



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

MATHEUS MORENO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SINTOMAS NÃO MOTORES EM PACIENTES COM DISTONIA
PRIMÁRIA**

BRASÍLIA

2019



MATHEUS MORENO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SINTOMAS NÃO MOTORES EM PACIENTES COM DISTONIA
PRIMÁRIA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação
Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação
e Pesquisa

Orientação: Dra. Talyta Cortez Grippe

BRASÍLIA

2019

AGRADECIMENTO

À minha orientadora, tenho toda gratidão do mundo. Poucos são os que se debruçam sobre a árdua tarefa de ensinar, e menos ainda são aqueles dispostos a nos orientar a dar um passo mais longe, nos guiando por meio dos caminhos da pesquisa.

Muito obrigado por toda compreensão e paciência durante todo esse percurso. As aventuras de se pesquisar não são fáceis, mas a senhora as deixou muito mais factíveis do que antes.

Nenhum projeto semelhante iria adiante sem tanta ajuda, conhecimento e paciência. Muito obrigado, Dra. Talyta.

RESUMO

Introdução: Dystonia é o segundo transtorno do movimento mais comum nos consultórios da especialidade, embora ainda seja pouco reconhecido na prática clínica. É uma síndrome onde há uma grande riqueza de sintomas não motores, que são muitas vezes negligenciados inclusive por especialistas. Seus principais sintomas são psiquiátricos, sendo a ansiedade e a depressão os grandes destaques. **Objetivo.** Caracterizar e avaliar o perfil epidemiológico de pacientes com dystonia primária em um centro de referência no Brasil, assim como seus sintomas não motores. **Métodos:** Pesquisa realizada em duas etapas. A primeira de maneira retrospectiva, transversal do tipo descritiva. Foram avaliados prontuários de pacientes com dystonia primária acompanhados em ambulatório especializado em distúrbios do movimento no período de 2017 a 2019. Dados como idade, sexo e distribuição corporal foram analisados. Na segunda etapa foi realizada uma pesquisa prospectiva, transversal do tipo descritiva. Realizou-se a aplicação de questionários para avaliação dos sintomas não motores. **Resultados:** Um total de 127 pacientes foram selecionados após avaliação do prontuário e exclusão de pacientes com dystonia de causa secundária ou diagnóstico de outros distúrbios de movimento. A maioria dos pacientes avaliados é do sexo feminino (53,7%; n= 72), com média de idade de 56,4 anos (18 – 87). A distribuição corporal mais comum identificada foi a cervical (37%), seguida de cervicofacial (19%), blefaroespasma (17%) e segmentar (17%). Dos 20 pacientes que responderam o questionário, 45% foram diagnosticados com ansiedade e 45% com depressão (não sendo congruentes). Além disso, os pacientes apresentam comprometimento cognitivo significativo, mesmo quando comparado a população semelhante. **Conclusão:** Existe uma grande prevalência de sintomas não motores em pacientes com dystonia na amostra avaliada, evidenciando que esse aspecto deve ser sempre explorado e abordado pelo médico assistente. São necessários mais estudos em outras regiões do Brasil para que se possa estabelecer um perfil epidemiológico para pacientes brasileiros, permitindo assim uma melhor caracterização e manejo desses indivíduos.

Palavras-chave: Dystonia. Epidemiologia. Sintomas não motores.

Sumário

INTRODUÇÃO	6
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
METODOLOGIA.....	16
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS	33
ANEXO A: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	34
ANEXO B: Teste de Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	36
ANEXO C: Escala da avaliação dos sintomas não motores da doença de Parkinson..	37
ANEXO D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.....	40

INTRODUÇÃO

A distonia é uma síndrome neuromuscular a qual há co-contração de músculos agonistas e antagonistas simultaneamente, de maneira sustentada ou intermitente. Isso gera movimentos ou posturas, frequentemente, repetitivos¹. Com o decorrer da síndrome, a marcha e a execução de outros movimentos voluntários são comumente afetados².

Essa doença pode virtualmente afetar qualquer parte do corpo, isoladamente ou em diversas combinações. Sua progressão ao longo do tempo varia, com subtipos de instalação aguda e estática, e outros que são progressivamente lentas, e ainda alguns que progridem em etapas ou aparecem de maneira episódica⁶.

Após os casos de parkinsonismo, é o tipo de transtorno do movimento mais comum em serviços especializados³. Há poucos estudos epidemiológicos sobre essa temática, e a maioria deles adotam metodologias muito variadas, principalmente quanto à identificação dos casos. As limitações dos estudos já publicados refletem as dificuldades de aplicar métodos padronizados para determinação mais precisa da prevalência de distonia³. Estima-se que a prevalência de distonia primária na população seja de 16,43 casos a cada 100.000 pessoas no mundo³.

Existe um grande atraso no tratamento devido a dificuldade diagnóstica no cotidiano, visto que essa nosologia não está habitualmente no arsenal diagnóstico da maioria dos médicos.^{4;39} Além do difícil reconhecimento, essa entidade clínica usualmente pode ser diagnosticado erroneamente como distúrbio psicogênico, visto que pode apresentar apresentações de curso paroxístico e muitas vezes sofrer exacerbação clínica associada ao estado emocional.^{5;39} Somado ao quadro clínico pouco específico estão exames complementares (neuroimagem e laboratoriais) na maioria das vezes inalterados, afastando ainda mais a hipótese de transtorno orgânico em um raciocínio diagnóstico.^{19;39}

A patogênese do processo de adoecimento ainda é muito incerta, visto que entre os estudos existem informações conflitantes. Fato é que se sabe a participação da genética (com formas monogênicas e familiares estabelecidas) de fatores ambientais e alterações morfofuncionais. Acredita-se que em cada tipo diferente de manifestação clínica exista uma forma respectiva de etiopatogenia. Recentemente, há evidências sugerindo um modelo de rede motora, em que os diferentes tipos de distonia poderiam ser causados por defeitos em diferentes regiões cerebrais⁸⁻¹⁵.

Essa doença pode virtualmente afetar qualquer parte do corpo, isoladamente ou em diversas combinações. A última classificação proposta pela força tarefa da sociedade internacional de Parkinson e transtornos do movimento (MDS), divide avaliação em dois eixos.^{19;39} O primeiro avalia a parte de apresentação clínica da doença, classificando seu início e instalação e progressão ao longo do tempo, com subtipos de instalação aguda e estática, outros que são progressivamente lentos, e ainda alguns que progridem em etapas ou aparecem de maneira episódica.^{6;39} Avalia-se, ainda, a distribuição corporal e fatores associados¹⁹, além de presença ou ausência de fatores desencadeantes ou fatores clínicos adicionais, bem como resposta ao tratamento.⁶

Os estudos de incidência e prevalência são escassos no Brasil e no mundo, e normalmente apontam dados divergentes.^{21;41;42} Isso se justifica pela grande variação de métodos de pesquisa e pela amostra populacional distinta. Os números provavelmente estão subestimados, visto que não são todos os pacientes que procuram assistência de tratamento.³

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Hemann Oppenheim, em 1911, foi o primeiro a implementar o termo distonia para seus pacientes. Casos parecidos já haviam sido registrados, porém sem o foco e o conhecimento na área da neurologia, e com uma visão psiquiátrica. Oppenheim ao analisar quatro pacientes, obteve os achados necessários para destrinchar uma nova doença. A descrição foi “o tônus muscular era hipotônico em uma ocasião e em outra em espasmo tônico, geralmente, mas não exclusivamente, provocado por movimentos voluntários”, e chamou tal condição de “*dystonia musculorum deformans*” e as alterações da marcha proeminentes como “*Dysbasia lordotica progressiva*”²¹.

A oficialização da distonia como entidade nosológica só foi feita em 1929, no Décimo Encontro Internacional de Neurologia, em Paris. Anteriormente, a distonia era mais estudada por psiquiatras, que consideravam hipóteses Freudianas para justificar os achados de postura de contorção e desfigurantes²².

A distonia é atualmente definida como uma síndrome em que há co-contracção muscular simultânea sustentada ou intermitente de músculos agonistas e antagonistas gerando movimentos, posturas ou ambos anormais e, frequentemente, repetitivos.¹ Essas anormalidades podem posteriormente afetar a marcha e a execução de movimentos voluntários.²

Esse transtorno do movimento ainda é pouco reconhecido na prática clínica, o que gera um grande atraso para que se estabeleça o diagnóstico, e conseqüentemente que se institua o tratamento adequado.⁴ Além do difícil reconhecimento, essa entidade clínica usualmente pode ser diagnosticado erroneamente como distúrbio psicogênico, visto que pode apresentar apresentações de curso paroxístico e muitas vezes sofrer exacerbação clínica associada ao estado emocional.⁵ Somado ao quadro clínico pouco específico estão exames complementares (neuroimagem e laboratoriais) na maioria das vezes inalterados, afastando ainda mais a hipótese de transtorno orgânico em um raciocínio diagnóstico.⁷

Estudos de prevalência de distonia no Brasil são escassos, com um fraco sistema de notificação e com dificuldade de acesso a serviços especializados. Logo, os dados aqui colhidos podem não ser fidedignos com a realidade. Segundo dados recentes, a distonia primária no Brasil envolve cerca de 16,43 casos a cada 100.000 pessoas. É o segundo tipo de transtorno de movimento mais comum em ambulatórios especializados, ficando atrás apenas de casos de parkinsonismo. Os dados internacionais possuem bastante discrepância. Isso se justifica

pela grande variação de métodos de pesquisa e pela amostra populacional diferente. Os números provavelmente estão subestimados, visto que não são todos os pacientes que procuram assistência de tratamento. Foi elaborado um estudo com parentes de pessoas diagnosticadas com distonia, e foi avaliado que 25% dos pacientes possuem um parente não diagnosticado com tal nosologia.³

Um estudo Irlandês possui uma taxa convergente com a nossa, estimando a prevalência populacional em 17,8 casos a cada 100.000 habitantes, corroborando dados nacionais.⁴¹ Já na Colômbia, cuja população é mais parecida culturalmente e geneticamente com o Brasil, estima uma incidência de 71,4 casos a cada 100.000 habitantes na cidade de Antioquia.⁴²

Essa doença pode virtualmente afetar qualquer parte do corpo, isoladamente ou em diversas combinações. A última classificação proposta pela força tarefa da sociedade internacional de Parkinson e transtornos do movimento (MDS), divide avaliação em dois eixos.¹⁹ O primeiro avalia a parte de apresentação clínica da doença, classificando seu início e instalação e progressão ao longo do tempo, com subtipos de instalação aguda e estática, outros que são progressivamente lentos, e ainda alguns que progridem em etapas ou aparecem de maneira episódica.⁶ Avalia-se, ainda, a distribuição corporal e fatores associados⁶, além de presença ou ausência de fatores desencadeantes ou fatores clínicos adicionais, bem como resposta ao tratamento.⁷

As distonias são classificadas, de acordo com a *Movement Disorders Society*, em dois eixos, baseados nas características clínicas (eixo 1) e na etiologia (eixo 2). Com relação à etiologia (eixo 2), existem diversos fatores que parecem influenciar no processo fisiopatológico da distonia. São reconhecidas causas adquiridas ou secundárias, tais como acidente vascular cerebral ou mesmo uso de neurolépticos ou doenças degenerativas, como Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica.^{19,8} Existem, ainda, diversos estudos relativos à diversas evidências dos fatores mono e poligênicos.^{7,8} Contudo, há ainda muitos fatores a ser elucidados e grande parte das distonias fazem parte do grupo denominado idiopático. O avanço do conhecimento etiológico e fisiopatológico da doença permite classificar as manifestações de maneira mais clara e objetiva²¹.

O eixo clínico possui cinco descritores: idade de instalação da doença, distribuição corporal, padrão temporal, coexistência de outros sintomas motores e coexistência de manifestações neurológicas ou sistêmicas^{6,21}. A idade se divide em lactentes (0-2 anos),

infância (3-12 anos), adolescência (13-20 anos), adultos jovens (21-40 anos) e adultos (>40 anos). Distribuição corporal se dá em focal, segmentar, multifocal, generalizada e hemidistonia. É enfatizado que na distonia generalizada é necessário o acometimento do tronco e de mais outras duas regiões do corpo. O padrão temporal diferencia o padrão progressivo do padrão estático do curso da doença. Além disso, define a variabilidade de sintomas, que são: persistente, ação-específica, diurnos ou paroxísticos. Quando também ocorrem outras manifestações motoras (exceto tremores), usa-se o termo “distonia combinada”, caso contrário, adota-se o termo “distonia isolada”. Na condição de existência de outras manifestações neurológicas ou sistêmicas, elas são descritas.²¹

O eixo etiológico é descrito caso exista uma doença conhecida no sistema nervoso gerando a distonia (com ou sem outros sintomas)²¹. Abarca fatores ambientais (como trauma, drogas ou condição de nascimento), outras doenças neurodegenerativas ou neurodisfuncionais (esporádica ou hereditárias), ou mutações genéticas, causando distonia monogênica (as formas monogênicas de distonias isoladas são chamadas de DYT's)⁶. As formas de distonia herdadas podem ser autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, recessivas ligadas ao cromossomo X ou mitocondriais. Também há a possibilidade de origem psicogênica.²¹

A classificação genética busca abarcar as síndromes com história natural semelhante e com mesma classificação dentro do grupo DYT equivalente (pois possuem supostamente a mesma mutação, já sido descoberta ou não.^{16,21,27} Já são descritos mais de 20 DYT's, porém o loci genético de parte delas ainda permanecem desconhecidos.²⁷

Existem diversos de tipos genéticos de distonia classificadas atualmente, como os discutidos a seguir. Um exemplo de DYT é a DYT1, também chamada de início precoce ou de Oppenheim. Ela normalmente se manifesta de maneira isolada (mais comumente em membro inferior), início na infância ou adolescência (média de 13 anos), com padrão progressivo, acometendo tronco e outros membros, e usualmente poupa face e pescoço. Outro exemplo é a DYT12, a Distonia-parkinsonismo rapidamente progressiva, de idade variável, surgimento abrupto e progressão rápida de distonia e parkinsonismo, precipitados por stress físico (febre, fadiga, exercício prolongado, parto, álcool) ou mental. Possui uma progressão rostro-caudal e

sintomas como espasmos distônicos dos membros superiores, distonia orofacial, disartria e disfagia.¹⁶

Embora haja divergência na literatura quanto a incidência e prevalência da doença, assim como sua distribuição segundo sua classificação, os estudos sempre apontam para os mesmos achados: a presença de sintomas psiquiátricos nos pacientes.^{21;22;40;44-47} Ansiedade, depressão e até transtorno obsessivo-compulsivo podem ser observados com regularidades nos acometidos pela doença.⁴⁴⁻⁴⁷ A distonia cervical possui um foco maior nesses estudos.⁴⁴ Essa, pode ser priorizada tanto por sua maior prevalência e facilidade diagnóstica.^{41;42}

A fisiopatologia da doença está avançando ao longo dos anos, visto que a modernização dos estudos moleculares estão facilitando este processo. É presumido que diversas vias estão acometidas, incluindo sinalização de dopamina, transporte intracelular, dinâmica do citoesqueleto, regulação transcricional, controle do ciclo celular, funcionamento de canais iônicos, metabolismo energético, transdução de sinal e mecanismos de desintoxicação.^{6,39} Infere-se que cada subtipo de distonia possua um mecanismo etiopatogênico distinto.⁷ Um exemplo da alteração da transmissão dopaminérgica, é quando ela é afetada no nível da biossíntese de levodopa (que é precursor da dopamina) na distonia de DYT56.

As vias motoras sensoriais dos gânglios da base e cerebelotalamo-cortical possuem bases funcionais alteradas em pacientes portadores da nosologia. Esses dados foram obtidos a partir de estudos com neuroimagem e eletrofisiológicos.^{26,39} Os gânglios da base estão intimamente envolvidos no desenvolvimento da doença, visto que estimulação cerebral profunda do globo pálido interno acarreta em melhora clínica.²⁷

Exames funcionais, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética funcional (fMRI), assim como por imagem estrutural do cinza (morfometria baseada em voxel) e substância branca (imagem de tensores de difusão) em pacientes com distonia isolada, auxiliaram na identificação de mais alterações estruturais.^{6,26} Reconheceram anormalidades funcionais nas áreas corticais envolvidas na execução e preparação de movimento, envolvendo tanto gânglios da base quanto áreas sensoriais. Foi constatado alteração da excitabilidade da área motora principal, da área motora suplementar e do córtex pré-motor dorsal.²⁶ Está sendo correlacionado a distonia focal da mão e mudanças no volume

de substância cinzenta na área sensório-motora e nos globos pálidos, assim como blefaroespasma, distonia craniana e distonia focal de mão e aumento do volume do putâmen.⁶ Logo se percebe que para cada subtipo de distonia, pode haver uma região cerebral principalmente acometida, necessitando de mais estudos para determinar o papel de cada região cerebral nos subtipos de distonia no ser humano, e que em outros animais está melhor estabelecido.⁷

Os receptores de glutamato do cerebelo foram alterados em pesquisas com animais, acarretando no processo de instalação de distonia em ratos de laboratório. E ainda foi descrita uma associação topográfica em relação à administração de agonistas glutamatérgicos em regiões do cerebelo. Quando a injeção é aplicada na linha média do cerebelo, repercutem manifestações axiais da distonia, enquanto aplicada nos hemisférios, há mais chance de se produzir a distonia em membros. A estimulação profunda cerebelar pode reduzir os sintomas distônicos, corroborando com os dados anteriormente citados.⁷

Há dificuldade na diferenciação entre regiões primariamente acometidas para as que foram modificadas devido às conexões entre as vias neuronais. A partir de estudos em humanos, já foram apontadas diversas regiões acometidas no encéfalo. Além do cerebelo e gânglios da base, foram apontados o tálamo, córtex cerebral e tronco cerebral nos principais estudos. Outras regiões também são citadas em pesquisas, porém com menor frequência (como cápsula interna, medula espinal e mesencéfalo). Ainda, essa multiplicidade de achados pode estar relacionados a conexão entre as regiões, que frequentemente estão anormais, além da remodelação após tratamento.⁷ O corpo caloso provavelmente está também acometido, o qual não consegue produzir ações inibitórias suficientes na comunicação entre os hemisférios cerebrais, proporcionando o fenômeno do espelhamento (discutido adiante).³⁹

Como o próprio nome e definição da doença descrevem, a principal manifestação da doença é a distonia (relacionada a contração muscular sustentada ou intermitente, gerando movimentos ou posturas anormais).^{1,6} Pode-se acometer virtualmente qualquer segmento corporal, de maneira isolada ou combinada. A depender da intensidade dos sintomas, atividades laborativas, incluindo marcha e execução de movimentos complexos, podem estar afetados ou até mesmo impossibilitados.²

As distonias focais mais comuns são: distonia cervical, blefaroespasma e câibra do escrivão. Mas ainda assim existem outras com prevalência importante dentro das distonias focais, como a distonia laríngea e as distonias de membros.¹⁶

Outros sintomas motores são achados nesses pacientes, descritos a seguir. Truque sensorial ou gesto antagonista, onde estímulos táteis de baixa intensidade são suficientes para a normalização da postura do paciente. O *overflow* (ou transbordamento) é quando a contratura muscular distônica se amplia, ultrapassando para a área sã do corpo que possui continuidade somatotópica, normalmente induzida por tarefas específicas. E espelhamento ocorre quando uma região homóloga hígida realiza uma tarefa específica e a região distônica sofre contratura muscular.^{28,39} Algumas alterações no exame físico também são percebidas em pacientes com distonia, como hiperreflexia e padrão extensor no reflexo cutâneo-plantar (mimetizando o sinal de Babinski).²⁹

Diversos sintomas não motores passaram a ser estudados de maneira mais efetiva na distonia, também podendo ter participação da neurobiologia dessa nosologia.²²

Diferentes distúrbios psiquiátricos encontram-se mais prevalentes em pacientes do que na população em geral, como: depressão, ansiedade, fobia social, transtorno obsessivo compulsivo.^{22,30,46} A fobia social já é considerada uma comorbidade dentro da distonia, sendo que mais de 50% de pacientes com distonia cervical preenchem critérios para tal condição.^{22,30,44,47} Esses achados corroboram para disfunções córtico-límbico-estriatais estarem gerando tanto os sintomas motores quanto os transtornos psiquiátricos.^{39,44,46}

Ademais, analisa-se se distúrbios do sono estão ligados de maneira primária ou apenas secundariamente à distonia. De forma secundária devido a dor causada ou pelos medicamentos em uso para seu tratamento. Já primariamente, ambas doenças seriam ligadas por um mesmo princípio etiopatogênico. Além disso, a piora do sono está correlacionada com sintomas depressivos^{22,31-33}.

Um dos sintomas mais incapacitantes e mais frequentes em pacientes com distonia é a dor, sendo que até 70% dos pacientes com distonia cervical apresentam tal queixa. Existem várias hipóteses para tal condição, uma delas é que o mesmo mecanismo fisiopatológico da distonia, causa redução do limiar de dor. Também há a possibilidade de alteração do sistema

somatossensorial e uma alteração própria de uma via de entrada sensorial aferente, que se justificam pelo “truque sensorial”, onde um leve estímulo provoca uma resposta exacerbada.^{22,34}

O déficit cognitivo ainda é uma dúvida quanto a sua correlação com a distonia. São descritas em literatura alterações cognitivas (geralmente sutis), como em planejamento motor complexo, memória de trabalho visuoespacial, déficit de atenção e fluência categórica. Contudo, tais perdas são facilmente justificadas por uso de medicações anticolinérgicas e redução da atenção devido às alterações musculares. Poucos estudos confirmaram déficit cognitivo, e o único teste em que foi descrita a perda cognitiva foi a Bateria Automática Neuropsicológica de Cambridge.^{22;46}

O diagnóstico da distonia é estabelecido essencialmente com base na clínica do paciente, com uma anamnese bem estruturada e exame físico específico.¹⁶ Caso o paciente se enquadre em alguma doença com o gene já identificado, o teste genético deverá ser solicitado, associado a um aconselhamento genético após o resultado.²⁹ A eletromiografia é considerada como uma ferramenta diagnóstica auxiliar. Outros exames complementares podem contribuir na investigação desta patologia, tais como os potenciais evocados somatossensitivos.¹⁷

A eletromiografia pode ser uma ferramenta auxiliar para o diagnóstico de distonia. Estudos neurofisiológicos podem demonstrar bursts prolongados (200 ms a 500 ms), contração de musculaturas agonista e antagonista assim como da musculatura adjacente com contiguidade somatotópica devido à inibição de reflexos espinhais e medulares, de maneira anormal.¹⁶ Além da eletroneuromiografia, pode-se lançar mão dos potenciais evocados somatossensitivos, pois os dois exames são considerados extensões do exame clínico.²⁹

Embora o diagnóstico possa ser estabelecido rapidamente por médicos experientes, na maioria dos casos há atrasos expressivamente longos. Um estudo de 146 pacientes com distonia cervical em um centro de atendimento terciário nos EUA revelou um tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico de 3,7 anos.¹⁸ Outro estudo de 107 pacientes consecutivos com distonia laríngea obteve um atraso médio no diagnóstico de 4,4 anos.¹⁶ Os longos atrasos para o diagnóstico e a discordância diagnóstica entre os neurologistas demonstram claramente a necessidade de melhor educação, treinamento e conscientização

acerca das distonias. Ademais, o diagnóstico precoce é importante porque algumas distonias são tratáveis.¹⁸

Em casos de distonias instaladas na infância, casos com rápida progressão sem estabilização dos sintomas e em todos os casos que possuam outros sintomas neurológicos, é recomendado que se realize a ressonância magnética, que deve incluir sequências sensíveis ao ferro. A tomografia computadorizada é mais sensível e específica quando se trata de pesquisa de calcificação dos gânglios da base.²⁹

Em casos de síndromes específicas, pode-se investigar outras alterações, como hematológicas, renais, oftalmológicas e hepáticas, a depender do subtipo diagnosticado ou suspeito.²⁹

A distonia é uma doença complexa, que envolve diversas apresentações fenotípicas motoras além de associação com fenômenos não motores. É preciso explorar melhor as diferentes características de cada paciente, para tentar esclarecer o mecanismo etiopatológico para essa doença e traçar melhores metas de abordagem do paciente baseadas em suas reais necessidades.^{39,46}

Existe um crescente no número de estudos com a temática de distonia na literatura. Contudo, alguns aspectos ainda permanecem sem definição clara. Este estudo visa avaliar o perfil epidemiológico de pacientes com distonia primária buscando ampliar o conhecimento acerca da sua apresentação clínica, desse modo, possibilitando embasamento para posterior desenvolvimento de políticas públicas. Sua importância se estabelece no fato de que no Brasil não há dados suficientes acerca das características desses indivíduos, impossibilitando abordagem direcionada às suas peculiaridades. Sumariamente, é preciso compreender melhor a doença, com vistas de atender melhor os pacientes e entender suas necessidades. O objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência de sintomas não motores em pacientes diagnosticados com distonia no ambulatório de referência em distúrbios do movimento do Instituto Hospital de Base de Brasília (IHB) e caracterizá-los segundo a classificação clínica mais atual.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, do tipo descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do UniCEUB (CAAE: 03633318.0.0000.0023).

Tratam-se de dois momentos distintos. No primeiro momento ocorrerá a pesquisa de pacientes com diagnóstico de distonia primária, acompanhados no ambulatório de distúrbios de movimento do HBDF entre os períodos de janeiro de 2017 a março de 2019. Dentre os critérios de inclusão estabeleceu-se idade maior que 18 anos, diagnóstico de distonia primária definido por um especialista em distúrbios do movimento com base nos critérios de Albanese et al.¹⁹. Os critérios de exclusão foram diagnósticos de distonia secundária ou de outro transtorno do movimento.¹⁹

Os prontuários dos respectivos indivíduos foram acessados pelo sistema eletrônico de prontuários. Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade e distribuição corporal de sintomas. Os pacientes foram estratificados de acordo com a distribuição corpórea da distonia em blefaroespasma, cervical, cervicofacial, segmentar, focal, hemidistonia e generalizada, sendo os termos segmentar e focal utilizados sem associação com a localização, quando se tratava de envolvimento dos membros, a fim de criar grupos mais homogêneos para as comparações, utilizou-se essa nomenclatura. Os resultados obtidos referentes à coleta de dados foram analisados por meio do programa JASP, para comparação de médias obtidas e realização de testes estatísticos.

No segundo momento ocorreu a aplicação de questionários para os pacientes que acompanham o ambulatório de toxina botulínica. O paciente respondeu a um questionário inicial com dados gerais como idade, sexo, grau de escolaridade, profissão, estado civil, dominância manual. Também serão questionadas características da doença, a partir das seguintes escalas:²⁰

- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)³⁶
- Non-motor symptoms questionnaire³⁸
- Escala hospitalar de ansiedade e depressão³⁷

O teste *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) foi projetado em 1996 em estudos de Universidade da cidade a qual possuiu o nome, para detectar declínio cognitivo precocemente. Avalia função viso-espacial, linguagem, atenção, memória, cálculo e orientação. Possui pontuação máxima de 30, tendo limites mínimos variando de acordo com a escolaridade e população. Abaixo de 25 pontos já é considerado um comprometimento cognitivo leve no Brasil em uma pessoa com ensino fundamental completo, e menor que 21 pontos com um declínio mais alarmante.^{50,51}

O teste *Non-motor symptoms questionnaire* (NMSS) é um interrogatório sobre as queixas não motoras, mas muito envolvidas nos pacientes com distonia. Os temas abordados são sobre risco cardiovascular, transtorno de sono e humor, distúrbios gastrointestinais, urinários e sexuais e atenção.³⁸

A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) avalia em 14 perguntas sobre sintomas ansiosos e depressivos (metade para cada). A resposta varia de 0 a 4, ao final somando as respostas de cada tipo de pergunta. Se a soma total das perguntas for sete ou menor, não é considerada ansiosa ou depressiva. Caso seja maior que sete, tem risco de alto e acima de 12 pontos praticamente fecha o diagnóstico.³⁷. Para a pesquisa, classificaram-se se pontuassem oito ou mais.

Na segunda etapa do estudo, foram consignados os diversos testes aplicados, e a partir dos mesmos, comparados diversos grupos. Comparações entre os tipos primário e secundário, gêneros, distribuição corporal, idade, ansioso, não ansioso e depressivo e não depressivo. Para avaliar a relevância estatística os resultados obtidos referentes à coleta de dados foram analisados por meio do programa JASP, para comparação de médias obtidas e realização de testes estatísticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espaço amostral inicial consistiu em um número total de 3167 pacientes, os quais realizavam acompanhamento no ambulatório especializado em transtornos do movimento. Foram compilados dados de 435 pessoas que possuíam distonia e que eram regularmente submetidos à aplicação de toxina botulínica. Destes pacientes, 127 se enquadravam nos critérios de inclusão e foram selecionados para a pesquisa.

Entre os indivíduos avaliados na primeira etapa do estudo, 72 eram do sexo feminino (53,7%) e 55 do sexo masculino (43,3%). A média de idade foi de 56,4 (18 – 87) anos, conforme representado no gráfico 1. Ao se estratificar os pacientes de acordo com a faixa etária, considerando como referência a idade de 55 anos, constata-se que o grupo com idade menor que 55 anos (54,3%; n= 69) prevaleceu, e o grupo maior que 55 anos representou 45,7% da amostra (n= 58). A distribuição de cada tipo de sintomas e seu respectivo perfil epidemiológico encontra-se descrita na tabela 1.

Gráfico 1. Distribuição etária dos pacientes da amostra.

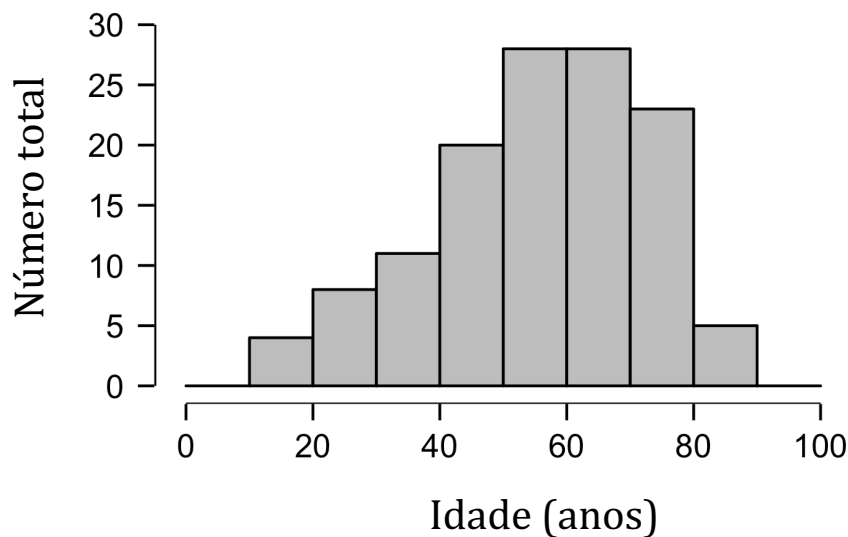


Tabela 1. Perfil epidemiológico de acordo com a distribuição corporal do sintoma de distonia.

Tipo	Pacientes - N (%)	Sexo (N)	Idade em anos (média ± desvio- padrão)
Blefaroespasma (restrito aos olhos)	21 (17%)	Feminino: 12 Masculino: 9	71 (±7,5)
Cervicofacial	24 (19%)	Feminino: 18 Masculino: 6	61 (±11,6)
Segmentar	22 (17%)	Feminino: 13 Masculino: 9	49 (±18)
Focal	6 (4%)	Feminino: 2 Masculino: 4	42 (±17)
Cervical	47 (37%)	Feminino: 24 Masculino: 23	55 (±16)
Hemidistonia	2 (2%)	Feminino: 1 Masculino: 1	31 (±10)
Generalizada	5 (4%)	Feminino: 2 Masculino: 3	38 (±10)

N= número total de indivíduos na categoria listada.

A distribuição do tipo de distonia, conforme o sintoma, descrita na literatura consiste em focal, segmentar, hemidistonia e generalizada, conforme exposto no gráfico 2. Entretanto, ao estratificar a variável focal em blefaroespasma, cervical e cervicofacial (conforme gráfico 3), percebe-se que a distribuição fica mais descritiva, visto que o blefaroespasma e a distonia

cervical, apesar de serem distonias focais, são os tipos mais prevalentes e possuem características particulares.

Gráfico 2. Distribuição corporal dos tipos de distonia.

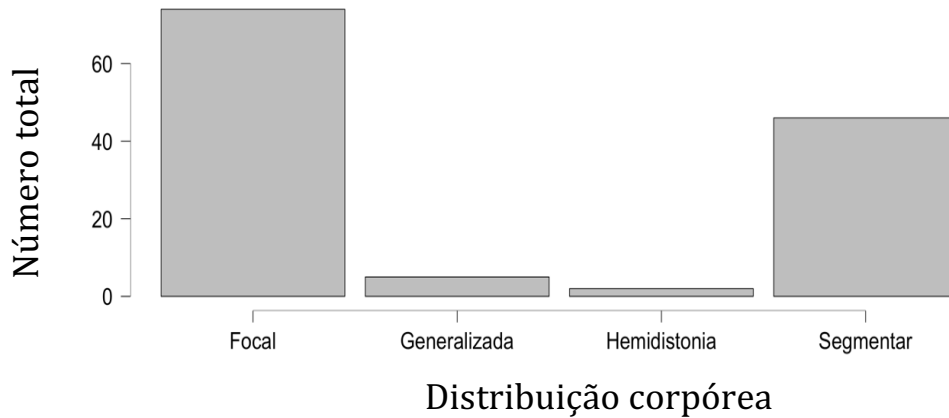
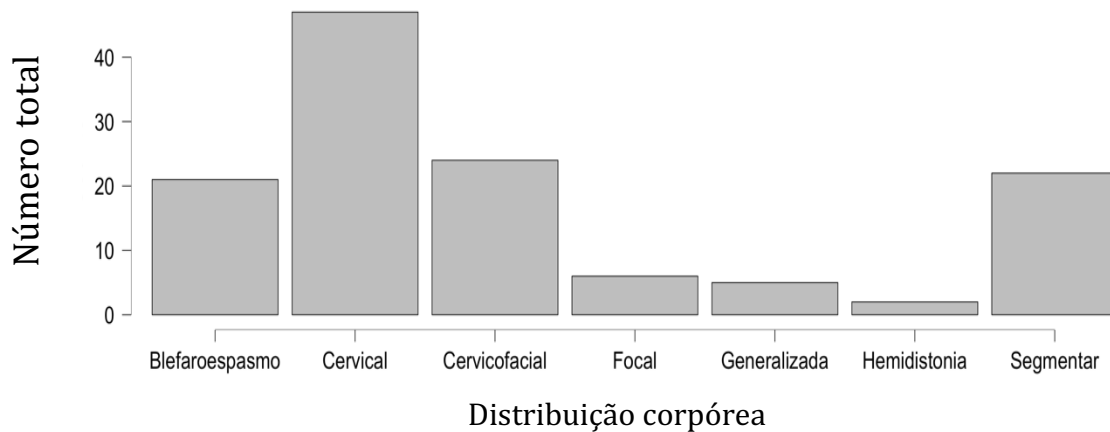


Gráfico 3. Distribuição corporal dos tipos de distonia, com estratificação do item focal.



Utilizando-se a tabela de contingência e aplicando o teste do qui-quadrado para avaliar as variáveis nominais que classificam o tipo de distonia e uma distribuição de faixa etária seriada (estratificada em dois grupos: (1) maior que 55 anos e (2) menor que 55 anos), percebe-se que se ratifica a diferença de idade entre os grupos encontrada no teste anterior, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3. Tabela de contingência e aplicação do teste qui-quadrado conforme as variáveis tipo de distonia e distribuição etária seriada

Tabela de contingência			
Tipo	Classificação idade (anos)		Total
	Menor que 55	Maior que 55	
Blefaroespasma	0	21	21
Cervical	23	24	47
Cervicofacial	9	15	24
Focal	5	1	6
Generalizada	5	0	5
Hemidistonia	2	0	2
Segmentar	14	8	22
Total	58	69	127

Teste qui-quadrado			
	Valor	Grau de liberdade	Valor de p
χ^2	33.12	6	< .001

Os estudos de incidência e prevalência são escassos no Brasil e no mundo, e normalmente apontam dados divergentes.³ Isso se justifica pela grande variação de métodos de pesquisa e pela amostra populacional distinta. Os números provavelmente estão subestimados, visto que não são todos os pacientes que procuram assistência de tratamento.³ Estudo de Steeves *et al.*³, estima-se que a prevalência de distonia primária na população geral seja de 16,43 casos a cada 100.000 pessoas no mundo. Foi evidenciado por Bezerra *et al.*²¹, em estudo realizado no Brasil com 235 pacientes, uma prevalência local de 19,8 casos a cada 100.000 pessoas.

A caracterização clínica (eixo 1) da doença permite classificar a doença de acordo com sua distribuição corporal. Podem-se identificar as seguintes distribuições: focal, segmentar, hemidistonia e generalizada.^{20,22} No estudo, foi considerada uma distribuição ampliada de sintomas, considerando os seguintes tipos: blefaroespasma, cervicofacial, cervical, focal, segmentar, hemidistonia e generalizada.

Na amostra a distribuição corporal mais comum consistiu em cervical (37%), seguida de cervicofacial (19%), blefaroespasma (17%) e focal (17%). Se somarmos os dados de todas as formas focais descritos nessa pesquisa (categorias cervical, blefaroespasma e focal), a porcentagem total consiste em 58%. Esse dado está em consonância com o que é relatado em estudos de Steeves *et al.*³, Bezerra *et al.*²¹ e Novaretti *et al.*²², nos quais há relatos de que a apresentação clínica mais comum era a forma focal.

É importante salientar que a distribuição mais localizada, ou seja, a forma focal da distonia, afeta aspectos da vida diária do paciente, tais como função social e qualidade de vida e não está diretamente correlacionada à um menor prejuízo do paciente.^{6,44,46}

De modo geral, houve maior incidência do sexo feminino na amostra (53,7%), informação que coincide com o que consta em relatos literários.²⁵ Entretanto a proporção entre os sexos variou conforme a distribuição corporal do sintoma, tais como na distribuição isolada focal (2:1), e tendo distribuição semelhante na forma cervical (1:1).

Com relação à idade, houve diferença estatística significativa entre média de idade da distonia tipo blefaroespasma comparada aos tipos cervical, focal e segmentar. Pacientes com blefaroespasma eram relativamente mais velhos, conquanto que os grupos comparativos apresentaram médias de idades menores que 55 anos. Os dados do nosso estudo mostram que a distonia generalizada ocorre em idades mais precoces, divergindo de um estudo brasileiro, o qual refere que os sintomas de distribuição corporal mais ampla se apresentam em idades mais avançadas.⁴⁸

Os achados no presente estudo estão de acordo com as publicações encontradas em literatura. Em revisão recente sobre blefaroespasma foi visto que há uma predominância no sexo feminino e com instalação da doença em pessoas com faixas etárias maiores.⁴⁹

Esse transtorno do movimento ainda é pouco reconhecido na prática clínica, o que gera um grande atraso para que se estabeleça o diagnóstico, e conseqüentemente que se institua o tratamento adequado.⁴ O planejamento de pesquisas futuras depende do conhecimento da população em questão.

A partir desses dados é possível salientar que grande parte de uma população economicamente ativa está afetada, com redução de participação laboral e com significativo impacto na qualidade de vida.¹⁸ Todo esse contexto contribui para avaliação da importância de tratamento à essa doença, visto que o uso de toxina botulínica pode reduzir de maneira

significativa a presença de sintomas, podendo impactar diretamente em melhoria socioeconômica dessa nosologia.

Os resultados da segunda etapa estão separados a seguir. Os testes foram feitos de maneira distinta devido ao menor número analisado.

Foram disponibilizados 20 pacientes para a pesquisa, com os quais todos foram validados. Foram aplicados os três testes descritos na metodologia, assim como uma anamnese mais completa para total entendimento dos pacientes. Foi um total de sete do sexo feminino e 13 do sexo masculino, os quais três possuem distonia secundária e 17 primária.

Tabela 4 – Descrição dos escores de ansiedade e depressão

	Idade	TOTAL ANSIEDADE HADS	TOTAL DEP	TOTAL NMSS	TOTAL MOCA
Média	55.45	8.100	9.250	58.25	20.90
Desvio padrão	12.71	4.241	5.098	54.96	4.166
Mínimo	28.00	2.000	1.000	8.000	11.00
Máximo	72.00	16.00	17.00	239.0	27.00

Tabela 5– Classificação dos grupos com ansiedade e depressão

	Grupo	N	Média	DP
TOTAL ANSIEDADE HADS	F	7	8.429	2.992
	M	13	7.923	4.890
TOTAL DEP	F	7	9.571	5.827
	M	13	9.077	4.907
TOTAL NMSS	F	7	68.714	43.725
	M	13	52.615	61.062
TOTAL MOCA	F	7	19.000	3.215
	M	13	21.923	4.368

A partir do Teste T de Welch, não foi possível obter nenhum resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) ao se comparar os gêneros e os resultados dos testes do teste HADS, NMSS e MOCA (mesmo que de maneira independente). Logo, não se pode afirmar que há um sexo com maior risco para quaisquer das variáveis analisadas na pesquisa. As informações nas listas anteriores serão amplamente discutidas, de maneira a se separar cada teste.

Gráfico 4: Distribuição corporal dos tipos de distonia dos pacientes entrevistados

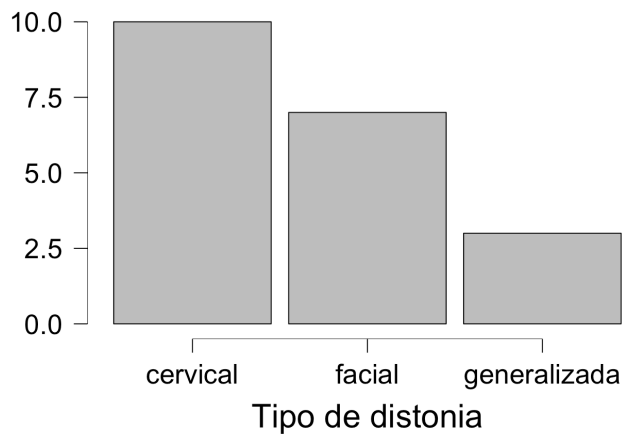


Gráfico 5 e 6: total de casos de ansiedade e depressão (respectivamente), separadas por gênero.

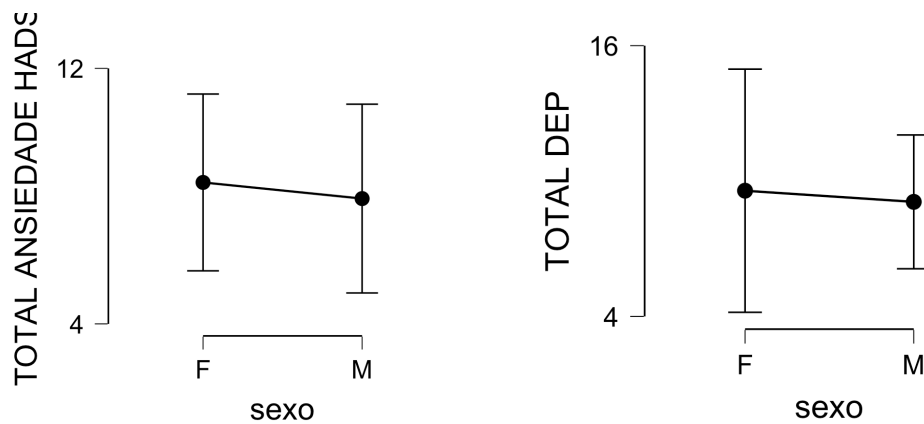


Gráfico 7: Comparação entre Ansiedade e Depressão e os tipos de distonia.

Como já descrito anteriormente, apesar da dominância do sexo feminino nos sintomas, não possuiu relevância estatística ao se comparar os grupos. Contudo, sintomas de ansiedade e depressão são amplamente descritos em literatura, e possuem um impacto de vida importante, limitando a vida diária do paciente. Conte descreve diversos impactos, fundamentando que quem possui padrões focais de distonia estão mais prejudicados que o restante ao se tratar especificamente de ansiedade e depressão.^{46,52}

A partir dos dados obtidos, foram realizadas duas tabelas de contingência, para efeito de comparação das pessoas diagnosticadas com ansiedade e com depressão e se havia alguma correlação com o subtipo de distonia.

Tabelas 6 e 7: Tabela de contingência de pessoas diagnosticadas com ansiedade e depressão (respectivamente) com realização do teste X^2 .

Tipo de distonia	ANSIEDADE		Total
	N	S	
Cervical	5	5	10
Facial	4	3	7
Generalizada	2	1	3
Total	11	9	20

Teste X^2			
	Valor	df	p
X^2	0.279	2	0.870
N	20		

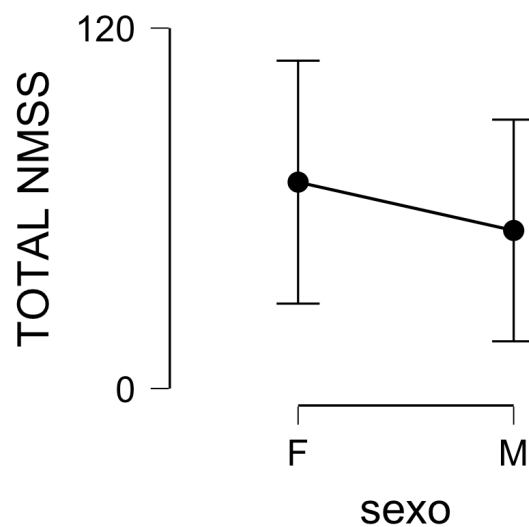
Tipo de distonia	DEPRESSÃO		Total
	N	S	
Cervical	4	6	10
Facial	2	5	7
Generalizada	2	1	3
Total	8	12	20

Teste X^2			
-------------	--	--	--

Tipo de distonia	ANSIEDADE		
	N	S	Total
	Value	df	p
X ²	1.270	2	0.530
N	20		

Embora classicamente descrito em literatura, não foram estatisticamente significativas as diferenças das formas de distribuição corporal para prevalência de ansiedade e depressão na população analisada.^{46,52} A forma analisada foi diferente da classicamente proposta, além do n analisado ser muito restrito. Esses fatos podem desfavorecer os achados.

Gráfico 7: Diferença de pontuação no teste NMSS entre os gêneros



O teste NMSS afere os sintomas não motores, e quanto maior a pontuação, maior a gravidade e frequência dos sintomas. É a somatória do produto da gravidade e frequência de cada um dos 30 itens interrogados. Logo, há um maior acometimento na população feminina.³⁸ As formas generalizadas, em geral, possuem maiores impactos, principalmente de sintomas gastrointestinais, urinários e sexuais, enquanto não há um grupo de maior predominância em relação aos outros sintomas interrogados.^{46,52}

Gráfico 8: média da pontuação do MoCA separando os gêneros

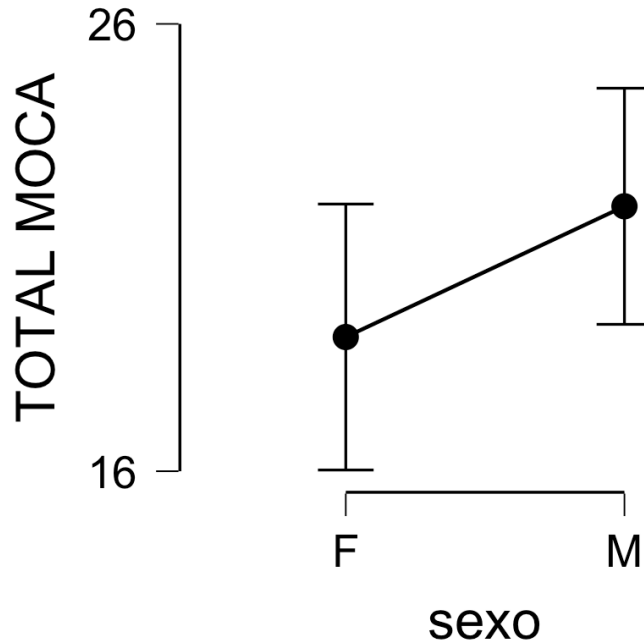


Tabela 8: Comparação entre MoCA e os tipos de distonia.

ANOVA - MOCA

	Soma dos quadrados	df	Média dos quadrados	F	p
Tipo de distonia	23.32	2	11.66	0.647	0.536
Residual	306.48	17	18.03		

Como se pode perceber, o declínio cognitivo do grupo feminino é muito mais significativo. Porém o p não foi significativo, devido a amostra de deste grupo não estar de maneira abrangente para a aplicação do teste T. Porém já se confirma uma possível diferença entre os grupos. Essas informações não são classicamente comparadas na literatura atual (diferença entre o declínio das funções corticais entre os gêneros), mas abarca uma relevância para novos estudos. Todavia, o declínio cognitivo existe nos diversos transtornos do

movimento, já comprovado. E conforme a evolução e a gravidade dos sintomas, pior ele se torna.^{46,50-52}

Tabela 9: Comparação entre os tipos primários e secundários e os testes

Teste T entre amostras independentes

	W	p
TOTAL ANSIEDADE	31.00	0.962
TOTAL DEPRESSÃO	22.00	0.367
TOTAL NMSS	38.00	0.603
TOTAL MOCA	37.00	0.669
Cardiovascular	35.50	0.771
Sono total	35.00	0.812
Total humor/cognição	39.50	0.507
Percepção	30.50	0.921
Gastrointestinal	27.50	0.699
Atenção/memoria	27.00	0.668
Sexual	33.00	0.960
MISCELANEA	26.50	0.631
TOTAL VISUAL	40.00	0.468
Urinário	29.00	0.811
TOTAL NOME	NaN	
TOTAL ATENÇÃO	44.50	0.243
TOTAL EVOCAÇÃO TARDIA	35.00	0.809
TOTAL LINGUAGEM	28.00	0.734

Classicamente na literatura não há comparação entre os testes. Embora ocorra visualmente uma diferença pontual entre cada paciente nos testes de maneira individual, quando agrupados de maneira classificatória em primária e secundária, não há diferença estatística. Sugere que o impacto na qualidade de vida desses pacientes seja o mesmo, independente da forma como foi adquirida tal nosologia.

CONCLUSÃO

As informações sobre as diversas manifestações clínicas das distonias cresceram dramaticamente nos últimos anos. Isso levou à crescente necessidade de revisar suas definições clínicas, a difusão do conhecimento e conscientização sobre a doença. Este estudo buscou caracterizar a apresentação de uma amostra. Foi constatado que alguns tipos de distonia possuem apresentação em faixas etárias jovens. É necessário que futuros estudos, com um número maior, estabeleçam um perfil epidemiológico para pacientes brasileiros, para melhor caracterização e manejo desses indivíduos.

Os dados obtidos na segunda etapa do estudo não foram de relevância estatística, porém, sua descrição entre os achados já são de fundamental importância para o entendimento global da doença e para uma melhor abordagem dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) FAHN, S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol.* 1988; 50:1-8. Suppl_5.S1
- 2) PAVESE, N. Dystonia: Hopes for a better diagnosis and a treatment with long-lasting effect *Brain*, 2013.
- 3) STEEVES, T. D. et al. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, v. 27, n. 14, p. 1789–1796, 2012.
- 4) MARCEROLLO, A.; SUPERBO, N.; GIGANTE, A. F.; LIVREA, P.; DEFAZIO, G. Diagnostic delay in adult-onset dystonia: Data from an Italian movement disorder center. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2015; 22: 608–610.
- 5) CAMARGO, C. H. F. Dystonia cervical: Aspectos clínicos e terapêuticos de 85 pacientes. 2007. 116 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- 6) MORGANTE, F.; KLEIN, C. Dystonia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, v. 19, p. 1225–41, 2013.
- 7) JINNAH, H. A.; NEYCHEV, V.; HESS, E. J. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, v. 7, p. 506, 2017.
- 8) AVANZINO L, ABBRUZZESE G. How does the cerebellum contribute to the pathophysiology of dystonia. *Basal Ganglia* 2012; 2:231–235. doi: 10.1016/j.baga.2012.05.003
- 9) SADNICKA A, HOFFLAND BS, BHATIA KP, VAN DE WARRENBURG BP, EDWARDS MJ. The cerebellum in dystonia – help or hindrance? *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 65–70. doi: 10.1016/j.clinph.2011.04.027
- 10) FILIP P, LUNGU OV, BARES M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol* 2013; 124:1269–1274. doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.003
- 11) LEHERICY S, TIJSSEN MA, VIDAILHET M, KAJI R, MEUNIER S. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord* 2013; 28:944–957. doi: 10.1002/mds.25527
- 12) PRUDENTE CN, HESS EJ, JINNAH HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 2014; 260:23–35. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.062
- 13) SHAKKOTTAI VG. Physiologic changes associated with cerebellar dystonia. *Cerebellum* 2014.
- 14) SHAIKH AG, ZEE DS, CRAWFORD JD, JINNAH HA. Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain* 2017; 139:2590–2599. doi: 10.1093/brain/aww141
- 15) BOLOGNA M, BERARDELLI A. Cerebellum: an explanation for dystonia? *Cerebellum Ataxias* 2017; 4:6. doi: 10.1186/s40673-017-0064-8
- 16) MONTEIRO, Ana et al. Estudo Genético nas Distonias Primárias: Recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. *Acta Medica Portuguesa*, v. 30, n. 4, 2017.
- 17) TIDERTON E, GOODMAN EM, ROSEN AR, HAPNER ER, JOHNS MM 3RD, EVATT ML, ET AL. How long does it take to diagnose cervical dystonia? *J Neurol Sci.* 2013; 335:72–4. [PubMed: 24034410]
- 18) CREIGHTON FX, HAPNER ER, KLEIN AM, ROSEN A, JINNAH HA, JOHNS MM. Diagnostic delays in spasmodic dysphonia: A call for clinician education. *J Voice.* 2013 in press.

- 19) ALBANESE A, SORBO FD, COMELLA C ET AL. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):874-83
- 20) EICHENSEER SR, STEBBINS GT, COMELLA CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(4):405–8.
- 21) BEZERRA, TORBEN CAVALCANTE. Avaliação clínica de pacientes com distonia idiopática, Ribeirão Preto, 2016 67 p. Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Neurologia Orientador: Tumas, Vitor.
- 22) NOVARETTI, N. Avaliação da prevalência de sintomas não motores em pacientes com distonias focais e segmentares idiopáticas. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD). Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências, 2017.
- 23) OZELIUS LJ. Clinical spectrum of disease associated with ATP1A3 mutations. *Lancet Neurol* 2012;11(9):741Y743
- 24) KABAKCI K, HEDRICH K, LEUNG JC, ET AL. Mutations in DYT1: extension of the phenotypic and mutational spectrum. *Neurology* 2004;62(3):395Y400.
- 25) NEYCHEV VK, GROSS RE, LEHERICY S, ET AL. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011;42(2):185Y201.
- 26) VOLKMANN J, WOLTERS A, KUPSCH A, 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;11(12):1029Y1038.
- 27) NETO, J. P. B.; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Primeira edição, p. 612-624. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- 28) ALBANESE A, BHATIA K, BRESSMAN SB, ET AL. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28:863-73.
- 29) FUNG, V. S. C., JINNAH, H. A., BHATIA, K., & VIDAILHET, M. Assessment of the patient with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(7), 889–898, 2013. <http://doi.org/10.1002/mds.25549>.
- 30) GÜNDEL H, WOLF A, XIDARA V, BUSCH R. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):499-504.
- 31) EICHENSEER SR, STEBBINS GT, COMELLA CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Apr [cited 2015 Apr 14];20(4):405–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486141>
- 32) PAUS S, GROSS J, MOLL-MÜLLER M, HENTSCHEL F, SPOTTKE A, WABELS B, ET AL. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol* [Internet]. 2011 Oct 16;258(10):1835–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-011-6029-6>
- 33) KLINGELHOEFER L, MARTINO D, MARTINEZ-MARTIN P, SAUERBIER A, RIZOS A, JOST W, ET AL. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: Observations from 102 patients. *Basal Ganglia* [Internet]. 2014 Dec;4(3-4):117–20.
- 34) PEKMEZOVIC T, SVETEL M, IVANOVIC N, DRAGASEVIC N, PETROVIC I, TEPAVCEVIC DK, ET AL. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2009 Feb [cited 2015 Apr 14];111(2):161–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995953>.

- 35) SALLEM, F. A. S. Tradução para o Português e validação da escala de avaliação de torcicolo espasmódico de Toronto (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale). Tese (doutorado) -Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015.
- 36) FREITAS, S.; et al. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MOCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, v. 9, n. 3, p. 345–357, 2010.
- 37) MARCOLINO, J. Á. M.; et al. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 57, n. 1, p. 52–62, 2007.
- 38) ROMENETS, S.R.; et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan; 18(1):54-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.013. Epub 2011 Sep 14.
- 39) CAMARGOS, Sarah; CARDOSO, Francisco. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 74, n. 11, p. 921-936, Nov. 2016
- 40) MORGAN, Andrew; ECCLES, Fiona JR; GREASLEY, Pete. Experiences of living with dystonia. *Disability and rehabilitation*, p. 1-9, 2019.
- 41) WILLIAMS, L. et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *European journal of neurology*, v. 24, n. 1, p. 73-81, 2017.
- 42) ATEHORTÚA, Juan Marcos Solano et al. Prevalence of dystonia in Antioquia, Colombia. *Neuroepidemiology*, v. 46, n. 2, p. 137-143, 2016.
- 43) CONTE, Antonella et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism & related disorders*, v. 22, p. S111-S114, 2016.
- 44) BERARDELLI, Isabella et al. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry research*, v. 229, n. 1-2, p. 583-585, 2015.
- 45) CAMARGO, Carlos; CATTAL, Lígia; TEIVE, Hélio. Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment. *Toxins*, v. 7, n. 6, p. 2321-2335, 2015.
- 46) TORRES, Julie Ann Kristy L.; ROSALES, Raymond L. Nonmotor symptoms in dystonia. In: *International review of neurobiology*. Academic Press, 2017. p. 1335-1371.
- 47) NORRIS, Scott A. et al. Clinical and demographic characteristics related to onset site and spread of cervical dystonia. *Movement Disorders*, v. 31, n. 12, p. 1874-1882, 2016.
- 48) BEZERRA T C, et al. Epidemiological and clinical aspects of a sample of Brazilian patients with primary dystonia and the impact of the new classification on their clinical evaluation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(12):821-826.
- 49) DEFAZIO, G., Hallett, M., Jinnah, H. A., Conte, A., & Berardelli, A. Blepharospasm 40 years later. *Movement Disorders*, 2017;32(4), 498-509
- 50) HAGEN, Egon et al. Measuring cognitive impairment in young adults with polysubstance use disorder with MoCA or BRIEF-A—The significance of psychiatric symptoms. *Journal of substance abuse treatment*, v. 97, p. 21-27, 2019.
- 51) CECATO, Juliana Francisca et al. Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 17, n. 4, p. 707-719, 2014.
- 52) CONTE, Antonella et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: sensory and psychiatric disturbances. ***Parkinsonism & related disorders***, v. 22, p. S111-S114, 2016.

ANEXOS

ANEXO A: Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

“ESTUDO FENOTÍPICO – IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM DISTONIA CERVICOFACIAL ”

Instituição do pesquisador: Centro Universitário de Brasília

Pesquisador(a) responsável: Talyta Cortez Grippe

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O texto abaixo apresenta todas as informações necessárias sobre o que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo.

O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.

Antes de assinar, faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo

- O objetivo específico deste estudo é caracterizar fenotipicamente os pacientes e realizar o rastreio de anticorpos antineuronais no soro e no líquido (opcional).
- Você está sendo convidado a participar exatamente por ser um paciente com diagnóstico de distonia.

Procedimentos do estudo

- Sua participação consiste em responder aos questionários, permitir filmagem para estudo posterior da fenomenologia do movimento, participar de estudo neurofisiológico e fornecer amostra de material biológico para pesquisa.
- Os procedimento(s) serão divididos em quatro fases e você pode optar por não participar de alguma delas:
 - Fase 1 – Coleta de dados com resposta à questionários e filmagem do movimento involuntário;
 - Fase 2 – Estudo neurofisiológico, que consiste na captação de atividades musculares motoras após a aplicação de um estímulo elétrico de baixa voltagem
 - Fase 3 – Coleta de sangue a partir de punção venosa periférica
 - Fase 4 – Coleta de líquido, a partir de punção lombar com anestesia local.
- Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.
- A pesquisa será realizada no Instituto Hospital de Base.
- No líquido e soro serão avaliados os anticorpos antineuronais: anti-NMDA, anti-CASPR2,

anti-AMPA 1/2, anti-LGI1, anti-DPPX, anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma, anti-anfifisina, anti-neuronio medulados, anti-neuronios não medulados, anti-ANA, anti-IgLON5 e anti-Achr , além de dosagem de citocinas

Riscos e benefícios

- Este estudo possui riscos que estão explicitados de acordo com a fase
 - Fase 3 – Hematomas, lesões locais
 - Fase 4 - Cefaléia, infecção, dor local
- Medidas preventivas como realização dos procedimentos em ambiente hospitalar por profissionais capacitados e mediante uso de anestesia, com repouso pós-procedimento programado serão tomadas durante a realização da punção venosa e da punção lombar para minimizar qualquer risco ou incômodo.
- Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento, você não precisa realizá-lo.
- Com sua participação nesta pesquisa você além de contribuir para maior conhecimento sobre Distonia.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

- Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.
- Os dados e instrumentos utilizados (questionários, vídeo, laudo do estudo neurofisiológico, amostras do sangue e líquido) ficarão guardados sob a responsabilidade de Dra Talyta Cortez Grippe com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo. O estudo também foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Hospital de Base e comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Eu, _____ RG _____, após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

- () Fase 1
- () Fase 2
- () Fase 3
- () Fase 4

Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, ____ de _____ de _____.

Participante

Talyta Cortez Grippe, celular (61) 999947286/telefone institucional (61) 3966-1398

Endereço dos(as) responsável(eis) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: SEPN 707/907

Bloco: /Nº: /Complemento: Bloco 6

Bairro: /CEP/Cidade: Asa Norte/707900-75/ Brasília

Telefones p/contato: 3966 - 1398

Endereço do(a) participante (a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto)

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

ANEXO B: Teste de Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos			
		<p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Contorno Números Ponteiros</p>	<p style="text-align: right;">_ / 5</p>				
NOMEAÇÃO							
			<p style="text-align: right;">_ / 3</p>				
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras. O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
	1ª tentativa						
	2ª tentativa						

ANEXO C: Escala da avaliação dos sintomas não motores da doença de Parkinson

ESCALA DA AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON (NMS SCALE)

Os sintomas avaliados se referem ao último mês. Cada sintoma se pontua da seguinte forma:

Gravidade:

0=nenhum;

1=Leve (sintomas presentes, mas que causam leve mal-estar ou pouca alteração ao paciente);

2=Moderado (algum mal-estar ou alteração);

3 = Grave (causa importante de mal-estar ou alteração ao paciente).

1=Raramente (< 1 / Semana);

2=Ocasional (1 / Semana);

3=Freqüente (várias vezes por semana);

Muito Freqüente (diariamente ou todo o tempo).

A pontuação de cada domínio se obtém somando o resultado do produto gravidade x freqüência dos itens que os compõem. Não são incluídas respostas sim/não no cálculo final da pontuação gravidade x freqüência (o texto entre parênteses nas perguntas da escala servem como ajuda).

	<u>Gravidade</u>	<u>Freqüência</u>	<u>Freqüência x gravidade</u>
Domínio 1: Sistema cardiovascular, inclui quedas			
1. O paciente tem sensação de cabeça leve, tontura ou fraqueza ao ficar de pé a partir da posição sentada ou deitada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. O paciente cai por desmaio ou perda de consciência?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PONTUAÇÃO:			<input type="checkbox"/>
Domínio 2: Sono / Fadiga			
3. O paciente cochila ou pega no sono involuntariamente durante as atividades diárias? (por exemplo durante uma conversa, as refeições, assistindo televisão ou lendo).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. A fadiga (cansaço) ou falta de energia (diferente de lentidão) limita as atividades diárias do paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. O paciente tem dificuldades de iniciar o sono ou permanecer dormindo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. O paciente apresenta necessidade de movimentar as pernas ou inquietação nas pernas que é aliviada quando ele/ela as movimenta enquanto está sentado (a) ou deitado (a) sem atividade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PONTUAÇÃO:			<input type="checkbox"/>
Domínio 3 : Humor / Cognição			
7. O paciente tem perdido o interesse no que está em sua volta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. O paciente tem perdido o interesse em fazer as coisas ou lhe falta motivação para iniciar novas atividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. O paciente sente-se nervoso, preocupado ou assustado sem razão aparente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. O paciente aparenta estar triste ou deprimido ou ele (a) relatou estes sentimentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. O paciente tem um humor indiferente sem os altos e baixos normais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. O paciente tem dificuldade em ter prazer nas suas atividades habituais ou relata que não são prazerosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PONTUAÇÃO:			<input type="checkbox"/>

Domínio 4 :Problemas da percepção / alucinações

13. O paciente informa que vê coisas que não estão presentes?
14. O paciente acredita em coisas que não são verdadeiras? (por exemplo, ser ameaçado, roubado ou traído)?
15. O paciente apresenta visão dupla? (2 objetos separados realmente e não visão turva).

PONTUAÇÃO: **Domínio 5 : Atenção / Memória**

16. O paciente tem problemas em manter a concentração durante suas atividades? (por exemplo, ler ou manter uma conversa)
17. O paciente esquece coisas que ele (a) ouviu há pouco ou eventos que ocorreram nos últimos dias?
18. O paciente esquece de fazer coisas? (por exemplo, tomar os remédios ou desligar os aparelhos domésticos)

PONTUAÇÃO: **Domínio 6 : Trato gastrointestinal**

19. O paciente baba durante o dia?
20. O paciente tem dificuldades para engolir?
21. O paciente tem constipação intestinal? (evacuar menos que três vezes por semana)

PONTUAÇÃO: **Domínio 7 : Sistema urinário**

22. O paciente tem dificuldade em segurar a urina? (Urgência)
23. O paciente precisa esvaziar a bexiga em até duas horas desde a última micção? (Frequência)
24. O paciente necessita levantar habitualmente à noite para urinar? (Noctúria)

PONTUAÇÃO: **Domínio 8 : Função Sexual**

25. O paciente tem alteração do interesse pelo sexo? (muito aumentado ou diminuído, por favor, sublinhe)
26. O paciente tem problemas para manter as relações sexuais?

PONTUAÇÃO: **Domínio 9 : Miscelânea**

27. O paciente sofre de dor não explicada por outras doenças conhecidas? (está relacionada ao uso de fármacos e aliviada pelas medicações antiparkinsonianas)?
28. O paciente relata mudança no sentido do paladar ou olfação?
29. O paciente relata mudança recente no seu peso? (sem relação com dieta)
30. O paciente apresenta muita sudorese? (não relacionada ao tempo quente)

PONTUAÇÃO: **PONTUAÇÃO FINAL:**

ANEXO D: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

ANEXO D – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|--|---|
| <p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> | <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p> |
| <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:</p> <p>0 () Sim, do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Não tanto quanto antes</p> <p>2 () Só um pouco</p> <p>3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> | <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</p> <p>3 () Completamente</p> <p>2 () Não estou mais me cuidando como deveria</p> <p>1 () Talvez não tanto quanto antes</p> <p>0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> |
| <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p> | <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p> |
| <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Atualmente um pouco menos</p> <p>2 () Atualmente bem menos</p> <p>3 () Não consigo mais</p> | <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:</p> <p>0 () Do mesmo jeito que antes</p> <p>1 () Um pouco menos do que antes</p> <p>2 () Bem menos do que antes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |
| <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p> | <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Não sinto isso</p> |
| <p>D 6) Eu me sinto alegre:</p> <p>3 () Nunca</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>0 () A maior parte do tempo</p> | <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</p> <p>0 () Quase sempre</p> <p>1 () Várias vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Quase nunca</p> |
| <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p> <p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p> | |
| <p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:</p> <p>3 () Quase sempre</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p> | |