 360.
Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral pallidal deep-brain stimulation in dystonia syndromes: Long-term outcome and safety. <i>Movement Disorders</i> , 26, S92–S93.
Romito, L., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral, pallidal deep-brain stimulation in primary and non-primary dystonia: A prospective long-term follow-up study. <i>Clinical Neurophysiology</i> , 122, S94–S94.
S. Meoni, M. Zurowski, A.M. Lozano, M. Hodaie, Y.Y. Poon, M. Fallis, V. Voon, E. Moro, Long-term neuropsychiatric outcomes after pallidal stimulation in primary and secondary dystonia., <i>Neurology</i> . 85 (2015) 433–40.
Saeed, O., Haq, I., Tatter, S. B., Laxton, A. W., Wilson, T., & Siddiqui, M. (2016). DBS outcomes in a mixed cohort of dystonia: A single center experience. <i>Movement Disorders</i> , 31, S527–S527.
Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2010). Pallidal chronic deep brain stimulation for primary generalized and segmental dystonia with different age of onset. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1245.
Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, al e. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2010; 81: 65-9.
População e/ou n de participantes

Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. <i>J Neurosurg Pediatr</i> 2011; 8: 566-74.
Beaulieu-Boire, I., Aquino, C. C., Fasano, A., Poon, Y.-Y., Fallis, M., Lang, A. E., Hodaie, M., Kalia, S. K., Lozano, A., & Moro, E. (2016). Deep Brain Stimulation in Rare Inherited Dystonias. <i>Brain Stimulation</i> , 9(6), 905–910.
Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfel TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: A subtle sign of hypokinesia? <i>J Neural Transm</i> 2011; 118(4): 549-53.
Cacciola, F., Farah, J. O., Eldridge, P. R., Byrne, P., & Varma, T. K. (2010). Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. <i>Neurosurgery</i> , 67(4), 957–963.
Cao, C., Pan, Y., Li, D., Zhan, S., Zhang, J., & Sun, B. (2013). Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 28(13), 1877–1882.
Cif, L, El Fertit, H., Vayssiere, N., Hemm, S., Hardouin, E., Gannau, A., Tuffery, S., & Coubes, P. (2003). Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 47(1), 52–55.
D. Gruber, A.A. Kühn, T. Schoenecker, A. Kivi, T. Trottenberg, K.T. Hoffmann, A.Gharabaghi, U.A. Kopp, G.H. Schneider, C. Klein, F. Asmus, A. Kupsch, Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia, <i>Mov. Disord.</i> 25 (2010) 1733–1743
Dinckelbach L, Mueller J, Poewe W, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a prospective multicenter trial. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 2015; 21: 976-80.
Domingo, A., Brüggemann, N., Rosales, R., Jamora, R. D., Diesta, C., Teleg, R., Tadic, V., Zittel, S., Weissbach, A., Westenberger, A., Bäumer, T., Rasche, D., Aguilar, J., Münchau, A., Tronnier, V., Lee, L. V, & Klein, C. (2014). Deep brain stimulation improves motor symptoms and activities of daily living in X-linked dystonia-Parkinsonism (DYT3/Lubag. <i>Movement Disorders</i> , 29, S459–S459.
Eggink, H., Toonen, R. F., van Zijl, J. C., van Egmond, M. E., Bartels, A. L., Brandsma, R., Contarino, M. F., Peall, K. J., van Dijk, J. M. C., Oterdoom, D. L. M., Beudel, M., & Tijssen, M. A. J. (2020). The Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Patient-Centered Approach. <i>Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)</i> , 10, 2.
Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N et al (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. <i>Neurosurgery</i> 54:613–619
Fukaya, C., Shimoda, K., Watanabe, M., Morishita, T., Sumi, K., Otaka, T., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Yamamoto, T., & Katayama, Y. (2011). Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 359.
Ghang, J.-Y., Lee, M.-K., Jun, S.-M., & Ghang, C.-G. (2010). Outcome of pallidal deep brain stimulation in meige syndrome. <i>Journal of Korean Neurosurgical Society</i> , 48(2), 134–138.
Gimeno, H., Lumsden, D., Gordon, A., Tustin, K., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2013). Improvement in upper limb function in children with dystonia following deep brain stimulation. <i>European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society</i> , 17(4), 353–360.
Hao, Q., Wang, D., OuYang, J., Ding, H., Wu, G., Liu, Z., & Liu, R. (2020). Pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome: clinical outcomes and psychiatric features. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 91(12), 1343–1348.
Horisawa, S., Ochiai, T., Goto, S., Nakajima, T., Takeda, N., Kawamata, T., & Taira, T. (2018). Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 130(1), 84–89.
Huebl J, Brücke C, Schneider GH et al (2015) Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 21:800–803.

Huebl, J., Andermann, T., Blahak, C., Krauss, J., Südmeyer, M., Volkmann, J., Bötzel, K., Wolters, A., & Kühn, A. (2019). Impact of pallidal deep brain stimulation on activities of daily living in patients with craniocervical dystonia - A multi-center survey. <i>Movement Disorder</i> , 34, S858–S858.
Huh R, Song IU, Chung M (2018) Neuropsychological consequences of pallidal deep brain stimulation altering brain networks. <i>J Clin Neurosci</i> 54:50–56.
Huh, R. (2017). Long term result of pallidal DBS for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 147.
Hung, S. W., Hamani, C., Lozano, A. M., Poon, Y.-Y. W., Piboolnurak, P., Miyasaki, J. M., Lang, A. E., Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., & Moro, E. (2007). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. <i>Neurology</i> , 68(6), 457–459.
Kaminska, M., Tustin, K., Gimeno, H., Baker, L., Perides, S., Lumsden, D. E., Selway, R., Ashkan, K., & Lin, J.-P. (2011). Improvement of childhood dystonia following pallidal deep brain stimulation, (DBS) in relation to disease duration and severity at the time of surgery. <i>Movement Disorders</i> , 26, S215–S215.
Kim, J. P., Chang, W. S., Park, Y. S., & Chang, J. W. (2012). Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90(1), 30–36.
Liu, J., Ding, H., Xu, K., Liu, R., Wang, D., Ouyang, J., Liu, Z., & Miao, Z. (2021). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for meige syndrome: a retrospective study. <i>Scientific Reports</i> , 11(1), 8742.
Lopes, M., MacHado, C., Linhares, P., Rosas, M. J. S. L., Vaz, R., & Moreira, S. (2017). Globus pallidus internus deep brain stimulation in the treatment of generalized dystonia. <i>European Journal of Neurology</i> , 24, 306.
Lumsden, D. E., Gimeno, H., Ashkan, K., Selway, R., Kaminska, M., & Lin, J.-P. (2017). Outcomes at 5-years following deep brain stimulation (dbs) in the management of dystonia in childhood. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 59, 12.
Marks, W., Bailey, L., Reed, M., Pomykal, A., Mercer, M., Acosta, F., & Honeycutt, J. (2013). Deep brain stimulation in children with cerebral palsy vs DYT-1 progressive dystonia. <i>Neurology</i> , 80(1).
Mehrkens, J. H., Bötzel, K., Steude, U., Zeitler, K., Schnitzler, A., Sturm, V., & Voges, J. (2009). Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(1), 8–17.
Munoz, D., Troncoso, M., Aguirre, D., Zambrano, E., Zepeda, R., Monsalve, S., Catalan, R., Naranjo, V., Ruiz, I., & Hidalgo, M. (2020). Deep Brain Stimulation (DBS) for Childhood Onset Dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 35, S45–S45.
Nunta-Aree, S., Nimmannitya, P., Sitthinamsuwan, B., Pisarnpong, A., & Boonyapisit, K. (2017). Clinical outcome of pallidal deep brain stimulation for various types of dystonia. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> , 100(4), S103–S110.
Ortiz, R. M., Schepers, F., & Pekkonen, E. (2019). Deep brain stimulation for dystonia in Finland during 2007-2016. <i>BMC Neurology</i> , 19(1), 137.
Ostrem, Jill L, San Luciano, M., Dodenhoff, K. A., Ziman, N., Markun, L. C., Racine, C. A., de Hemptinne, C., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. <i>Neurology</i> , 88(1), 25–35.
Ouyang, J., Hao, Q., Zhu, R., Wu, G., Ding, H., Wang, D., & Liu, R. (2021). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Primary Meige Syndrome: A 1-Year Follow-Up Study. <i>Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society</i> , 24(2), 293–299.
Pan, Y., Li, D., Cao, C., Zhan, S., Huang, P., Zhang, X., Liu, W., & Sun, B. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia: An over 10-years follow-up study. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 249.
Parvaresh-Rizi, M., Saadati, M., Shahidi, G., Saatian, M., & Rohani, M. (2013). Dystonia DBS in Iran. <i>Movement Disorders</i> , 28, S2–S3.

<p>Pretto, T. E., Dalvi, A., Kang, U. J., & Penn, R. D. (2008). A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. <i>Journal of Neurosurgery</i>, 109(3), 405–409.</p>
<p>Rosas, M. J., Gago, M. F., Linhares, P., Ayres-Basto, M., Brandão, E., Volkmann, J., & Vaz, R. (2011). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: Progressive neuroplasticity or permanent correction of an abnormal motor circuit? <i>Journal of Neurology</i>, 258, S83–S83.</p>
<p>Sarubbo, S., Latini, F., Quatralo, R., Sensi, M. C., & Cavallo, M. A. (2011). Five-year follow-up of 11 patients treated with GPI deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Acta Neurochirurgica</i>, 153(3), 678–679.</p>
<p>Sarubbo, S., Latini, F., Quatralo, R., Sensi, M., Granieri, E., & Cavallo, M. A. (2012). Five-year follow-up of 10 patients treated with globus pallidus internus deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i>, 90(2), 84–91.</p>
<p>Schjerling, L., Hjermland, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Løkkegaard, A., & Karlsborg, M. (2013). A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i>, 119(6), 1537–1545</p>
<p>Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatralo, R., Sarubbo, S., Biguzzi, S., Lettieri, C., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Eleopra, R. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i>, 24(12), 1829–1835.</p>
<p>Starr PA, Turner RS, Rau G, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. <i>J Neurosurg</i> 2006; 104(4): 488-501.</p>
<p>Sun, B., Li, D., Zhan, S., & Zhang, J. (2012). Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dyskinesia: Long-term follow up results. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i>, 18, S161–S162.</p>
<p>Tian, Han, Xiong, N.-X., Xiong, N., Liu, X.-M., Rao, J., Xiang, W., Jiang, X.-B., Zhao, H.-Y., & Fu, P. (2021). Similar Long-Term Clinical Outcomes of Deep Brain Stimulation With Different Electrode Targets for Primary Meige Syndrome: One Institution’s Experience of 17 Cases. <i>Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society</i>, 24(2), 300–306.</p>
<p>Tian, Hong, Yu, Y., Zhen, X., Zhang, L., Yuan, Y., Zhang, B., & Wang, L. (2019). Long-Term Efficacy of Deep Brain Stimulation of Bilateral Globus Pallidus Internus in Primary Meige Syndrome. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i>, 97(5), 356–361.</p>
<p>Vercueil, L., Pollak, P., Fraix, V., Caputo, E., Moro, E., Benazzouz, A., Xie, J., Koudsie, A., & Benabid, A. L. (2001). Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. <i>Journal of Neurology</i>, 248(8), 695–700.</p>
<p>Walsh, R. A., Sidiropoulos, C., Lozano, A. M., Hodaie, M., Poon, Y.-Y., Fallis, M., & Moro, E. (2013). Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. <i>Brain : A Journal of Neurology</i>, 136, 761–769.</p>
<p>Witt J, Moro E, Ash R, et al. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. <i>Mov Disord</i> 2013; 28(10): 1451-5.</p>
<p>Woehrle, J. C., Blahak, C., Kekelia, K., Capelle, H.-H., Baezner, H., Grips, E., Weigel, R., & Krauss, J. K. (2009). Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i>, 87(6), 379–384.</p>
<p>Zhan, S., Sun, F., Pan, Y., Liu, W., Huang, P., Cao, C., Zhang, J., Li, D., & Sun, B. (2018). Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in primary Meige syndrome. <i>Journal of Neurosurgery</i>, 128(3), 897–902.</p>
<p>Zorzi, G., Marras, C., Nardocci, N., Franzini, A., Chiapparini, L., Maccagnano, E., Angelini, L., Caldiroli, D., & Broggi, G. (2005). Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i>, 20(9), 1194–1200.</p>

Resultado das buscas para Distonia cervical

Para avaliação da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical foram identificadas 3.873 publicações potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 3.790 publicações, como pode ser observado na **Figura I**. O **Quadro M** descreve as razões para exclusão das publicações na elegibilidade por texto completo.

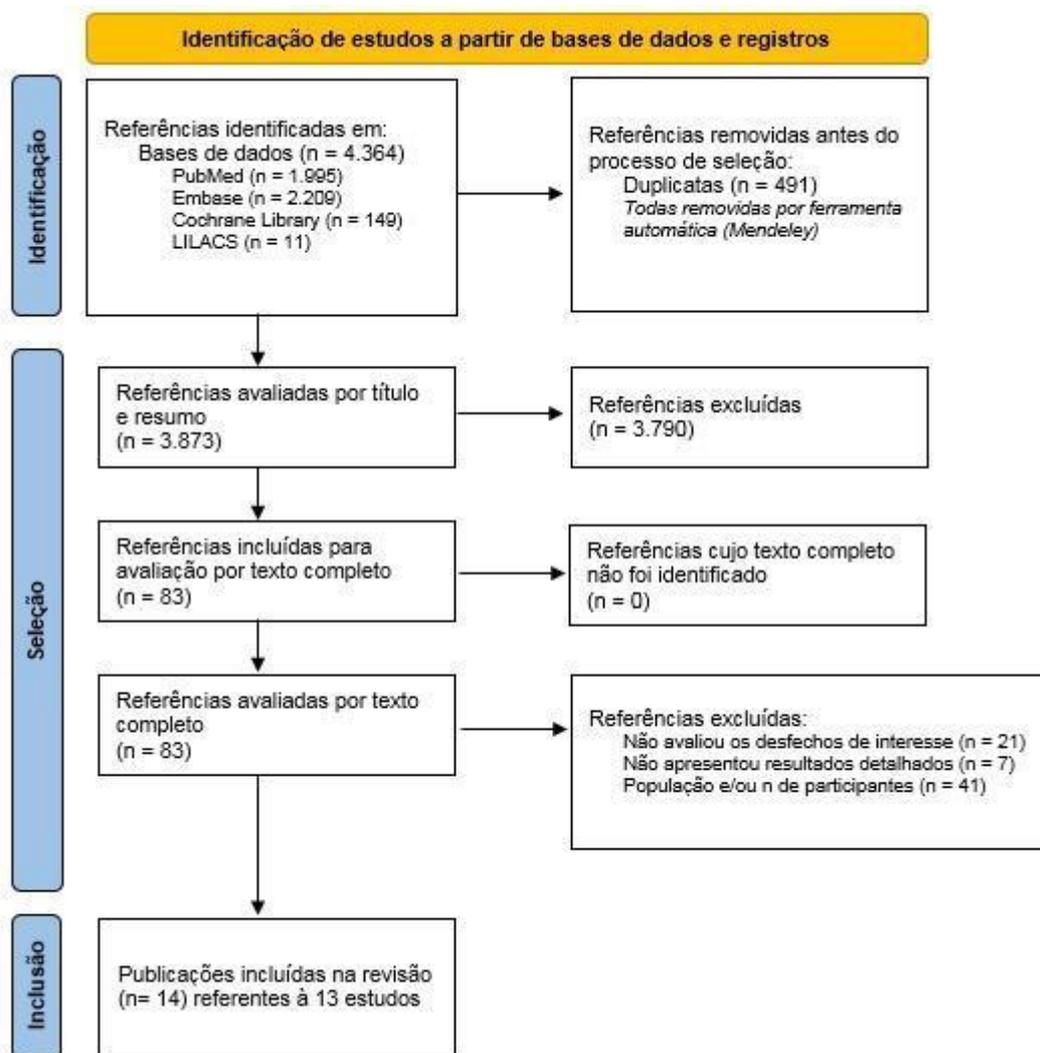


Figura I - Fluxograma da seleção de estudos para distonia cervical.

Autoria própria. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Quadro M - Lista de estudos excluídos após leitura dos textos completos, de acordo com a razão de exclusão para distonia cervical.

Não avaliou os desfechos de interesse

Asif, H., Bain, P. G., Nandi, D., Naushahi, M. J., O’Riordan, S., & Pavese, N. (2014). The long-term outcomes of pallidal and thalamic deep brain stimulation in dystonia and tremor. *Movement Disorders*, 29, S457–S457.

Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: A subtle sign of hypokinesia? <i>J Neural Transm</i> 2011; 118(4): 549-53.
Blahak, C., Wolf, M. E., Saryyeva, A., Baezner, H., & Krauss, J. K. (2021). Improvement of head and neck range of motion induced by chronic pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia. <i>Journal of Neural Transmission</i> (Vienna, Austria : 1996), 128(8), 1205–1213.
Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. <i>Neurology</i> 2015; 84: 895-903
Coelho, M., Cattoni, B., Pita Lobo, P., Carvalho, H., Correia Guedes, L., Rego Sousa, P., Grunho, M., Albuquerque, L., Pereira, J. M., Reimao, S., Morgado, C., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., & Gonçalves Ferreira, A. (2012). Deep brain stimulation for the treatment of primary dystonias and dyskinetic cerebral palsy. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 678.
Dinckelbach L, Mueller J, Poewe W, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a prospective multicenter trial. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 2015; 21: 976-80.
Gamaleya, A., Bondarenko, A., Tomskiy, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2012). Neuropsychological and affective features in primary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 528.
Groen, J. L., Ritz, K., Contarino, F. M., Van De Warrenburg, B. P., Van Hilten, J. J., Aramideh, M., Foncke, E. M., Schuurman, R., Speelman, J. D., De Bie, R. M. A., Baas, F., & Tijssen, M. A. J. (2010). DYT6 dystonia phenotype and the effect of deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 25, S236–S236.
Huebl, J., Andermann, T., Blahak, C., Krauss, J., Südmeyer, M., Volkmann, J., Bötzel, K., Wolters, A., & Kühn, A. (2019). Impact of pallidal deep brain stimulation on activities of daily living in patients with craniocervical dystonia - A multi-center survey. <i>Movement Disorder</i> , 34, S858–S858.
Huh, R. (2017). Long term result of pallidal DBS for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 147.
Koyama, H., Mure, H., Morigaki, R., Miyamoto, R., Miyake, K., Matsuda, T., Fujita, K., Izumi, Y., Kaji, R., Goto, S., & Takagi, Y. (2021). Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia. <i>Life</i> (Basel, Switzerland), 11(6).
Luo, L., & Jimenez-Shahed, J. (2014). Deep brain stimulation targets for the treatment of dystonic tremor. <i>Movement Disorders</i> , 29, S462–S462.
Ortiz, R. M., Scheperjans, F., & Pekkonen, E. (2019). Deep brain stimulation for dystonia in Finland during 2007-2016. <i>BMC Neurology</i> , 19(1), 137.
Parvaresh-Rizi, M., Saadati, M., Shahidi, G., Saatian, M., & Rohani, M. (2013). Dystonia DBS in Iran. <i>Movement Disorders</i> , 28, S2–S3.
Racine, C. A., Kilbane, C., Markun, L., Volz, M. M., Starr, P. A., & Ostrem, J. L. (2012). Long-term neuropsychological outcomes of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in primary Cranial Cervical Dystonia (CCD). <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> , 18, S69–S69.
Sadnicka, A., Kimmich, O., Pisarek, C., Galea, J., Kassavetis, P., Saifee, T. A., Pareés, I., Lampreira, T., Zrinzo, L., Hariz, M., Rothwell, J. C., Bhatia, K. P., Limousin, P., Foltynie, T., Hutchinson, M., & Edwards, M. J. (2012). Internal globus pallidus stimulation and temporal discrimination thresholds

in cervical dystonia - Preliminary data suggests that clinical improvement does not represent improved sensory function. <i>Movement Disorders</i> , 27, S361–S361.
Starr PA, Turner RS, Rau G, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. <i>J Neurosurg</i> 2006; 104(4): 488-501.
Vuletic, V. (2016). Sleep problems in dystonia patients and influence of deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 23, 302.
Wagle Shukla, A., Ostrem, J., Vaillancourt, D., Foote, K., Shuster, J., & Okun, M. (2015). STN DBS in dystonia modulates sensorimotor integration and plasticity but not motor cortex excitability. <i>Movement Disorders</i> , 30, S262–S262.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Kumada, S., Okiyama, R., Hamada, K., Kawasaki, T., Isoo, A., & Yokosuka, J. (2013). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with primary. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 190.
Zhang, R., Geng, X., Aziz, T., & Wang, S. (2019). Neural State of Globus Pallidus Internus Local Field Potential Predicting Outcome of Deep Brain Stimulation in Primary Dystonia. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 548.
Não apresentou resultados detalhados
Akram, H., Sadnicka, A., Foltynie, T., Limousin, P., Ruge, D., Hariz, M., & Zrinzo, L. (2013). Pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: Effect of active contact location on clinical efficacy. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 199.
Chamadoira, C., Rosas, M. J., Linhares, P., Ayres Basto, M., Reis, C., Massano, J., Volkmann, J., & Vaz, R. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with dystonia. Outcome in a series of 16 patients. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 56.
Chung, M., & Huh, R. (2019). A novel prognostic factor of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 97, 132.
Lowry, L., Hammersley, B., Bonello, M., Byrne, P., Fletcher, N. A., Farah, J. O., Eldridge, P. R., & Alusi, S. H. (2016). Does GPi-DBS help non motor symptoms in cervical dystonia patients? A retrospective study of 17 patients. <i>Movement Disorders</i> , 31, S48–S48.
Macerollo, A. M., Hammersley, B. H., Esposito, M. E., Somerset, J. S., Ellis, R. E., Bonello, M. B., Panicker, J. P., Damodoran, D. D., Farah, J., Eldridge, P. E., & Alusi, S. A. (2019). Combined Botulinum Toxin and Gpi DBS therapy in intractable cervical dystonia.
Na, Y. C., Kim, J. H., Lee, W. H., Kweon, E. J., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2013). Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 203.
Tomskiy, A., Gamaleyeva, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2011). Cervical dystonia syndrome relief under pallidal deep brain stimulation in generalized, segmental, and focal dystonia. <i>Acta Neurochirurgica</i> , 153(3), 677–678.
População e/ou n de participantes
Almeida, L., Martinez-Ramirez, D., Ahmed, B., Deeb, W., Jesus, S. De, Skinner, J., Terza, M. J., Akbar, U., Raike, R. S., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2017). A pilot trial of square biphasic pulse deep

brain stimulation for dystonia: The BIP dystonia study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 32(4), 615–618.
Balas, I., Deli, G., Komoly, S., Dóczi, T., Janszky, J., Illés, Z., Aschermann, Z., Tasnádi, E., Nagy, F., Pfund, Z., Bóné, B., Bosnyák, E., Kuliffay, Z., Szijjártó, G., & Kovács, N. (2012). DBS for dystonia, experiences of 40 cases. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 60.
Berman, B. D., Starr, P. A., Marks, W. J. J., & Ostrem, J. L. (2009). Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(1), 37–44.
Bittar, R. G., Yianni, J., Wang, S., Liu, X., Nandi, D., Joint, C., Scott, R., Bain, P. G., Gregory, R., Stein, J., & Aziz, T. Z. (2005). Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. <i>Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia</i> , 12(1), 12–16.
Blahak, C., Capelle, H.-H., Baezner, H., Kinfe, T., Hennerici, M. G., & Krauss, J. K. (2010a). Deep brain stimulation for segmental dystonia: Long-term (6-Year) follow-up. <i>Movement Disorders</i> , 25, S459–S460.
Brecl Jakob, G., Pelykh, O., Kosutzká, Z., Pirtosek, Z., Trost, M., Ilmberger, J., Valkovic, P., & Bötzel, K. (2014). Effect of GPi-DBS on balance performance in patients with dystonia and GPi-DBS. <i>Movement Disorders</i> , 29, S489–S490.
Carmona-Abellán, M., Parras, O., Valentí, R., Guridi, J., Alegre, M., & Luquin-Piudo, R. (2018). Deep brain stimulation outcomes for primary and secondary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 33, S231–S231.
Eggink, H., Toonen, R. F., van Zijl, J. C., van Egmond, M. E., Bartels, A. L., Brandsma, R., Contarino, M. F., Peall, K. J., van Dijk, J. M. C., Oterdoom, D. L. M., Beudel, M., & Tijssen, M. A. J. (2020). The Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Patient-Centered Approach. <i>Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)</i> , 10, 2.
Egidi, M., Franzini, A., Marras, C., Cavallo, M., Mondani, M., Lavano, A., Romanelli, P., Castana, L., & Lanotte, M. (2007). A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 51(4), 153–158.
Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N et al (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. <i>Neurosurgery</i> 54:613–619.
Fukaya, C., Shimoda, K., Watanabe, M., Morishita, T., Sumi, K., Otaka, T., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Yamamoto, T., & Katayama, Y. (2011). Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 359.
Giordano, F., Cavallo, M., Piccinini, L., Melani, F., Lenge, M., Di Giacomo, G., Spacca, B., Arcovio, E., Rosati, A., Donati, M. A., Procopio, E., Guerrini, R., & Genitori, L. (2018). Bilateral Deep Brain Stimulation (DBS) of Gpi for secondary dystonia. A series of fourteen patients with different etiologies. <i>Child's Nervous System</i> , 34(5), 1009–1010.
Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. <i>J Neurol</i> 2011; 258(8): 1469-76.

Krause, P., Völzmann, S., Ewert, S., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Kühn, A. A. (2020). Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. <i>Journal of Neurology</i> , 267(6), 1622–1631.
Krause, P., Völzmann, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., & Kühn, A. (2016). Long-term effects of pallidal DBS in patients with primary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 31, S556–S556.
Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G. H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J. U., Deuschl, G., & al., et. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia.
Lin, S., Wu, Y., Li, H., Zhang, C., Wang, T., Pan, Y., He, L., Shen, R., Deng, Z., Sun, B., Ding, J., & Li, D. (2020). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 132(3), 721–732.
Mehrkens, J. H., Bötzel, K., Steude, U., Zeitler, K., Schnitzler, A., Sturm, V., & Voges, J. (2009). Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(1), 8–17.
Merrouche, B., Guenane, L., & Abdennebi, B. (2016). The effects of internal globus pallidus deep brain stimulation on dystonia-preliminary results. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 123(12), 1521.
Mure, H., Morigaki, R., Okita, S., Miyamoto, R., Nagahiro, S., & Goto, S. (2017). Deep brain stimulation for dystonia - Pallidal stimulation and thalamic stimulation. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 235--235-.
Nunta-Aree, S., Nimmannitya, P., Sitthinamsuwan, B., Pisarnpong, A., & Boonyapisit, K. (2017). Clinical outcome of pallidal deep brain stimulation for various types of dystonia. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> , 100(4), S103–S110
Ostrem, Jill L, San Luciano, M., Dodenhoff, K. A., Ziman, N., Markun, L. C., Racine, C. A., de Hemptinne, C., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. <i>Neurology</i> , 88(1), 25–35.
Petrossian, M. T., Paul, L. R., Multhaupt-Buell, T. J., Eckhardt, C., Hayes, M. T., Duhaime, A.-C., Eskandar, E. N., & Sharma, N. (2013). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a case series. <i>Journal of Neurosurgery. Pediatrics</i> , 12(6), 582–587.
Pretto, T. E., Dalvi, A., Kang, U. J., & Penn, R. D. (2008). A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 109(3), 405–409
Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral pallidal deep-brain stimulation in dystonia syndromes: Long-term outcome and safety. <i>Movement Disorders</i> , 26, S92–S93.
Romito, L., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral, pallidal deep-brain stimulation in primary and non-primary dystonia: A prospective long-term follow-up study. <i>Clinical Neurophysiology</i> , 122, S94–S94.
Rosas, M. J., Gago, M. F., Linhares, P., Ayres-Basto, M., Brandão, E., Volkmann, J., & Vaz, R. (2011). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: Progressive neuroplasticity or permanent correction of an abnormal motor circuit? <i>Journal of Neurology</i> , 258, S83–S83.
Saeed, O., Haq, I., Tatter, S. B., Laxton, A. W., Wilson, T., & Siddiqui, M. (2016). DBS outcomes in a mixed cohort of dystonia: A single center experience. <i>Movement Disorders</i> , 31, S527–S527.

Sarubbo, S., Latini, F., Quatralo, R., Sensi, M. C., & Cavallo, M. A. (2011). Five-year follow-up of 11 patients treated with GPI deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Acta Neurochirurgica</i> , 153(3), 678–679.
Sarubbo, S., Latini, F., Quatralo, R., Sensi, M., Granieri, E., & Cavallo, M. A. (2012). Five-year follow-up of 10 patients treated with globus pallidus internus deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90(2), 84–91.
Schjerling, L., Hjermand, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Løkkegaard, A., & Karlsborg, M. (2013). A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 119(6), 1537–1545.
Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatralo, R., Sarubbo, S., Biguzzi, S., Lettieri, C., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Eleopra, R. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. <i>Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 24(12), 1829–1835.
Szalecki, K., Koziara, H., Rola, R., Nauman, P., & Mandat, T. (2017). Evaluation of DBS GPI treatment in dystonia - 2 year follow-up. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 250.
Tomskiy, A., Gamaleyeva, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2010). Pallidal chronic deep brain stimulation for primary generalized and segmental dystonia with different age of onset. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1245.
Volkman, J., Wolters, A., Kupsch, A., Müller, J., Kühn, A. A., Schneider, G. H., Poewe, W., Hering, S., Eisner, W., Müller, J. U., & al., et. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. <i>The Lancet. Neurology</i> , 11(12), 1029–1038.
Woehrle, J. C., Blahak, C., Kekelia, K., Capelle, H.-H., Baezner, H., Grips, E., Weigel, R., & Krauss, J. K. (2009). Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(6), 379–384.
Wolf, M. E., Capelle, H.-H., Hennerici, M. G., Krauss, J. K., & Blahak, C. (2013). Bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia induces mild hypokinetic gait changes. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 120(7), 1158.
Wolf, M., Blahak, C., Saryyeva, A., Runge, J., & Krauss, J. (2018). Thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with dystonic head tremor. <i>Movement Disorders</i> , 33, S232–S232.
Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. <i>Mov Disord</i> 2003; 18(4): 436-42.
Yianni J, Bain PG, Gregory RP et al (2003) Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. <i>Eur J Neurol</i> 10:239–247.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., & Kumada, S. (2012). Effect of bilateral pallidal deep brain stimulation in primary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 27, S326–S326.

Análise e apresentação dos resultados

Caracterização dos estudos de distonía primária generalizada selecionados

Foram consideradas 20 publicações referentes a 17 estudos que avaliaram tanto crianças quanto adultos. O relato de Krause (2016)⁴¹ consiste em resumo de congresso com resultados

prévios do estudo Krause (2020)⁴². Já Vidailhet (2007)⁴³ e Volkmann (2012)⁴⁴ relatam resultados da fase de extensão de estudos já considerados. As características dos estudos incluídos que avaliaram DBS para distonia primária generalizada são apresentadas no **Quadro N**. Foi identificado um ECR¹¹, que comparou DBS a estimulação simulada.

Quadro N - Características dos estudos que avaliaram estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.

Estudo	Desenho de estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escalas e desfechos de interesse avaliados
Kupsch, 2006 ⁴⁵	Estudo clínico randomizado de 3 meses, duplo-cego, controlado por simulação seguido de 3 ou 6 meses de tratamento aberto. Crianças e adultos com distonia primária generalizada ou segmentar com incapacidade acentuada apesar de tratamento farmacológico (n=40)	Comparar a neuroestimulação do globo pálido interno com a estimulação simulada.	3 meses 6 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Vidailhet, 2005 ⁴⁶	Estudo prospectivo, controlado e multicêntrico. Pacientes (crianças e adultos) com diagnóstico clínico de distonia primária generalizada (n=22)	Avaliar a eficácia e a segurança da estimulação pálida bilateral em pacientes com distonia primária generalizada.	12 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Jahanshahi, 2014 ⁴⁷	Estudo clínico não randomizado. Pacientes adultos com distonia primária generalizada (n=14)	Investigar o efeito da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno na cognição, humor e qualidade de vida em pacientes com distonia.	1 ano ou mais	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (EQ-5D)
Coubes, 2004 ⁴⁸	Estudo clínico não randomizado. Pacientes (crianças e adultos) com distonia primária generalizada (n=31)	Examinar a eficácia e segurança a longo prazo da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada em	2 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA

Estudo	Desenho de estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escalas e desfechos de interesse avaliados
		crianças e adultos com e sem a mutação DYT1.			
Sobstyl, 2014 ⁴⁹	Estudo clínico não randomizado Pacientes com distonia primária generalizada refratários ao tratamento padrão (n=12)	Apresentar a experiência de longo prazo de estimulação pálida em pacientes com distonia primária generalizada.	5 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Krause, 2020 ⁴²	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes adultos com distonia generalizada isolada ou distonia cervical/segmentar (n=36)	Avaliar os efeitos motores e não motores a longo prazo da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno na distonia refratária a medicamento.	Curto prazo 3-36 meses Longo prazo 93-197 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Ramezani Ghamsar, 2021 ⁵⁰	Observacional Coorte retrospectiva Crianças com distonia primária generalizada positiva para DYT1 (n=11)	Medir o acompanhamento a longo prazo (7 a 10 anos após a cirurgia) e potenciais efeitos adversos de GPi DBS nos domínios motores e cognitivos em crianças com distonia positiva para DYT1.	7-10 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Haridas, 2011 ⁵¹	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes pediátricos com distonia primária generalizada (n=22)	Descrever as respostas a longo prazo ao DBS em pacientes pediátricos com distonia primária generalizada.	Média de 2 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Isaias, 2009 ⁵²	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes (crianças e adultos) com distonia primária generalizada intratável com pelo menos 2 anos de acompanhamento (n=30)	Descrever os resultados clínicos a longo prazo em pacientes com distonia primária generalizada que foram submetidos a DBS.	Até 8 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA

Estudo	Desenho de estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escalas e desfechos de interesse avaliados
Panov, 2013 ⁵³	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes (crianças e adultos) com distonia primária generalizada associada a DYT1 geneticamente confirmado e tratados com estimulação cerebral profunda do globo pálido interno por uma determinada equipe (n=47)	Avaliar os efeitos a longo prazo do GPI DBS em pacientes com distonia DYT1.	Até 96 meses (média 46 meses)	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Krause, 2004 ⁵⁴	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia grave de diferentes causas (n=17)	Relatar os achados de pacientes com distonia generalizada intratável de forma medicamentosa.	3 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Lumsden, 2013 ⁵⁵	Observacional Coorte Crianças com distonia primária ou secundária (n=70)	Examinar o impacto da etiologia e duração da distonia, contratura e idade na cirurgia de estimulação cerebral profunda sobre o resultado em uma coorte de crianças com doença refratária a medicamento.	Até 12 meses	Globo pálido interno	BFMDRS
Markun, 2012 ⁵⁶	Observacional Coorte retrospectiva Crianças com distonia de torção primária (n=14)	Relatar os resultados a longo prazo de indivíduos com distonia de torção primária DYT1 de início jovem tratada com DBS bilateral do globo pálido interno.	Até 6 anos	Globo pálido interno	BFMDRS
FitzGerald, 2014 ⁵⁷	Observacionais Série de casos Pacientes (crianças e adultos) com distonia generalizada primária ou secundária intratável de forma	Avaliar os efeitos de fatores prognósticos previamente propostos incluindo etiologia, fenótipo, idade de início e	Até 5 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA

Estudo	Desenho de estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escalas e desfechos de interesse avaliados
	farmacológica (n=60)	duração da distonia antes ao tratamento.			
Tisch, 2007 ⁵⁸	Observacional Série de casos Pacientes adultos com distonia primária generalizada (n=15)	Determinar o efeito da localização do contato do eletrodo na eficácia da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno para distonia generalizada primária.	6 meses	Globo pálido interno	BFMDRS
Listik, 2021 ⁵⁹	Observacional Coorte prospectiva Pacientes adultos com diagnóstico clínico de distonia primária generalizada (n=11)	Avaliar os efeitos da estimulação cerebral profunda nos sintomas não motores em pacientes com distonia hereditária/idiopática generalizada refratária.	12 meses	Globo pálido interno Núcleo subtalâmico	BFMDRS
Cubo, 2021 ⁶⁰	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes adultos com diagnóstico clínico de distonia primária generalizada (n=12)	Avaliar os efeitos da estimulação cerebral profunda usando a escala BFMDRS.	9-18 meses	Globo pálido interno	BFMDRS

BFMDRS: *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*; DBS: *Deep Brain Stimulation*; EA: eventos adversos; EQ5D: EuroQol; GPI: globo pálido interno; SF-36: *Short Form-36*.

Caracterização dos estudos de distonia cervical selecionados

Foram consideradas 14 publicações referentes a 13 estudos. Dentre esses estudos, 11 avaliaram pacientes adultos e dois não especificaram a idade da população. Uma publicação⁶¹ identificada apresentava dados a curto prazo para uma parte da população de um estudo já considerado⁶². As características dos estudos incluídos que avaliaram DBS para distonia cervical são apresentadas no **Quadro O**. Foi identificado um ECR⁶³ controlado por *sham*.

Quadro O - Características dos estudos que avaliaram estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia cervical.

Estudo	Desenho do estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escala e desfechos de interesse avaliados
Volkman n, 2014 ⁶³	Estudo clínico randomizado, controlado por <i>sham</i> . Pacientes adultos com distonia cervical (n=62)	Estabelecer se a neuroestimulação pálida pode melhorar os sintomas em pacientes que não respondem adequadamente à quimiodenervação ou ao tratamento com drogas orais.	3 meses	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (SF-36) EA
Kiss, 2007 ⁶⁴	Estudo prospectivo, único-cego e multicêntrico. Pacientes adultos com distonia cervical grave, crônica e resistente a medicamentos (n=10)	Determinar o efeito da DBS na gravidade, incapacidade, dor e qualidade de vida em pacientes com distonia cervical.	1 ano	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (SF-36)
Cacciola, 2010 ⁶⁵	Estudo clínico não randomizado. Pacientes adultos com distonia cervical refratária (n=10)	Relatar o resultado a longo prazo com DBS GPi bilateral na distonia cervical.	12-60 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Georgiev, 2017 ^{66*}	Observacional. Caso-controle. Pacientes adultos com distonia cervical (n=46)	Avaliar os efeitos da DBS nos sintomas não motores de pacientes com distonia cervical.	NI	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (EQ-5D)
Kontreas, 2019 ^{67*}	Observacional. Coorte. Pacientes adultos com distonia cervical (n=33)	Revisar os resultados da DBS no tratamento de distonia cervical em um único centro.	5 anos	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (EQ-5D) EA

Estudo	Desenho do estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escala e desfechos de interesse avaliados
Gamaleya, 2017 ^{68*}	Observacional Coorte Pacientes com distonia resistente a tratamento farmacológico.	Avaliar os resultados a longo prazo de DBS-GPi em pacientes com distonia primária.	3 a 12 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Barone, 2016 ^{69*}	Observacional Coorte retrospectiva Adultos com distonia cervical (n=23)	Revisar a evolução clínica e funcional de pacientes com distonia cervical tratados com DBS visando o GPi.	3 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Tomskiy, 2010 ^{70*}	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical idiopática intratável (n=12)	Avaliar a eficácia da DBS na distonia cervical primária.	44 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Bezchlibnyk, 2014 ^{71*}	Observacional Coorte Pacientes com distonia cervical (n=17)	Avaliar a eficácia da DBS a longo prazo	Até 10 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Kim, 2012 ⁷²	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical refratários a medicamento (n=14)	Avaliar o efeito da amplitude relativa mais baixa e frequência para DBS do GPi na distonia cervical.	2 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Walsh, 2013 ⁶²	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical idiopática refratária a	Coletar prospectivamente dados de resultados da linha de base e último seguimento clínico de pacientes com distonia cervical idiopática tratados	Até 7 anos	Globo pálido interno	TWSTR EA

Estudo	Desenho do estudo e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Escala e desfechos de interesse avaliados
	medicamento (n=10)	com estimulação pálida bilateral.			
Witt, 2013 ⁷³	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical ou craniocervical (n=28)	Examinar os resultados do tratamento e os fatores associados à melhora em pacientes com distonia cervical tratados com GPi-DBS bilateral.	Em média 34 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Huh, 2018 ⁷⁴	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical (n=12)	Avaliar as alterações pós-operatórias na função neuropsicológica de pacientes com distonia cervical submetidos à DBS do globo pálido interno	3 – 11 meses	Globo pálido interno	TWSTR

DBS: *Deep Brain Stimulation*; EA: eventos adversos; EQ5D: EuroQol; GPi: globo pálido interno; SF-36: *Short Form-36*; TWSTR: *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

Avaliação do risco de viés para Distonia primária generalizada

O **Quadro P** mostra os resultados das avaliações para o ECR comparando a estimulação cerebral profunda com a estimulação simulada em pacientes com distonia primária generalizada. Para os estudos não randomizados os resultados são apresentados no **Quadro Q**.

Para todos os desfechos de interesse analisados, o ECR identificado apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés. Os estudos não randomizados e observacionais (coorte e série de casos) apresentaram risco de viés geral grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores confundidores e ausência de método para controle, método de seleção de participantes e ausência de informação a respeito do conhecimento da intervenção recebida pelas partes envolvidas.

Quadro P - Avaliação do risco de viés do ECR sobre a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada

ECR	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Kupsch, 2006 ⁴⁵	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações



a. Os pacientes estavam cegos, porém não ficava claro se todos os envolvidos (principalmente os médicos) estavam cientes da intervenção aplicada.

Quadro Q - Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada

Estudo não randomizados, observacionais	Viés por confundimento (Domínio 1)	Viés na seleção dos participantes (Domínio 2)	Viés na classificação das intervenções (Domínio 3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4)	Viés por dados faltantes (Domínio 5)	Viés na medida dos desfechos (Domínio 6)	Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7)	Risco de viés geral
Jahanshahi, 2014 ⁴⁷	Grave ^a	Moderado ^b	Grave ^c	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Grave
Coubes, 2004 ⁴⁸	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Grave ^{f,g}	Grave ^d	Baixo	Grave
Vidailhet, 2005 ⁴⁶	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Moderado ⁱ	Baixo	Crítico
FitzGerald, 2014 ⁵⁷	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Grave
Krause, 2020 ⁴²	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Grave ^f	Grave ^d	Baixo	Crítico
Ramezani Ghamsar, 2021 ⁵⁰	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Sobstyl, 2014 ⁴⁹	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Grave
Haridas, 2011 ⁵¹	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Isaias, 2009 ⁵²	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Panov, 2013 ⁵³	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Krause, 2004 ⁵⁴	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Lumsden, 2013 ⁵⁵	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^d	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Markun, 2012 ⁵⁶	Grave ^a	Crítico ^j	Moderado ^e	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Crítico
Tisch, 2007 ⁵⁸	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Grave

Estudo não randomizados, observacionais	Viés por confundimento (Domínio 1)	Viés na seleção dos participantes (Domínio 2)	Viés na classificação das intervenções (Domínio 3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4)	Viés por dados faltantes (Domínio 5)	Viés na medida dos desfechos (Domínio 6)	Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7)	Risco de viés geral
Listik, 2021 ⁵⁹	Grave ^a	Crítico ^h	Grave ^k	Nenhuma informação	Moderado ^g	Crítico ^l	Baixo	Crítico
Cubo, 2021 ⁶⁰	Grave ^a	Crítico ^h	Grave ^k	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico

a. Presença de possíveis confundidores e ausência de método para controle de confundimento; b. participantes consecutivos, sem mais detalhes e sem descrição de técnicas de ajustes; c. dados coletados de forma retrospectiva, sem informações sobre o momento da intervenção; d. ausência de informação sobre avaliador da intervenção e/ou conhecimento da intervenção recebida; e. A classificação da intervenção foi bem definida, mas erro não diferencial pode induzir viés; f. Dados não disponíveis para todos os participantes; g. Sem detalhes sobre análises com dados ausentes, h. sem informações sobre a seleção de participantes; i. paciente tinha conhecimento da intervenção recebida e algumas avaliações são respondidas por ele; j. estudo retrospectivo, a seleção dos participantes pode ter sido enviesada; k. Não foram informados detalhes sobre a técnica para o implante de DBS; l. Não informa detalhes sobre a medida dos desfechos, cegamento dos avaliadores não foi informado.

Avaliação do risco de viés para Distonia cervical

No **Quadro R** estão descritos os resultados das avaliações para o ECR comparando a estimulação cerebral profunda com a estimulação simulada em pacientes com distonia cervical. Para os estudos não randomizados os resultados são apresentados no **Quadro S**.

Na avaliação do risco de viés do ECR, para o desfecho de gravidade medido pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*, o estudo apresentou algumas preocupações pela falta de cegamento de uma das partes envolvidas. Para os demais desfechos de interesse (incapacidade e dor também avaliados pela mesma escala, qualidade de vida e eventos adversos), o estudo apresentou alto risco de viés, principalmente pelo cegamento não garantido na avaliação desses desfechos.

Quadro R - Avaliação do risco de viés do ECR sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.

ECR/desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Volkman, 2014⁶³						
Gravidade- TWSTRS	<i>Baixo</i>	<i>Algumas preocupações^a</i>	<i>Baixo</i>	<i>Baixo</i>	<i>Baixo</i>	<i>Algumas preocupações</i>
Incapacidade, dor, qualidade de vida e eventos adversos	<i>Baixo</i>	<i>Algumas preocupações^a</i>	<i>Baixo</i>	<i>Alto^b</i>	<i>Algumas preocupações^c</i>	<i>Alto</i>

a. Os pacientes estavam cegos, porém os médicos assistentes estavam cientes da intervenção aplicada.

b. Para avaliação dos desfechos classificados como secundário e exploratórios, o cegamento da avaliação não é garantido.

c. Estudo com protocolo registrado, porém não deixa claro como seriam avaliados os desfechos secundários. O artigo apresenta vários desfechos chamados de exploratórios que não foram preconizados em protocolo.

Quadro S - Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.

Estudo não randomizados, observacionais	Viés por confundimento (Domínio 1)	Viés na seleção dos participantes (Domínio 2)	Viés na classificação das intervenções (Domínio 3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4)	Viés por dados faltantes (Domínio 5)	Viés na medida dos desfechos (Domínio 6)	Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7)	Risco de viés geral
Kontreas, 2019 ⁶⁷	Nenhuma informação	<i>Crítico^a</i>	<i>Grave^b</i>	Nenhuma informação	Nenhuma informação	<i>Grave^c</i>	<i>Crítico^d</i>	<i>Crítico</i>
Gamaleya, 2017 ⁶⁸	<i>Grave^e</i>	<i>Crítico^a</i>	<i>Grave^b</i>	Nenhuma informação	Nenhuma informação	<i>Grave^c</i>	<i>Crítico^f</i>	<i>Crítico</i>
Barone, 2016 ⁶⁹	Nenhuma informação	<i>Crítico^a</i>	<i>Crítico^{b,g}</i>	Nenhuma informação	Nenhuma informação	<i>Crítico^{c,h}</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>
Georgiev, 2017 ⁶⁶	Nenhuma informação	<i>Crítico^a</i>	<i>Crítico^{b,g}</i>	Nenhuma informação	Nenhuma informação	<i>Crítico^{c,h}</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>
Tomskiy, 2010 ⁷⁰	Nenhuma informação	<i>Crítico^a</i>	<i>Crítico^{b,g}</i>	<i>Críticoⁱ</i>	Nenhuma informação	<i>Crítico^{c,h}</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>
Bezchlibnyk, 2014 ⁷¹	Nenhuma informação	<i>Crítico^a</i>	<i>Crítico^{b,g}</i>	Nenhuma informação	Nenhuma informação	<i>Crítico^{c,h}</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>
Kiss, 2007 ⁶⁴	<i>Moderado^j</i>	<i>Grave^k</i>	<i>Moderado^l</i>	<i>Moderado^m</i>	Nenhuma informação	<i>Moderadoⁿ</i>	<i>Baixo</i>	<i>Grave</i>
Kim, 2012 ⁷²	<i>Moderado^j</i>	<i>Grave^k</i>	<i>Grave^b</i>	<i>Moderado^m</i>	Nenhuma informação	<i>Grave^c</i>	<i>Baixo</i>	<i>Grave</i>
Cacciola, 2010 ⁶⁵	<i>Moderado^j</i>	<i>Grave^k</i>	<i>Grave^b</i>	<i>Moderado^m</i>	Nenhuma informação	<i>Grave^c</i>	<i>Baixo</i>	<i>Grave</i>
Walsh, 2013 ⁶²	<i>Moderado^j</i>	<i>Baixo</i>	<i>Moderado^l</i>	<i>Moderado^m</i>	<i>Grave^o</i>	<i>Moderadoⁿ</i>	<i>Baixo</i>	<i>Grave</i>
Witt, 2013 ⁷³	<i>Grave^e</i>	<i>Crítico^a</i>	<i>Crítico^{b,g}</i>	<i>Grave^p</i>	<i>Grave^o</i>	<i>Grave^c</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>
Huh, 2018 ⁷⁴	<i>Grave^e</i>	<i>Grave^k</i>	<i>Grave^b</i>	<i>Grave^p</i>	Nenhuma informação	<i>Crítico^{c,h}</i>	<i>Baixo</i>	<i>Crítico</i>

a. A seleção dos participantes não é detalhada, não há descrição de técnicas de ajustes; b. dados retrospectivos, sem informações sobre o momento da intervenção; c. ausência de informação sobre avaliador da intervenção e/ou conhecimento da intervenção recebida; d. o protocolo não é apresentado, os resultados para os desfechos não são apresentados; e. presença de possíveis confundidores e ausência de método para controle de confundimento; f. o protocolo não é apresentado, sem informações sobre o tempo de análise pretendido; g. sem informações sobre cegamento dos participantes; h. questionários respondidos pelos pacientes, podendo levar a erro diferencial; i. tratamento adicional foi utilizado, não informa sobre padronização. Análises apropriadas para ajuste de viés não são informadas; j. nenhum método para controle dos confundimentos informado; k. pacientes recrutados consecutivamente. Critérios claros, mas não são completos; l. a classificação da intervenção foi bem definida, porém erro diferencial na classificação dos participantes pode induzir a viés; m. procedimentos aparentemente padronizados; n. desfechos medidos por avaliadores cegos, porém questionários respondidos pelos pacientes, podendo levar a erro diferencial; o. houve perda de pacientes. Dados faltantes não foram abordados na análise; p. faltam detalhes sobre os procedimentos, houve divergência entre a utilização de medicamentos.

Efeitos desejáveis da tecnologia para Distonia primária generalizada

O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos e considerando os delineamentos e é apresentado por meio de quadros que resumem a avaliação da confiança na evidência por desfecho, empregando-se o GRADE^{2,3}, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 770/2022⁷⁵.

Distonia primária generalizada

O **Quadro T** apresenta a avaliação da qualidade da evidência do ECR comparando DBS a estimulação simulada e dos estudos não randomizados para pacientes com distonia primária generalizada para os desfechos elencados.

Distonia cervical

O **Quadro U** apresenta avaliação da qualidade da evidência para os três desfechos de interesse, considerando o delineamento dos estudos incluídos para os pacientes com distonia cervical.

Quadro T - Avaliação da qualidade da evidência para os estudos que avaliaram o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia primária generalizada.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Avaliação da distonia primária generalizada pela escala <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>								
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ¹¹ incluiu 40 pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar, foi relatado que dentre o total de participantes 24 possuíam diagnóstico de distonia primária generalizada, no entanto, os resultados não foram apresentados de forma separada. Os resultados apresentados indicam que o grupo tratado com a DBS teve reduções maiores na pontuação da escala, indicando eficácia. Além disso, foi estabelecido como critério de resposta positiva uma melhora de mais de 25% na pontuação motora da escala, no grupo tratado com DBS 15 pacientes preencheram o critério, enquanto no grupo <i>sham</i> apenas 3 pacientes.	CRÍTICO
4 estudos não randomizados e 12 estudos observacionais (10 coortes e 2	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos incluídos sugerem benefício com a utilização de DBS no tratamento da distonia primária generalizada, no entanto, todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico.	

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
séries de casos) (n=326)								
Qualidade de vida								
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ¹¹ relatou melhora significativa na avaliação do componente físico e mental da qualidade de vida medida pelo SF-36. No grupo tratado com DBS houve uma melhora de 29,8% na avaliação do componente físico em três meses e uma mudança de 5,2 +/- 15,0 no componente mental, enquanto no grupo sham a melhora no componente físico foi de 11,4% e a mudança foi de 0,2 +/-8,7 no componente mental.	IMPORTANTE
2 estudos clínicos não randomizados e 1 estudo de coorte (n=46)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	O estudo Vidailhet ¹² aponta que a qualidade de vida melhorou após a DBS, sendo que os subescores de saúde geral e funcionamento físico melhoraram significativamente. O estudo Krause ⁸ relata que a pontuação SF-36 melhorou 23% no acompanhamento de longo prazo (93-197 meses), que todas as subpontuações do componente físico alcançaram melhora significativa, mas que alguns itens do componente mental não apresentaram melhora significativa.	IMPORTANTE

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
							O estudo Jahanshahi ¹³ utilizou EQ5D para avaliar a qualidade de vida, a porcentagem de pacientes com problemas foi reduzida nos pós operatório em comparação com a linha de base em todos os domínios, exceto ansiedade/depressão.	
Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)								
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Durante a fase randomizada do estudo Kupsch ¹¹ infecção foi relatada 1 caso no grupo DBS vs 2 no grupo sham, também foi relatado 1 problema com o equipamento no grupo DBS vs nenhum no grupo sham. Durante a fase de extensão, não foi relatada infecção e problemas com equipamento no grupo de pacientes que receberam DBS, enquanto foram descritos um caso de infecção e um caso de problema com equipamento no grupo sham.	IMPORTANTE
2 estudos clínicos não randomizados, 6 estudos de coorte e 1 série de casos	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Agrupando todos os estudos observacionais, que relataram esse desfecho, o total é de 276 participantes, foram relatados 28 casos de infecção e 14 problemas relacionados ao equipamento.	

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
(n=276)								

a. O estudo incluiu e apresentou dados para pacientes com distonia primária generalizada e pacientes com distonia segmentar; b. apenas um estudo com tamanho amostral pequeno; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade.

Quadro U - Avaliação da qualidade da evidência para estudos que avaliaram o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Avaliação da gravidade da distonia cervical pela escala <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>								
1 (n=62)	ECR não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A	O ECR Volkmann ²⁹ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,1+/- 5,1 na subpontuação de gravidade no grupo que recebeu a estimulação. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,3+/-2,4. Sugerindo que a DBS reduz o comprometimento motor em pacientes com distonia cervical refratária a medicamentos quando comparado a estimulação simulada.	CRÍTICO
Avaliação da incapacidade e dor da distonia cervical pela escala <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>								
1 (n=62)	ECR grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O ECR Volkmann ²⁹ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,6+/-5,6 e -4,4+/-4,7 nas subpontuações de incapacidade e dor do grupo que recebeu a estimulação, respectivamente. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,8+/-3,8 e -3,7+/- 4,7. Sugerindo que a DBS reduz a incapacidade em pacientes com distonia cervical refratária a	CRÍTICO

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados
							medicamentos quando comparado a estimulação simulada.

Avaliação da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

2 Estudos clínicos não randomizados, 9 estudos de coorte e 1 caso-controle (n=238)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos indicam eficácia da DBS no tratamento da distonia cervical refratária a medicamentos, no entanto esses estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico. E grande parte é resumo de congresso, assim, não há informações suficientes.	CRÍTICO
--	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------------	---	---------

Qualidade de vida

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Volkmann ²⁹ indica que as mudanças nas pontuações foram maiores no grupo que foi tratado com DBS quando comparado a estimulação simulada.	IMPORTANT E
1 Estudo clínico não randomizado, 1 estudo de coorte e 1 caso-controle	muito grave ^c	grave ^e	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Dois estudos utilizaram EQ-5D para avaliar a qualidade de vida, ambos apresentados somente como resumo de congresso, Konteas ³³ conclui que não houve melhora significativa, enquanto Georgiev ³² relata melhora da qualidade	

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
(n=89)								de vida de pacientes submetidos a DBS. O estudo Kiss ³⁰ avaliou a qualidade de vida por meio do SF-36, indicou melhora uma vez que houve aumento da pontuação após a realização da DBS.
Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)								
1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	No grupo tratado com DBS foi relatado 1 caso de infecção e 2 problemas relacionados ao equipamento, enquanto no grupo sham foram relatados 2 casos de infecção e 3 de problemas com equipamento.	IMPORTANT E
1 Estudo clínico não randomizado e 4 estudos de coorte (n=93)	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Agrupando os estudos observacionais, o total de participantes é 93, foram relatadas 9 infecções e somente 1 estudo (Cacciola) ³¹ relatou um caso de problemas com o equipamento, os demais estudos não informaram.	

a. Um único estudo, com pequeno tamanho amostral; b. o cegamento não é garantido e não está claro no protocolo como os desfechos seriam analisados; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade; e. Estudos que indicam benefício e estudos que não indicam melhora significativa; f. Apenas 3 estudos, tamanho amostral pequeno, estudo indicando benefício e estudo não indicando melhora significativa.

Considerações para a formulação da recomendação

A DBS já estava disponível no SUS e foi recomendada a ampliação de sua indicação para atender também aos pacientes com distonia cervical e distonia primária generalizada refratários ao tratamento (Portaria SCTIE/MS nº 108/2022). A **Tabela F** resume o que foi considerado no processo de formulação das recomendações, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e outros documentos sobre essa tecnologia, seguindo o GRADE EtD.

Tabela F - Processo de tomada de decisão referente ao uso de estimulação cerebral profunda para tratamento de distonia cervical e distonia primária generalizada

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Moderado	Foi exposto que os resultados da intervenção possuem efeitos positivos e impactam na qualidade de vida dos pacientes. Ainda, foi comentado sobre a dificuldade de se conduzir ensaios clínicos randomizados para essa condição, e que, no futuro, o conhecimento das variações genéticas será útil para determinar subgrupos que respondam melhor ao tratamento.
Riscos:	Pequeno	Os efeitos indesejáveis, principalmente os relacionados à colocação do equipamento, podem ocorrer. No entanto, não sugere que haja diferença entre os dois grupos avaliados.
Balanco dos riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço favorece a intervenção considerando que quando há indicação para o uso, o risco de eventos adversos foi pequeno. Foi comentado que esse balanço favorece mais pacientes com distonia primária generalizada pela falta de alternativas terapêuticas, pois no caso da distonia cervical há a possibilidade de uso da toxina botulínica.
Certeza da evidência:	Moderada	Considerando os estudos identificados, o grupo classificou a certeza da evidência como moderada. Os membros do painel consideraram as questões relacionadas à própria condição e limitações existentes.
Custos:	-	Item não foi julgado. De acordo com a análise de impacto orçamentário realizada, a ampliação de uso da DBS no SUS, geraria um impacto incremental de cerca de R\$ 1.304.860,19 no primeiro ano, atingindo R\$7.710.181,32 em 5 anos. Foi destacado que o custo incremental pode ser bem menor considerando que possivelmente os pacientes com distonia já fazem uso da DBS, uma vez que o procedimento já estava disponível para outras condições e havia um CID inespecífico que poderia contemplar esses pacientes
Equidade:	Provavelmente e sem impacto	O procedimento já estava incorporado e teve seu uso para o tratamento de distonia caracterizado na tabela SIGTAP; não há motivos para acreditar que causaria impacto uma vez que

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
		pacientes com distonia e indicação para DBS já poderiam estar fazendo uso do procedimento.
Aceitabilidade:	Sim	O painel de especialistas comentou que, de forma geral, o procedimento é aceito pelos pacientes, mas destacou que é preciso realizar um trabalho de educação em saúde e a necessidade de mais profissionais formados para o uso do procedimento.
Viabilidade de implementação :	Sim	Procedimento já disponível no SUS, o que favorece a implementação. Foi comentado que a quantidade de equipamentos e capacitação podem ser possíveis desafios.
Outras considerações:	-	Os membros do painel comentaram que há variabilidade nas respostas, mas que com as evidências disponíveis atualmente não é possível ser categórico em afirmar quais os grupos responderiam melhor ao tratamento. Comentaram ainda que, a sugestão mais aceitável é que a resposta seria melhor para o tratamento da distonia primária.

Fonte: Autoria própria.

4. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021;
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de Graduação Da Qualidade Da Evidência e Força de Recomendação Para Tomada de Decisão Em Saúde. 2014.
3. Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt AO. GRADE Handbook. 2013.
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
5. RoB 2 Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) [Internet]. PT Higgins J, Savović J, Page MJ, Sterne JA, editors. 2019. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
7. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive Epidemiology of Cervical Dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* [Internet]. 2013 Nov 4 [cited 2022 Feb 2];3(0):03. Available from: [/pmc/articles/PMC3822401/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411111/)
8. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment for spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:640–3.
9. Brans J, RN L, Snoek JW, Zwarts MJ, Weerden TW Van, Hilten JJ Van, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia : *Neurology*. 1996;46:1066–72.

10. Charles D, Brashear A, Hauser RA, Li HI, Boo LM, Brin MF. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxinA in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(5):208–14.
11. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011;308(1–2):103–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.041>
12. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40(8):1213–8.
13. Jankovic J, Comella C, Hauser RA, Patel AT, Gross TM, Rubio RG, et al. A phase 3 trial evaluating the efficacy, duration of effect, and safety of daxibotulinumtoxinA for injection in the treatment of cervical dystonia. *Mov Disord* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 2];36(S1). Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/a-phase-3-trial-evaluating-the-efficacy-duration-of-effect-and-safety-of-daxibotulinumtoxinA-for-injection-in-the-treatment-of-cervical-dystonia/>
14. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Dubinsky R. Failure of fixed-dose, fixed muscle injection of botulinum toxin in torticollis. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 1990 [cited 2022 Jan 18];13(4):355–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2208185/>
15. Lew MF, Brashear A, Dashtipour K, Isaacson S, Hauser RA, Maisonobe P, et al. A 500 U/2 mL dilution of abobotulinumtoxinA vs. placebo: randomized study in cervical dystonia. *Int J Neurosci* [Internet]. 2018;128(7):619–26. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1406935>
16. Patel AT, Lew MF, Dashtipour K, Isaacson S, Hauser RA, Ondo W, et al. Sustained functional benefits after a single set of injections with abobotulinumtoxinA using a 2-mL injection volume in adults with cervical dystonia: 12-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(2 February):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245827>
17. Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin a: A double-blind study on twenty-three patients. *Mov Disord*. 1991;6(2):145–50.
18. Moore AP, Blumhard LD. A double blind trial of botulinum toxin “A” in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):813–6.
19. Picaut P, Poewe W, Vohanka S, Ilkowski J, Dzyak L, Kovacs T, et al. Poster 156. Dysport, AbobotulinumtoxinA, Improves Disease-Specific Quality of Life in Patients with Cervical Dystonia, as Measured by Patient-Reported Outcomes, in a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pm&R* [Internet]. 2014;6(9):S239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.08.551>
20. Poewe W, Burbaud P, Castelnovo G, Jost WH, Ceballos-Baumann AO, Banach M, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA liquid formulation in cervical dystonia: A randomized-controlled trial. *Mov Disord*. 2016;31(11):1649–57.
21. Simonetta-Moreau M, Picaut P, Volteau M, Poewe W. Quality of life improvements in patients with cervical dystonia following treatment with a liquid formulation of abobotulinumtoxinA (Dysport®). *Eur J Neurol*. 2019;26(6):943–65.
22. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):13–7.
23. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical Dystonia: Results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2005;20(7):783–91.
24. Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, et al. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Park Relat Disord*. 2010;16(5):316–23.
25. Yi YG, Kim K, Yi Y, Choi YA, Leigh JH, Bang MS. Botulinum toxin type a injection for cervical dystonia in adults with dyskinetic cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):1–12.

26. Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, Bares M, Hortova H, Streitova H, et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport® (Clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: Results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled. *J Neurol*. 2001;248(12):1073–8.
27. Stankovic I, Colovic H, Živković V, Stamenović J, Stanković A. The effect of physical therapy in the treatment of patients with cervical dystonia with or without concomitant use of botulinum toxin. *Efekat fizikalne terapije u lečenju obolelih od cervikalne distonije sa ili bez istovremene primene botulinskog toksina*. 2018;75(10):1035–40.
28. Mitsikostas DD, Dekundy A, Sternberg K, Althaus M, Pagan F. IncobotulinumtoxinA for the Treatment of Blepharospasm in Toxin-Naïve Subjects: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther [Internet]*. 2020;37(10):4249–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01427-6>
29. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-A randomized trial. *Mov Disord*. 2011;26(8):1521–8.
30. Rajan R, Srivastava AK, Anandapadmanabhan R, Saini A, Upadhyay A, Gupta A, et al. Assessment of Botulinum Neurotoxin Injection for Dystonic Hand Tremor: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):302–11.
31. Tsui JKC, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *Neurology [Internet]*. 1993 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];43(1 Part 1):183–183. Available from: https://n.neurology.org/content/43/1_Part_1/183
32. Kruisdijk JJM, Koelman JHTM, Ongerboer De Visser BW, De Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: A randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):264–70.
33. Pongvarin N, Viriyavejakul A, Komoltri C. Placebo-controlled double-blind cross-over study of botulinum A toxin in hemifacial spasm. *Park Relat Disord*. 1995;1(2):85–8.
34. Bonanni L, Thomas A, Varanese S, Scorrano V, Onofrij M. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord*. 2007;22(14):2097–103.
35. Rieu I, Degos B, Castelnovo G, Vial C, Durand E, Pereira B, et al. Incobotulinum toxin A in Parkinson's disease with foot dystonia: A double blind randomized trial. *Park Relat Disord*. 2017;46:9–15.
36. Allergan Pharmaceuticals. BOTOX® [Bula] [Internet]. Bula de medicamento. 2020 [cited 2022 Feb 2]. Available from: https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allerganbrazil/allerganbrazil/media/allergan-brazil/botox_bula_paciente.pdf
37. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord [Internet]*. 1995 [cited 2022 Feb 15];10(4):466–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565828/>
38. Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport®) for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Jul 1;14(5):407–14.
39. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. <https://doi.org/10.1056/NEJMra055549> [Internet]. 2009 Oct 8 [cited 2022 Feb 2];355(8):818–29. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmra055549>
40. Cano SJ, Warner TT, Linacre JM, Bhatia KP, Thompson AJ, Fitzpatrick R, et al. Capturing the true burden of dystonia on patients: the Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58). *Neurology [Internet]*. 2004 Nov 9 [cited 2022 Feb 8];63(9):1629–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534247/>
41. Krause P, Völzmann S., Kupsch A, Schneider GH, Kühn A. Long-term effects of pallidal DBS in patients with primary dystonia. *Mov Disord*. 2016;S556–S556.
42. Krause P, Völzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. *J Neurol*. 2020 Jun 13;267(6):1622–31.

43. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):223–9.
44. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1029–38.
45. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *New England Journal of Medicine.* 2006 Nov 9;355(19):1978–90.
46. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *New England Journal of Medicine.* 2005 Feb 3;352(5):459–67.
47. Jahanshahi M, Torkamani M, Beigi M, Wilkinson L, Page D, Madeley L, et al. Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. *J Neurol.* 2014 Jan 1;261(1):164–73.
48. Coubes P, Cif L, el Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg.* 2004 Aug;101(2):189–94.
49. Sobstyl M, Kmiec T, Ząbek M, Szczałuba K, Mossakowski Z. Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Nov;126:82–7.
50. Ramezani Ghamsari M, Ghourchian S, Emamikhah M, Safdarian M, Shahidi G, Parvaresh M, et al. Long term follow-up results of deep brain stimulation of the Globus pallidus interna in pediatric patients with DYT1-positive dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Feb;201:106449.
51. Haridas A, Tagliati M, Osborn I, Isaias I, Gologorsky Y, Bressman SB, et al. Pallidal Deep Brain Stimulation for Primary Dystonia in Children. *Neurosurgery.* 2011 Mar;68(3):738–43.
52. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep Brain Stimulation for Primary Generalized Dystonia. *Arch Neurol.* 2009 Apr 1;66(4).
53. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliati M, Miravite J, Alterman RL. Deep Brain Stimulation in DYT1 Dystonia. *Neurosurgery.* 2013 Jul;73(1):86–93.
54. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal Stimulation for Dystonia. *Neurosurgery.* 2004 Dec 1;55(6):1361–70.
55. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Jun;55(6):567–74.
56. Markun LC, Starr PA, Air EL, Marks WJ, Volz MM, Ostrem JL. Shorter Disease Duration Correlates With Improved Long-term Deep Brain Stimulation Outcomes in Young-Onset DYT1 Dystonia. *Neurosurgery.* 2012 Aug;71(2):325–30.
57. FitzGerald JJ, Rosendal F, de Pennington N, Joint C, Forrow B, Fletcher C, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Dec;85(12):1371–6.
58. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec 1;78(12):1314–9.
59. Listik C, Cury RG, Casagrande SCB, Listik E, Arnaut D, Santiago N, et al. Improvement of Non-motor Symptoms and Quality of Life After Deep Brain Stimulation for Refractory Dystonia: A 1-Year Follow-Up. *Front Neurol.* 2021 Oct 4;12.
60. Esther Cubo, Miravite J, Calvo S, Cooper K, Raymond D, Ooi HY, et al. The minimal clinically important change in the motor section of the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale for generalized dystonia: Results from deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Dec;93:85–8.

61. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YYW, Piboolnurak P, Miyasaki JM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):457–9.
62. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 2013 Mar;136(3):761–9.
63. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):875–84.
64. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain*. 2007 Nov;130(11):2879–86.
65. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral Deep Brain Stimulation for Cervical Dystonia: Long-term Outcome in a Series of 10 Patients. *Neurosurgery*. 2010 Oct;67(4):957–63.
66. Georgiev D, Mahlkecht P, Brugger F, Vinke S, Zacharia A, Zrinzo L. Non-motor symptoms in patients with cervical dystonia treated with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Eur J Neurol*. 2017;24:488–488.
67. Konteas A, Franceschini P, Hussain M, Bhargava D, Tambirajoo K, Kitchen J. Outcomes Following Deep Brain Stimulation for Cervical Dystonia: a Single Centre Experience. XXXII Congr Bras Neurocir. 2018;
68. Gamaleya A, Tomskiy A, Dekopov A, Poddubskaya A, Buklina S, Fedorova N, et al. Treatment of patients with intractable dystonia: Long-term observation of motor, functional, cognitive, and affective outcomes of pallidal deep brain. *Eur J Neurol*. 2017;487.
69. Barone DG, Tufo T, Tarnaris A, Farah JO. Deep brain stimulation for cervical dystonia: Functional and quality of life outcomes (10243). *Neuromodulation*. 2016;19(3):e60–e60.
70. Tomskiy A, Gamaleya A, Orlova O, Timerbaeva S, Dekopov A, Isagulyan E, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the treatment of cervical dystonia: A single centre experience. *J Neural Transm*. 2010;117(10):1245–6.
71. Bezchlibnyk YB, Gomes KC, Hunka K, Lawrence P, Ranawaya R, Kraft S. Long-term outcomes of pallidal DBS for cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2014;41:S16–S16.
72. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of Relative Low-Frequency Bilateral Globus Pallidus Internus Stimulation for Treatment of Cervical Dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(1):30–6.
73. Witt JL, Moro E, Ash RS, Hamani C, Starr PA, Lozano AM, et al. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 2013 Sep;28(10):1451–5.
74. Huh R, Song IU, Chung M. Neuropsychological consequences of pallidal deep brain stimulation altering brain networks. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018 Aug;54:50–6.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_dbs_distonia_secretaria_770_2022_final.pdf

MATERIAL SUPLEMENTAR 1.

Principais resultados relatados para os estudos que avaliaram TBA para Distonia Cervical

<i>Estudo</i>	Principais resultados
<i>Blackie</i> ⁸ (1989)	A toxina foi mais eficaz do que o placebo para melhorar a posição da cabeça e a dor, que foi medida por uma escala de classificação objetiva e avaliações de vídeo. Após o ensaio controlado, o tratamento com toxina botulínica foi continuado de forma aberta. Em 39 pacientes com dor houve benefício em 77% dos períodos de tratamento. Alguma melhora na postura do pescoço ocorreu em 83% dos períodos de tratamento com duração média de 12 semanas. Os efeitos colaterais foram frequentes, sendo a disfagia a mais comum (28% dos períodos de tratamento).
<i>Brans</i> ⁹ (1996)	Pacientes tratados com TBA apresentaram melhores resultados com uma melhora de pelo menos três pontos na TWSTRS-Disability (14 versus 6) e na Tsui Scale (23 versus 12). Os efeitos adversos foram significativamente menos frequentes no grupo TBA.
<i>Charles</i> ¹⁰ (2012)	No período 1 (aberto), os indivíduos com anticorpo neutralizante (nAb) preexistentes responderam de forma semelhante àqueles sem nAbs preexistentes. No período 2 (duplo-cego), a toxina onabotulínica A produziu melhorias significativamente maiores do que o placebo na Escala de Gravidade da Distonia Cervical (j1,81 vs j0,31 pontos; p = 0,012) e na Escala de Avaliação Global do médico (61,7% vs. 41,6% melhorado; p = 0,022) no ponto de tempo primário semana 6, usando a gravidade da linha de base e o status do nAbs na entrada do estudo como covariáveis. Dois indivíduos soroconverteram de nAb negativo na linha de base para nAb positivo na saída do estudo, mas permaneceram responsivos à toxina onabotulínica A durante os períodos de tratamento aberto e cego. Rinite e disfagia relacionada ao tratamento foram relatadas significativamente mais frequentemente com toxina onabotulínica A do que placebo.
<i>Comella</i> ¹¹ (2011)	IncobotulinumtoxinA melhorou significativamente os escores TWSTRS-total desde a linha de base até a Semana 4 em comparação com placebo (placebo=-2,2; 120 U=-9,9 e 240 U=-10,9; 240 U vs. placebo pb0.001 e 120 U vs. placebo pb0.001). Esse efeito persistiu até o final do estudo. Os EAs mais frequentemente relatados nos grupos de toxina incobotulínica A foram disfagia, dor no pescoço e fraqueza muscular, geralmente leves.
<i>Greene</i> ¹² (1990)	Comparado com o placebo, o Botox produziu melhora estatisticamente significativa na gravidade do torcicolo, incapacidade, dor e grau de giro da cabeça. Não houve efeitos colaterais graves. Durante a fase duplo-cego, 61% dos pacientes injetados com Botox melhoraram; 74% dos pacientes melhoraram posteriormente durante uma fase aberta posterior com uma dose mais alta de Botox.
<i>Koller</i> ¹⁴ (1990)	A classificação subjetiva observou melhora em alguns pacientes, mas não houve mudança nas medidas objetivas. O uso de doses maiores e injeção de músculos adicionais podem ser necessários para aumentar a eficácia da toxina botulínica no tratamento do torcicolo.
<i>Lew</i> ¹⁵ (2018)	Na população de intenção de tratamento modificada, os indivíduos que receberam toxina abobotulínica A experimentaram alterações significativamente maiores em

Estudo	Principais resultados
	relação à linha de base versus placebo no desfecho primário (diferença de tratamento global ponderada \bar{y} 8,3, $p < 0,001$). Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) mais comuns foram disfagia, fraqueza muscular, dor no pescoço e cefaleia.
<i>Lorentz¹⁷ (1991)</i>	O BTA provou ser superior em todas as formas de avaliação ao placebo, e esses resultados foram estatisticamente significativos. Os efeitos colaterais consistiram principalmente em dor no local da injeção. Cansaço ocorreu em igual frequência com BTA e placebo. Não foram observados efeitos colaterais graves ou sistêmicos.
<i>Moore¹⁸ (1991)</i>	Houve um benefício estatisticamente significativo para aqueles tratados com toxina; 12 pacientes no grupo da toxina melhoraram objetivamente, em comparação com quatro no grupo placebo ($p < 0,04$). Após um período de acompanhamento de um ano, 16 pacientes ainda pareciam se beneficiar de injeções repetidas de toxinas. O principal efeito colateral foi a disfagia, que parecia estar relacionada à dose em pacientes individuais.
<i>Patel¹⁶ (2021)</i>	As pontuações totais médias do TWSTRS melhoraram de 42,5 na linha de base para 35,4 na Semana 12 com toxina abobotulínica A e 42,4 para 40,4 com placebo. Na Semana 12, a alteração média (IC de 95%) da linha de base no NRS-Pain foi de -1,0 (-1,59, - 0,45) para toxina abobotulínica A e -0,2 (-0,96, 0,65) para placebo. Mais pacientes tratados com toxina abobotulínica A do que pacientes que receberam placebo relataram estar pelo menos “um pouco satisfeitos” com o tratamento (60,4% vs 42,2%, respectivamente), alívio dos sintomas (57,0% vs 40,0%) e tempo para o tratamento funcionar (55,8% vs 33,3%). Não foram relatados novos eventos adversos.
<i>Poewe²² (1998)</i>	Setenta e nove por cento dos participantes relataram melhora subjetiva em uma ou mais visitas de acompanhamento. As diminuições na pontuação de Tsui modificada foram significativas na semana 4 para os grupos de 500 e 1.000 unidades versus placebo ($p < 0,05$). Além disso, foram encontradas relações dose-resposta positivas para o grau de melhora subjetiva, duração da melhora, melhora na classificação clínica global e necessidade de reinjeção em oito semanas. Uma relação de dose significativa também foi estabelecida para o número de eventos adversos em geral e para a incidência de fraqueza muscular do pescoço e alterações na voz.
<i>Poewe²⁰ (2016)</i>	Na semana 4, ambos os produtos foram superiores ao placebo. As reduções totais da pontuação na escala TWSTRS foram mantidas por até 4 ciclos de solução de toxina abobotulínica A para tratamento de acompanhamento aberto para injeção. Os perfis de segurança da solução injetável de toxina abobotulínica A e da toxina abobotulínica A (formulação liofilizada) foram semelhantes, com disfagia e dor no local da injeção os eventos adversos relacionados à droga mais frequentes.
<i>Simonetta-Moreau²¹ (2019)</i>	Os escores totais do CDIP-58 foram significativamente melhorados na semana 4 da fase duplo-cega em ambos os grupos ASI 500 U e toxina abobotulínica A 500 U versus placebo [mínimos quadrados média de mudança da linha de base de 9,5 (11,51, 7,45) e 11,2 (13,2, 9,26) vs. 0,9 (4,04, 2,14), respectivamente; ambos $p < 0,0001$ vs. placebo]. Todos os domínios do CDIP-58 contribuíram para essa melhoria e os benefícios foram mantidos em todo o tratamento aberto. Correlações

<i>Estudo</i>	Principais resultados
	positivas foram observadas entre o escore total do CDIP-58 e todos os três domínios do TWSTRS (R = 0,42–0,62) e para todas as subescalas do CDIP-58 com o escore total e domínios do TWSTRS (R = 0,23–0,60).
<i>Stancovik²⁷ (2018)</i>	No grupo controle (fisioterapia apenas), após 1 mês, foi alcançada melhora significativa em todos os domínios da TWSTRS. Após 3 e 6 meses, os efeitos da fisioterapia foram reduzidos. No grupo experimental (TBA + fisioterapia), observou-se um aumento altamente significativo de todos os parâmetros de TWSTRS após 1, 3 e 6 meses. No grupo controle, a diminuição altamente significativa das alterações na escala de Tsui foi observada apenas após um mês, enquanto no grupo experimental, manteve-se após 3 e 6 meses. Nenhum evento adverso foi relatado.
<i>Truong²³ (2005)</i>	Dysport® foi significativamente mais eficaz do que o placebo nas semanas 4, 8 e 12, conforme avaliado pela Toronto Western Spasmodic Torcicollis Rating Scale (redução de 10 pontos vs. 3,8 pontos na pontuação total, respectivamente, na semana 4; p = 0,013). Dos participantes do grupo Dysport®, 38% apresentaram resposta positiva ao tratamento, em comparação com 16% no grupo placebo (intervalo de confiança de 95%, 0,02–0,41). A duração média da resposta ao Dysport® foi de 18,5 semanas. Os efeitos colaterais foram geralmente semelhantes nos dois grupos de tratamento; apenas visão turva e fraqueza ocorreram significativamente mais frequentemente com Dysport®. Nenhum participante do grupo Dysport® converteu de anticorpos negativos para positivos após o tratamento.
<i>Truong²⁴ (2010)</i>	Dysport® produziu uma diminuição significativa da linha de base nas pontuações totais médias do TWSTRS em comparação com o placebo na Semana 4. Também houve melhorias significativas nas pontuações da subescala TWSTRS, pontuações de dor VAS e avaliações de sintomas VAS do sujeito/investigador em comparação com placebo. Durante o tratamento aberto, todos os ciclos de tratamento resultaram em melhorias nas pontuações médias totais e de subescalas do TWSTRS na Semana 4 pós-tratamento; a maior melhoria foi observada no ciclo. Dysport® demonstrou um bom perfil de segurança a longo prazo; a maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados e típicos do perfil de segurança conhecido para indicação.
<i>Wissel²⁶ (2001)</i>	Diferenças significativas entre os grupos nas pontuações de Tsui ocorreram nas semanas 4 e 8. Da mesma forma, houve diferenças significativas entre os grupos (nas avaliações do paciente e do investigador da resposta em favor do TBA nas semanas 4 e 8. Além disso, mais pacientes com TBA (49%) do que placebo (33%) estavam sem dor na semana 4. No geral, 30/35 (86%) pacientes com TBA e 14/33 (42%) pacientes com placebo foram classificados como respondedores na semana 4. Eventos adversos foram relatados por 15/35 pacientes com TBA e 9/33 pacientes com placebo.
<i>Yi²⁵ (2018)</i>	Em quatro semanas, as injeções de toxina botulínica A mostraram melhora significativa nos escores totais do TWSTRS em comparação com as injeções de solução salina (p = 0,0286 para ANCOVA). Em 12 semanas, as injeções de toxina botulínica A resultaram em maiores melhorias nos escores totais do TWSTRS do que as injeções de solução salina sem significância estatística (p = 0,0783 para ANCOVA). A disfagia ocorreu em três dos 16 pacientes: dois após toxina

<i>Estudo</i>	Principais resultados
	botulínica A e um após placebo. A disfagia foi transitória e melhorou naturalmente em duas semanas sem nenhum tratamento especial.

Legenda: U – unidades; UI- unidades internacionais; TBA – toxina botulínica tipo A; TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; nAb – anticorpo neutralizante; EA: evento adverso; TEAE eventos adversos emergentes do tratamento; ASI - toxina abobotulínica A solução injetável; CDIP-58 - Cervical Dystonia Impact Profile; VAS - visual analog scale.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2.

Descrição dos eventos adversos – toxina botulínica A (TBA)

Tipo de evento	Número de eventos TBA	Número de eventos Placebo
Alteração na voz	12	4
Boca seca	37	12
Bronquite	5	1
Cansaço/fadiga	44	26
Coceira	2	-
Contração muscular	1	-
Depressão	2	1
Diarreia	9	-
Disfagia	82	4
Dispneia	9	2
Dor	5	5
Dor de cabeça	43	21
Dor no pescoço	71	31
Dor no local da injeção	75	48
Dor nas costas	15	6
Dor musculoesquelética	10	2
Febre	2	-
Fraqueza muscular	59	13
Atrofia muscular	12	-
Garganta seca/dolorida	7	1
Hipertonia	11	5
Infecção trato resp. superior	26	14
Nasofaringite	18	8
Rinite	9	1
Sinusite	7	7
Tontura	10	3
Tosse	5	3
Vômito	3	2
Visão turva	15	2
Outros	144	42

APÊNDICE X- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO/DAS DIRETRIZES

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
XXX	Atualização de todo o conteúdo do PCDT, com destaque para a ampliação no SUS do procedimento de estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonias	Tecnologia avaliada e ampliada: Estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonias, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde [Portaria SCTIE/MS nº 108/2022]	_____
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS Nº 1, de 29 de maio de 2017	Alterações pontuais do PCDT devido a atualizações bibliográficas, com alteração do nome do PCDT para “Distonias e Espasmo Hemifacial”	_____	_____
Portaria SAS/MS Nº 376, de 10 de novembro de 2009	Alterações pontuais do PCDT devido a atualizações bibliográficas, com inclusão de espasmo hemifacial, alterando o nome do PCDT para “Distonias Focais e Espasmo Hemifacial”	_____	_____
Portaria SAS/MS Nº 1.014, de 20 de dezembro de 2002	Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Distonias	_____	_____



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE **136**
SAÚDE