UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PEDRO MELO BARBOSA

Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas
apresentações de toxina botulínica tipo A no
tratamento da distonia cervical idiopática

Ribeirão Preto
2014

PEDRO MELO BARBOSA

Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas
apresentações de toxina botulínica tipo A no
tratamento da distonia cervical idiopática

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Neurologia**

**Área de Concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas**

**Ribeirão Preto
2014**

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO E REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha Catalográfica

Barbosa, Pedro Melo

Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento da distonia cervical idiopática. Ribeirão Preto, 2014

79 p.: il.; 30cm

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

1. Toxina botulínica 2. Distonia cervical
3. Prosigne 4. Dysport

FOLHA DE APROVAÇÃO

Pedro Melo Barbosa

Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento da distonia cervical idiopática.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Neurologia
Área de Concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Data da aprovação: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

**Dedico este trabalho aos pacientes que pude
assistir no decorrer da pesquisa e aos colegas
de Hospital das Clínicas**

Agradecimentos

- À Candice pelo amor sempre presente e por ter passado por tantos dias migranosos ao meu lado
- Aos meus pais por terem me dado independência e por sempre acreditarem em mim
- À Andréa, Mateus e Raquel que me ensinaram que a vida é muito melhor em família
- Ao Prof. Dr. Vitor Tumas pela ajuda na elaboração dessa tese e pela importância na minha formação como neurologista
- Ao Guilherme, Daniel e Carolina pela ajuda na elaboração da tese e na minha formação como neurologista
- À Miriam, Aparecida, Elisete, Eliana, Eliane, Carla e Vanessa pela ajuda indispensável

**“Minha objeção a crenças sobrenaturais é
justamente porque não fazem de forma alguma
justiça à sublime grandiosidade do mundo real”**

Richard Dawkins, 2004

RESUMO

Barbosa, PM. **Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento da distonia cervical idiopática.** 2014. 79 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: A Distonia Cervical (DC) é o tipo mais comum de distonia focal primária e atualmente o tratamento padrão ouro consiste na aplicação periódica de toxina botulínica nos músculos afetados. Considerando que cada formulação de toxina botulínica é farmacologicamente distinta, nesta pesquisa foi realizada a comparação de dois tipos de toxina botulínica tipo A (TBA) disponíveis no Brasil: Dysport® (Abobotulinumtoxin A) e Prosigne® (Lanzhou botulinum toxin type A). **Metodologia:** Foi conduzido um estudo prospectivo, randomizado e duplo cego com dois braços em uso de substância ativa, Dysport® e Prosigne®. Foram recrutados 34 pacientes do ambulatório de toxina botulínica (ATXB) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP) de maio de 2010 a junho de 2011, foram incluídos apenas pacientes com diagnóstico de distonia cervical idiopática. Cada indivíduo foi acompanhado por um período de 13 meses, sendo que nesse período foram submetidos a 5 aplicações de TBA com intervalo de 3 meses entre cada procedimento. Como instrumento para aferir a melhora dos movimentos involuntários, aplicamos a *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), escala completa com subescalas de gravidade, incapacidade e dor, antes da primeira aplicação e um mês após, e antes da última aplicação e um mês após. Após cada aplicação os pacientes foram submetidos à entrevista estruturada para aplicação da escala de melhora global *Clinician Interview-Based Impression of Change* (CIBIC) e colher dados sobre tempo de duração do efeito benéfico da toxina e efeitos colaterais apresentados. Para análise estatística foram utilizados o teste t para amostras pareadas, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, o teste não paramétrico de Friedman e o teste do qui quadrado. **Resultados:** Foram recrutados 14 indivíduos para o grupo Dysport® e 20 indivíduos para o grupo Prosigne®, a média de idade foi de 57,21 anos no primeiro grupo e 51,95 no segundo ($p = 0,239$). Após a primeira aplicação houve uma redução média nos valores da TWSTRS de 12,78 pontos no grupo sendo tratado com Dysport® e 9,98 pontos no grupo sendo tratado com Prosigne® ($p = 0,38$). Após a última aplicação a redução desses valores foi de 11,87 pontos no primeiro grupo e 11,35 no segundo ($p = 0,86$). Em relação à escala CIBIC a grande maioria dos pacientes referiu algum grau de melhora após as aplicações, sem diferença estatística entre os dois braços do estudo. Também não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao tempo de duração da melhora após aplicações. Disfagia foi o efeito colateral mais comum, ocorrendo em 27,27 % das aplicações, seguido por dor local e fraqueza muscular. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de efeitos colaterais. **Conclusão:** Nossos dados mostram que as toxinas botulínicas Dysport® e Prosigne® tem perfil de eficácia similar para o tratamento da distonia cervical idiopática. Além disso, ambas as toxinas são equivalentes em relação à segurança e tolerabilidade.

Palavras-chave: Toxina botulínica. Distonia cervical. Dysport®. Prosigne®

ABSTRACT

Barbosa, PM. **Comparison of efficacy and side effects of two types of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia**, 2014. 79 p. - [Dissertation] Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo.

Introduction: Cervical dystonia (CD) is the most frequent type of primary focal dystonia and treatment with botulinum toxin is currently the gold standard. Considering that each botulinum toxin brand is pharmacologically distinct, in this paper we compared two botulinum toxins available in Brazil: Abobotulinumtoxin A (Dysport®) and Lanzhou botulinum toxin type A (Prosigne®). **Methodology:** We conducted a prospective, randomized, double blind trial with one group being treated with Dysport® and the other Prosigne®. We recruited 34 patients from Ribeirao Preto Medical School's (HCFMRP) botulinum toxin clinic (ATXB) from may 2010 to june 2011, only patients with idiopathic CD were included in the trial. Each individual was followed during a 13 month period, during which 5 TBA injection sessions were conducted with 3 month intervals between them. To assess objective improvement we used the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), full scale and severity, disability and pain subscales, before and after the first and fifth treatment sessions. After each treatment session we assessed improvement with the Clinician Interview Based Impression of Change (CIBIC) scale and asked about side effects and duration of improvement. For statistical analysis we used the following tests: t test for paired samples, Mann-Whitney's non parametrical test, Friedman's non parametrical test and qui square test. **Results:** Fourteen patients were randomized to receive Dysport® and twenty to receive Prosigne®. Mean age in Dysport® group was 57.21 years and in Prosigne® group was 51.95 ($p = 0.23$). After first injection, mean TWSTRS values reduced 12.78 points in Dysport® group and 9.98 in Prosigne® group ($p = 0.38$). After last injection the reduction in TWSTRS values was 11.87 points for Dysport® and 11.35 points for Prosigne® ($p = 0.86$). CIBIC scores showed that the majority of patients reported some level of improvement after injections without statistical differences between groups. Dysphagia was the commonest adverse effect, occurring after 27.27 % of all injections, followed by local pain and muscle weakness. Once again there were no statistical difference between groups regarding adverse effects. **Conclusion:** Our data showed similar efficacy and safety profiles when comparing both toxins, Dysport® and Prosigne®.

Keywords: Botulinum toxin. Cervical dystonia. Dysport®. Prosigne®.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação nos valores da escala TWSTRS na primeira e última aplicação ...	51
Figura 2. Resultados da escala CIBIC	52
Figura 3. Comparativo entre o tempo de duração do efeito após cada aplicação	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparativo de dados demográficos entre os grupos de tratamento	46
Tabela 2. Comparativo entre os valores médios iniciais da TWSTRS.....	48
Tabela 3. Comparativo da redução nos valores da TWSTRS após a primeira aplicação ..	49
Tabela 4. Comparativo entre os valores médios da TWSTRS antes da última aplicação..	49
Tabela 5. Comparativo da redução nos valores da TWSTRS após a última aplicação.....	50
Tabela 6. Comparativo entre a ocorrência de efeitos colaterais por aplicação	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC - Distonia cervical

TBA - toxina botulínica tipo A

ATXB - Ambulatório de toxina botulínica

HCFMRP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

CIBIC - Clinician Interview-Based Impression of Change

GPI - globo pálido interno

FDA - Food and Drug Administration

SUS - Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 – Introdução	14
2 – Revisão da literatura.....	17
3 – Objetivos	36
4 – Metodologia	38
5 – Resultados	45
6 – Discussão	55
7 – Conclusões	61
Referências bibliográficas.....	63
Apêndices.....	70
A - Termo de consentimento	71
B - Protocolo de avaliação inicial	74
C - Protocolo de reavaliação	76
D - Protocolo de reaplicação.....	78

Introdução

1 - INTRODUÇÃO

A distonia cervical é uma condição relativamente comum que afeta em sua maioria adultos provenientes de todas as regiões geográficas do mundo. Os movimentos involuntários originados podem ser fonte de desconforto físico, social e até de incapacidade física.

Não existe uma cura para a doença mas ela pode ser controlada. Atualmente o tratamento padrão ouro consiste em aplicações regulares de toxina botulínica nos músculos afetados, o que traz alívio temporário, porém significativo, dos sintomas. Os efeitos benéficos da toxina botulínica tendem a desaparecer depois de um tempo médio de 3 meses tornando necessárias aplicações seriadas para o bom controle dos sintomas. Na grande maioria dos casos as aplicações precisam ser repetidas durante toda a vida do paciente.

Cada formulação de toxina botulínica é farmacologicamente distinta e sempre que uma nova formulação alcança o mercado a forma de testar sua eficácia e segurança é através da comparação com placebo ou com formulações que já estão sendo comercializadas há mais tempo.

No nosso país 5 formulações foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Botox® (OnabotulinumtoxinA), Dysport® (Abobotulinumtoxin A), Xeomin® (Incobotulinumtoxin A), Prosigne® (Lanzhou botulinum toxin type A) e Botulift® (Botulinum toxin type A).

Apesar de não estar disponível para comercialização nos EUA e Europa ocidental, o Prosigne® é comercializado para uma população de mais de 3,5 bilhões de pessoas em 33 países, incluindo o Brasil. Até a presente data existem poucos estudos mostrando que o uso do Prosigne é seguro e eficaz no tratamento da distonia cervical e nenhum estudo analisou os efeitos do Prosigne® em longo prazo. Além disso, até a presente data, não existe nenhum

estudo na literatura médica que compare lado a lado a eficácia e segurança do o Prosigne® em relação ao Dysport®.

Revisão da literatura

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos Históricos

Datam do século XIX os primeiros relatos de casos de distonia na literatura médica, em 1836 o autor alemão J. H. Kopp fornece um dos primeiros relatos de um caso de distonia tarefa específica, ou câimbra do escrivão (Kopp, 1836¹ apud Goetz et al., 2001).

O primeiro autor a relatar casos de distonia cervical foi o escocês Sir. Charles Bell. Em seu livro intitulado *The Nervous System of The Human Body* de 1830 ele descreve 8 casos clínicos com clínica compatível com distonia cervical, incluindo postura anormal da cabeça, instalação insidiosa e tremor cefálico. Na ocasião Bell usou a denominação de *Spasmodic Affection of the Muscles of Respiration* (Bell 1830² apud Gonzalez-Alegre, 2010).

[...] ‘The sterno-cleido mastoideus, and the trapezius of the left side, are subject to almost continual actions, which twist her down to that side; the ear is brought near to the shoulder, the head turned round, and the chin pitched up, whilst the shoulder is elevated, and the body bent.’ (Case No. LXXVI) [...]

[...] ‘and a strong cord of the trapezius, and of this anterior portion of the mastoideus, may be felt as they act in rapid succession, rolling the head in a singular manner, at the same time that it is pulled down’ (Case No. LXXIX) [...]

¹ Kopp JH. Denkwürdigkeiten in der ärztlichen Praxis. Frankfurt: Hermann; 1836

² Bell C. The nervous system of the human body. London: Longman; 1830

Charles Bell também foi pioneiro na descrição do truque sensitivo (descrição abaixo), característica muito frequente em casos de distonia cervical. Apesar de que no século XX alguns autores ainda acreditassem que a distonia fosse uma condição psiquiátrica, Bell na mesma época acreditava que a origem do problema estaria nos nervos cranianos, e não no sistema nervoso central. (Bell 1830² apud Gonzalez-Alegre, 2010).

[...] “He supports his head with his hand, and seeks relief as soon as possible by propping his head against the wall, or by letting it fall over the back of the chair, supporting the occiput with the hand.[. . .] When he is lying down, and when his head is propped with pillows, it remains almost quite still.” (Case No. LXXX) [...]

Os primeiros relatos de casos de distonia generalizada datam da última década do século XIX quando o termo distonia ainda não era usado. O primeiro autor a sugerir que o problema estava nos núcleos da base foi W. A. Hammond em 1890 (Goetz et al., 2001).

Em 1908 Schwalbe publica sua dissertação sobre uma família afetada com uma condição que atualmente é descrita como distonia generalizada primária (Fahn et al, 2011).

O termo distonia foi usado pela primeira vez por Oppenheim em 1911 e foi cunhado para refletir a conclusão que o autor havia chegado de que a doença estava associada a uma anormalidade generalizada do tônus com coexistência de hipo e hipertonia (Goetz et al., 2001). No entanto Oppenheim não abordou a característica genética da doença, que foi evidenciada por outros dois autores, Flatau e Sterling, ainda no ano de 1911 (Fahn et al, 2011).

Novos avanços surgiram em 1944 quando Herz separou o conceito de distonia como doença distinta de distonia como manifestação de outras patologias em sua análise de 15

casos. Na década de 1970 Zeman e colaboradores conduziram o primeiro estudo epidemiológico sobre distonia, os autores enfatizaram o caráter de herança autossômico dominante e caracterizaram as distonias focais como formas frustas de distonia. Os estudos de Marsden , também na década de 1970, consolidaram o conceito de distonia como entidade nosológica ao correlacionar lesões em núcleos da base com casos de hemi-distonia (Fahn et al, 2011).

Nas décadas de 80 e 90 estudos genéticos de distonia generalizada possibilitaram a descrição da DYT 1, também conhecida com Distonia de Oppenheim, como doença autossômica dominante causada por uma deleção no cromossomo 9q32-34 (Goetz et al., 2001).

2.2 Definição de distonia

De acordo com a literatura clássica distonia é descrita como uma síndrome que causa movimentos involuntários de duração relativamente longa quando comparados à coreia ou mioclonias, tais movimentos são causados por contração simultânea de musculatura agonista e antagonista do segmento corporal afetado gerando um movimento de torção. Os movimentos tendem a apresentar um padrão de repetição pois os músculos afetados tendem a ser os mesmos (Fahn et al, 2011).

Tendo em vista que distonia pode ser a própria doença ou manifestação de outras patologias, a classificação pode se basear em características diferentes, levando-se em conta idade de início, topografia e etiologia. De acordo com a idade de início pode ser considerada de início precoce se os sintomas se iniciaram antes dos 26 anos de idade e início tardio se após os 26 anos de idade. Em relação à área do corpo acometida pelos movimentos

involuntários pode ser focal, quando acomete apenas um segmento corporal; segmentar, quando afeta regiões contíguas; multifocal, quando afeta regiões não contíguas; hemidistonia, quando afeta membros ipsilateralmente; e generalizada, quando afeta perna e tronco e mais alguma outra parte do corpo. Em relação à causa, pode ser primária, quando não existe nenhuma causa exógena ou doença degenerativa associada: distonia-plus (exemplo: Distonia dopa-responsiva), distonia hereditária degenerativa (exemplo: Doença de Wilson) e secundária: por exemplo por exposição à drogas ou insulto peri-natal (Defazio et al, 2004).

Em 2013 um painel de especialistas da *Movement Disorders Society* (Sociedade de Distúrbios do Movimento) propôs uma revisão da definição e classificação de distonia. A nova definição vai além da noção de que a distonia causa movimento de torção e enfatiza que os movimentos distônicos também podem ser tremulantes. Outra mudança sugerida é que nem sempre ocorre contração de musculatura agonista e antagonista de forma simultânea, uma característica mais consistente é o “overflow”, a ativação de outros músculos além dos necessários à execução do movimento desejado, sendo esse um dos motivos pelo qual o movimento involuntário é comumente originado ou agravado por um movimento voluntário (Albanese et al, 2013a).

O mesmo painel sugere que os casos de distonia sejam classificados em dois eixos: características clínicas e etiologia. O eixo das características clínicas inclui idade de início (dividida em 5 grupos: até 2 anos, 3 a 12 anos, 13 a 20 anos, 21 a 40 anos e maiores de 40 anos), distribuição corporal (focal, segmentar, multifocal, generalizada e hemidistonia), padrão temporal (persistente, ação específica, flutuações diurnas e paroxística) e características associadas (como por exemplo outros distúrbios do movimento ou outras manifestações neurológicas). O segundo eixo, etiologia, divide os casos de distonia em hereditárias, adquiridas ou idiopáticas (Albanese et al, 2013a).

2.3 Distonia cervical

Distonia cervical (DC), também conhecida como torcicolo espasmódico, é definida como uma torção e desvio do pescoço causado por contrações musculares anormais involuntárias (Fahn et al, 1987). A distonia cervical é a forma mais comum de distonia focal primária (Langlois et al, 2003, Jankovic et al, 2007) e a forma mais comum de distonia focal de início na vida adulta (Nutt et al, 1988).

2.3.1 Epidemiologia da distonia cervical

Em 1988, na cidade de Rochester nos Estados Unidos da América foi conduzido um grande estudo epidemiológico revelando uma prevalência de 9 casos de distonia cervical para cada 100000 habitantes (Nutt et al, 1988). Dados de outros autores revelam uma incidência da doença de 0,8 casos por 100000 habitantes por ano (Marras et al, 2007) com o sexo feminino mais afetado que o masculino na proporção de 1,5 a 1,9 mulheres para cada homem (Chan et al, 1991, Rondot et al, 1991).

Uma análise sistemática da literatura conduzida em 2013 analisou dados de 16 estudos, achando uma prevalência que varia entre 20 a 4100 casos por milhão de habitantes, sendo que se considerados apenas dados de estudos com metodologia mais robusta a prevalência situa-se entre 28 a 183 casos por milhão. Nessa mesma análise a incidência da doença entre os diversos estudos situou-se entre 8 a 12 casos por milhão de pessoas por ano (Defazio et al, 2013).

A DC é uma doença que acomete mais a faixa etária adulta, sendo que a idade de início dos sintomas situa-se entre a quarta e a sexta década de vida em 70 a 90% dos casos e

não há diferença da idade de início entre os sexos (Chan et al, 1991, Rondot et al, 1991, Duane, 1988). O único dado que sugere uma diferença na incidência de DC entre grupos étnicos diferentes é proveniente de uma pesquisa de 2007 que avaliou a incidência de distonia cervical em uma população de origem multi-étnica no estado da Califórnia, Estados Unidos da América, que detectou uma incidência mais elevada em caucasianos (Marras et al, 2007).

Dados de pesquisadores brasileiros avaliando DC isolada ou associada a outros tipos de distonia mostram um acometimento de 1,5 mulheres para cada homem e pico de incidência da doença na quarta década de vida (Camargo et al, 2008).

2.3.2 Características Clínicas

O primeiro sintoma de DC, na maioria das vezes, é um movimento involuntário do pescoço com instalação insidiosa. Por causa do movimento anormal a cabeça e o pescoço podem assumir uma série de posturas anormais, sendo as mais comuns: o torcicolo rotacional ou torticollis, quando ocorre rotação do queixo em direção ao ombro no eixo longitudinal; laterocollis, rotação da cabeça no plano coronal causando deslocamento da orelha em direção ao ombro; e anterocollis ou retrocollis, desvios da cabeça no eixo sagital, o primeiro aproximando o queixo do peito e o segundo elevando o queixo e aproximando o osso occipital do dorso (Dauer et al, 1998). Menos comumente pode ocorrer desvio lateral ou sagital do pescoço em relação à linha média, o que é chamado de *shift* (Consky et al, 1994).

Em um estudo conduzido na Alemanha o tipo de desvio mais comumente encontrado foi o torticollis (40%), seguido por uma combinação de torticollis e laterocollis (29%) e laterocollis puro (10%). Antero ou retrocollis puro foram as formas mais raras com frequência total de 8%, o restante eram formas classificadas como complexas, e correspondiam a 13%

dos casos (Kessler et al, 1999). Dados de outros pesquisadores mostram que o padrão de desvio mais comum é uma combinação de um ou mais padrões, ocorrendo em 66 a 80% dos casos (Chan et al, 1991). Esse número é similar à uma pesquisa brasileira onde 61,2% dos pacientes apresentavam mais de um padrão de desvio, nessa mesma pesquisa pessoas com mais de um padrão apresentavam maior gravidade dos sintomas (Camargo et al, 2008). Não existe diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de desvios para esquerda ou direita (Chan et al, 1991, Rondot et al, 1991).

A postura anormal está presente durante mais de 75% do tempo na maioria das pessoas afetadas. Na ocasião do diagnóstico cerca de 20% dos pacientes apresentam distonia em outra área do corpo, sendo mais comum na mandíbula, pálpebras, mão e/ou braço e tronco. Tremor postural ou cinético pode ser encontrado em 25% dos pacientes (Chan et al, 1991). O movimento anormal pode piorar após atividade física, fadiga ou estresse (Consky et al, 1994).

O tremor associado à DC normalmente aumenta em amplitude quando há a tentativa de movimento em sentido oposto às contrações distônicas, exibe maior variabilidade de amplitude e duração em relação ao tremor essencial e outros tremores de ação, raramente são percebidos em repouso e tendem a ser mais assimétricos que o tremor essencial (LeDoux, 2012).

Diferentemente de outros tipos de distonia focal, existe uma alta incidência de dor associada a DC e tal sintoma contribui significativamente para a incapacidade causada pela doença (Comella et al, 1996). A incidência varia de acordo com alguns autores: dor moderada pode estar presente em 72,9% dos casos (Camargo et al, 2008) e dor moderada ou severa em 41% (Poewe et al, 1998).

A presença de truque sensitivo é uma característica marcante da DC, e normalmente consiste em um toque leve ou uma postura específica que efetivamente reduz a atividade

muscular distônica (Filipovic et al, 1994). Pode estar presente em até 84,4% dos pacientes com DC (Martino et al, 2010). Dados de autores brasileiros mostram que o truque sensitivo ocorre em 14,6% dos casos, porém tende a ser sub-relatado pelos pacientes (Camargo et al, 2008).

Existe uma tendência de progressão dos sintomas durante os primeiros três a cinco anos de doença com posterior estabilização, é comum após esse período o acometimento de áreas extra-cervicais mas sem generalização (Fahn et al, 1987). Em 33% dos casos, com o passar do tempo, a distonia passa a ser segmentar ou multi-segmentar (Haussermann et al, 2004).

Até 10% dos parentes de primeiro e segundo grau de pacientes afetados podem apresentar distonia cervical (Duane et al, 1988). Os pacientes com DC podem ter história familiar positiva para outros distúrbios do movimento, incluindo distonia focal e tremor, em até 19% dos casos (Kessler et al, 1999).

Remissão espontânea é um fenômeno observado em até 10% dos pacientes com DC idiopática (Jahanshahi et al, 1990), no entanto, a maioria dos pacientes precisa ser submetida ao tratamento por toda a vida. As remissões são mais comuns nos primeiros 18 meses de doença e dificilmente ocorrem após um período maior que três anos de instalação dos sintomas (Kessler et al, 1999).

2.3.3 Fisiopatologia

A causa da DC ainda não é conhecida e a doença não traz anormalidades estruturais ou patológicas consistentes. Existem algumas teorias que tentam explicar quais alterações no sistema nervoso central poderiam desencadear distonia, tanto generalizada quanto focal.

Baseado em observações que relatam a presença de pessoas com DC em famílias com casos de DYT1 e em observações que mostram que a prevalência de distonias focais é maior em familiares de pessoas com distonia cervical, deduz-se que alterações genéticas podem estar por trás de alguns dos casos da doença (Duane et al, 1988, Dauer et al, 1998). Existem alguns relatos na literatura de casos de distonia cervical iniciados após trauma com necessidade de imobilização temporária do pescoço, porém o mecanismo pelo qual trauma pode causar distonia ainda não está claro (Dauer et al, 1998).

Alguns estudos mostram que indivíduos com DC podem apresentar anormalidades em alguns reflexos fisiológicos, por exemplo o reflexo de piscamento, reflexo masseteriano inibitório, reflexo exteroceptivo do músculo esternocleidomastóideo e reflexos posturais e vestibulares sugerindo hiperexcitabilidade de interneurônios do tronco cerebral. Além disso, podem haver alterações sensitivas e motoras que se estendem até áreas não afetadas pelos movimentos distônicos (Colosimo et al, 2010).

Dados de estudos fisiológicos em pacientes com distonia apontam para uma hiperatividade das vias direta e indireta dos núcleos da base enquanto estudos utilizando Tomografia por emissão de pósitrons para avaliação do receptor de dopamina mostram um aumento da atividade na via direta e uma redução de atividade na via indireta (Fahn et al, 2011).

Dados oriundos de estudos com Ressonância magnética funcional indicam um aumento da atividade dos núcleos caudado e putâmen e do tálamo em pacientes com DC (Oberman et al, 2008). Além de hiperatividade nos núcleos da base, pesquisas utilizando tomografia por emissão de pósitrons mostram que também pode haver aumento de atividade cortical, mais precisamente na área motora suplementar. Juntas as alterações descritas sugerem uma desorganização dos circuitos gânglio-tálamo-corticais (Colosimo et al, 2010).

2.3.4 Tratamento

Como não existe uma cura, o tratamento da DC é sintomático e pode ser realizado com medicamentos administrados por via oral, através de procedimentos cirúrgicos ou com aplicações seriadas de toxina botulínica, este último o atual tratamento de escolha.

Fisioterapia pode ser utilizada como tratamento adjuvante mas tal intervenção ainda precisa ser testada em estudos clínicos de alta qualidade, pois os dados disponíveis na literatura que relatam sua eficácia são provenientes de estudos com algumas falhas metodológicas (Pauw et al, 2014).

Em relação ao tratamento medicamentoso, diversas classes de medicamentos já foram testadas no tratamento da DC e existe alguma evidência de que anticolinérgicos, benzodiazepínicos, baclofeno, carbamazepina, tetrabenazina e difenidramina podem ser eficazes em uma proporção de pacientes. Os anticolinérgicos são os medicamentos mais amplamente utilizados e tendem a ser mais úteis em casos de distonia generalizada quando podem ajudar em algum grau até 40% dos pacientes tratados (Greene et al, 1994, Dauer et al, 1998).

A toxina botulínica revolucionou o tratamento das distonias focais e hoje é o tratamento de escolha da DC, tendo sido testada em vários estudos duplo cegos e placebo controlados que provaram que tal tratamento é eficaz e traz menos efeitos colaterais do que o tratamento medicamentoso. O uso de toxina botulínica traz mais alívio dos sintomas com significativamente menos efeitos colaterais quando comparada ao uso de anticolinérgicos, o tratamento de escolha antes do surgimento da toxina (Brans et al, 1996).

O tratamento cirúrgico, que havia perdido o interesse da comunidade médica após o surgimento da toxina botulínica, tem recuperado a atenção dos pesquisadores na última

década, provavelmente devido ao avanço do conhecimento da fisiologia dos núcleos da base e o avanço das técnicas cirúrgicas, principalmente após o surgimento da estimulação cerebral profunda.

Os procedimentos cirúrgicos disponíveis para o tratamento das distonias podem ser divididos em centrais: como a talamotomia e a estimulação cerebral profunda; ou periféricos: que consistem na secção seletiva de raízes nervosas. A talamotomia é mais indicada para tratamento dos casos de hemi-distonia e distonia primária, não sendo indicada para pacientes com DC (Fahn et al, 2011).

Para o tratamento de distonia incapacitante a estimulação cerebral profunda tem sido o procedimento cirúrgico de escolha em detrimento da palidotomia. Os pacientes com distonia generalizada primária normalmente respondem bem à estimulação cerebral profunda do globo pálido interno (GPi) (Ostrem e Starr, 2008).

O procedimento cirúrgico mais comumente utilizado no tratamento da DC era a desnervação seletiva dos músculos distônicos através da secção extradural seletiva de ramos posteriores (ramisectomia posterior), combinada ou não à miotomia. Existem outros procedimentos cirúrgicos menos utilizados e com dados ainda inconclusivos em relação à sua eficácia, que são: secção intradural de raízes cervicais anteriores (rizotomia cervical anterior); e o procedimento de descompressão microvascular, que consiste em dissecação da artéria vertebral ou da artéria cerebelar inferior anterior separando-as do nervo acessório, raízes cervicais superiores ou do tronco cerebral (Fahn et al, 2011, Dauer et al, 1998).

A estimulação cerebral profunda tem conquistado espaço após vários relatos na literatura de pacientes com DC que apresentaram melhora significativa com esse tratamento, na maioria desses casos a melhora foi alcançada utilizando-se estimulação bilateral e o alvo escolhido foi o GPi (Ostrem e Star, 2008). Nos últimos anos tem se optado cada vez mais por

estimulação cerebral profunda em detrimento do procedimento de desnervação, e já existem dados na literatura que mostram que a estimulação traz benefícios maiores aos pacientes quando comparada à desnervação seletiva (Contarino et al, 2014).

Apesar dos avanços do tratamento cirúrgico da DC nada mudou nos últimos anos em relação à sua recomendação. Devido principalmente a boa eficácia e segurança do tratamento com toxina botulínica, o tratamento cirúrgico só está indicado para pacientes com distonia prolongada que não respondem ao tratamento com medicamentos ou toxina botulínica, e que apresentam dor ou incapacidade importantes (Dauer et al, 1998).

2.4 Toxina botulínica

O uso de toxina botulínica para o tratamento de distúrbios do movimento foi previsto pela primeira vez ainda em 1822 por Kerner que, durante seus estudos sobre o botulismo, anteviu as possíveis aplicações médicas da toxina botulínica no tratamento da Dança de São Vito ou Coréia de Sydenham (Goetz et al, 2001).

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pelo organismo *Clostridium botulinum*. Já foram descritos 7 sorotipos do microorganismo e cada um produz uma toxina distinta do ponto de vista antigênico. Cada sorotipo de toxina botulínica recebe uma denominação de A a G (Dauer et al, 1998).

As toxinas botulínicas interferem com a fusão vesicular na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular impedindo a liberação normal do neurotransmissor acetilcolina, o que resulta em paralisia flácida (Chen et al, 2012). Cada sorotipo produz seu efeito de inibir a fusão vesicular através da clivagem de uma proteína de membrana específica, a SNAP-25 no caso do sorotipo A e a sinaptobrevina no caso dos sorotipos B e F (Dauer et al, 1998).

A primeira formulação de toxina botulínica aprovada para uso clínico foi o Botox em 1989 pelo órgão regulamentador norte-americano FDA (*Food and Drug Administration*) (Chen et al, 2012).

Atualmente dois sorotipos de toxina botulínica estão disponíveis comercialmente: o sorotipo A, com cinco marcas com distribuição global: Botox® (Onabotulinumtoxin A), Dysport® (Abobotulinumtoxin A), Prosigne® (Lanzhou botulinum toxin type A), Xeomin® (Incobotulinumtoxin A) e Botulift®/Neuronox® (Botulinum toxin type A); e o sorotipo B, com duas marcas da mesma formulação, Myobloc® e Neurobloc® (Rimabotulinumtoxin B).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou as cinco formulações de toxina botulínica tipo A para uso em território nacional: Botox®, Dysport®, Xeomin®, Prosigne® e Botulift®, porém a última ainda não foi aprovada para o tratamento da DC.

Apesar de o Prosigne® não estar disponível para uso nos Estados Unidos da América e na Europa ocidental, atualmente ele é comercializado em mais de 33 países para uma população de cerca de 3,5 bilhões de pessoas na América Latina, Europa oriental e Ásia, incluindo países populosos como China, Índia, Japão, México, Rússia e Brasil.

Como a toxina botulínica é um produto natural, ela não pode ser patenteada. Como consequência cada empresa produz a toxina de acordo com um método próprio, mantido em sigilo pelas próprias companhias farmacêuticas. Dessa forma, as marcas e sorotipos produzidos e disponibilizados para uso clínico são farmacologicamente distintos entre si, o que resulta em potências diferentes e, consequentemente, diferentes posologias para cada toxina (Sampaio et al, 2004, Comella et al, 2007).

2.4.1 Toxina botulínica e distonia cervical

O primeiro relato do uso de toxina botulínica no tratamento da distonia cervical data de 1985 e desde então já foram produzidos vários estudos clínicos prospectivos, duplo-cegos, randomizados e controlados gerando evidência de nível I (de acordo com a classificação da Academia Americana de Neurologia) sobre a eficácia da toxina botulínica no tratamento da DC (Comella et al, 2007, Brans et al, 1996).

Existem 8 estudos randomizados duplo-cegos e controlados com placebo, 3 com Myobloc®/Neurobloc®, 3 com Dysport®, 1 com Botox® e 1 com Xeomin®, que fornecem suporte ao uso destas toxinas no tratamento da DC (Hallet et al, 2013).

Quatro estudos de nível I de evidência (segundo a classificação da Academia Americana de Neurologia) compararam toxinas entre si no tratamento da DC. Em um deles, envolvendo 73 pacientes com distonia cervical, os autores compararam Botox® com Dysport® usando uma taxa de equivalência de 3 unidades de Dysport® para cada unidade de Botox®, as medidas de eficácia e segurança foram similares entre as toxinas (Odergren et al, 1998). Outro estudo comparou Botox® com Xeomin®, uma pesquisa de não-inferioridade com 463 pacientes que evidenciou que o Xeomin® é tão eficaz e tão seguro quanto o Botox® (Benecke et al, 2005). Dois outros estudos compararam toxina botulínica sorotipo B com Botox®, ambos estudos duplo-cegos e randomizados. Em um deles, um estudo de não inferioridade com 111 pacientes que nunca haviam sido tratados com toxina botulínica, a conclusão foi que a toxina sorotipo B não era inferior ao Botox® (Pappert et al, 2008). O outro estudo incluiu 139 pacientes e ambas as toxinas apresentaram resultados semelhantes em relação à eficácia (Comella et al, 2005).

Quatro estudos de autores brasileiros compararam Prosigne® com Botox®. O primeiro deles foi um estudo randomizado, duplo-cego com crossover incluindo 26 pacientes com blefaroespasma ou espasmo hemifacial que resultou em medidas similares de eficácia e segurança em ambos os grupos de tratamento (Rieder et al, 2007). O segundo, um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego também comparou Prosigne® com Botox® no tratamento de blefaroespasma e espasmo hemifacial. Foram incluídos 57 pacientes e ambas as formulações apresentaram eficácia, segurança e tolerabilidade semelhantes (Quagliato et al, 2010a). O terceiro, o único estudo com pacientes com distonia cervical, comparou Prosigne® e Botox® e incluiu 24 pacientes, que apresentaram respostas semelhantes 4 e 16 semanas após a injeção de toxina botulínica (Quagliato et al, 2010b). O quarto estudo, também um estudo randomizado, duplo-cego com crossover, envolveu 57 pacientes com espasticidade que apresentaram resultados semelhantes nas medidas de segurança e eficácia (Guarany et al, 2013).

O tratamento com toxina botulínica traz alívio da postura anormal em 71% dos pacientes e melhora da dor em 76% (Dauer et al, 1998). O uso de toxina botulínica está relacionado à um alto índice de adesão porém abandono do tratamento pode ocorrer em 20% dos casos com o passar do tempo. Os principais motivos de abandono são resultados insatisfatórios, alívio completo dos sintomas, efeitos colaterais e pessoas que precisam viajar frequentemente (Haussermann et al, 2004).

Após a aplicação de toxina ocorre melhora inicial em média em 75% dos pacientes. O tempo médio para início do efeito pode variar de 7 a 10 dias dependendo do autor, mas a resposta positiva é percebida dentro da primeira semana na maioria das vezes, e o pico do efeito de melhora tende a acontecer em média cerca de 4 semanas após a aplicação. O tempo

de duração médio do efeito gira em torno de 11 a 12 semanas ou 95 dias (Poewe et al, 1998, Kessler et al, 1999, Camargo et al, 2008, Poewe et al, 1992).

Como a toxina botulínica é um produto biológico e cada formulação tem propriedades farmacológicas distintas, a dose utilizada para tratamento da DC e a equivalência de dose entre as diferentes toxinas gera discussões até os dias atuais.

Com relação ao Botox® um estudo avaliando pacientes com distonia cervical mostrou que uma dose inicial variando entre 140 a 165 unidades está associada a melhora significativa dos sintomas com os principais efeitos colaterais sendo fraqueza da musculatura cervical e disfagia (Greene et al, 1990).

Em relação ao Dysport® a dose inicialmente recomendada por um autor alemão é de 500 unidades, esse mesmo pesquisador testou uma dose de 1000 unidades que foi associada à melhora adicional e maior duração do efeito porém ao custo de aumento significativo da incidência de efeitos colaterais (Poewe et al, 1998). Outro estudo alemão revelou uma dose média por sessão de tratamento de 778 unidades de Dysport® com uma tendência à redução da dose total com o passar do tempo (Kessler et al, 1999).

Em relação à taxa de equivalência entre as toxinas existem dados mostrando que a taxa de conversão de 3 unidades de Dyport® para cada unidade de Botox® traz eficácia e tempo de duração similares com mesmo perfil de segurança (Odergren et al, 1998). A taxa de conversão utilizada pelos autores que compararam Botox® com Prosigne® foi de 1 para 1 (Rieder et al, 2007, Quagliato et al, 2010a, Quagliato et al, 2010b, Guarany et al, 2012).

Efeitos colaterais não são incomuns após tratamento com toxina botulínica, a incidência varia de 17 a 37% após cada aplicação. Quando levamos em conta o ciclo de vida dos pacientes, de 38 a 75% dos indivíduos apresentam efeitos colaterais em pelo menos uma ocasião (Dauer et al, 1998, Kessler et al, 1999, Haussermann et al, 2004). Em relação ao uso

de Dysport® no tratamento de distonia cervical, os efeitos colaterais tendem a acontecer mais frequentemente com doses maiores que 1200 unidades por aplicação (Kessler et al, 1999).

Os efeitos colaterais mais comuns são disfagia, fraqueza da musculatura cervical e dor no local da aplicação, menos comumente pode ocorrer tontura, boca seca, sintomas gripais, letargia, disfonia e fraqueza generalizada (Dauer et al, 1998, Kessler et al, 1999).

Diversos autores concordam que disfagia é o efeito colateral mais comum, podendo ocorrer em 23 a 47% dos casos após aplicação (Jankovic et al, 1990; Comella et al, 1992; Barbosa et al, 1995; Poewe et al, 1998; Kessler et al, 1999; Hausserman et al, 2004). Apesar de ser um efeito colateral preocupante devido à possibilidade de bronco-aspiração, tende a ser leve e apenas raramente requerer mudança no padrão da dieta (Dauer et al, 1998). Disfagia tende a ocorrer em média 9,7 dias após a aplicação e durar cerca de 3,5 semanas (Kessler et al, 1999). Há uma relação direta entre dose de toxina botulínica e a frequência de disfagia (Poewe et al, 1998).

2.4.2 Anticorpos contra toxina botulínica

Dois grupos de pacientes não respondem ao tratamento com toxina botulínica, no primeiro grupo estão os indivíduos que não experimentam nenhum benefício desde a primeira aplicação, nesse caso as principais causas são: dose insuficiente de toxina, contraturas, injeção na musculatura incorreta ou outros fatores técnicos. No segundo grupo estão os pacientes que inicialmente tem uma resposta positiva e posteriormente param de ter benefício, nesse caso as causas mais comuns são mudança no padrão do movimento involuntário ou a formação de anticorpos neutralizantes contra a toxina botulínica (Dauer et al, 1998).

A incidência de produção de anticorpos neutralizantes pode variar de 2,5% até 10% de todos os pacientes tratados (Borodic et al, 1996 , Kessler et al, 1999, Haussermann et al, 2004).

Os fatores relacionados ao surgimento de anticorpos contra a toxina botulínica são dose mais elevada por sessão de tratamento e intervalos menores entre as aplicações (Greene et al, 1994, Kessler et al, 1999).

As toxinas atualmente são produzidas com menor conteúdo proteico o que teoricamente reduz a imunogenicidade e a produção de anticorpos neutralizantes, porém novas pesquisas clínicas são necessárias para comprovar essa possível redução da formação de anticorpos.

Objetivos

3 - OBJETIVOS

1. Comparar a eficácia e segurança de duas formulações de toxina botulínica tipo A, Prosigne® e Dysport®, no tratamento da distonia cervical.
2. Avaliar a performance do Prosigne® no tratamento da distonia cervical a longo prazo.

Metodologia

4 - METODOLOGIA

4.1 - Tipo de pesquisa e Casuística

Foi conduzido um estudo clínico, prospectivo, randomizado e duplo-cego, com os dois grupos de tratamento em uso de substância ativa, Dysport® e Prosigne®, com análise de intenção de tratamento.

Os pacientes que participaram da pesquisa iriam iniciar o acompanhamento ou já estavam sendo acompanhados regularmente no HCFMRP no ambulatório de Toxina Botulínica (ATXB). O HCFMRP é um centro de saúde terciário e o ATXB fornece tratamento gratuito com toxina botulínica para doenças neurológicas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O recrutamento dos sujeitos da pesquisa ocorreu de maio de 2010 a junho de 2011, todos os pacientes portadores de DC idiopática que compareceram ao ATXB nesse período foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram abordados de forma sequencial, de acordo com a ordem de comparecimento ao ambulatório. Todos os pacientes que foram convidados a participar concordaram em fazer parte da pesquisa. As pessoas que optaram por participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP (processo 7468/2009). Todos os procedimentos da pesquisa foram realizados de acordo com a Declaração de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

Foram incluídos apenas pacientes com distonia cervical idiopática maiores de 18 anos, tanto pacientes que já estavam sendo submetidos à tratamento com toxina botulínica quanto

pacientes que nunca haviam sido tratados. Foram excluídos da pesquisa os pacientes com distonia em outras partes do corpo.

4.2 - Randomização

O processo de randomização foi realizado por investigador que não participava diretamente da avaliação dos pacientes nem da aplicação de toxina, utilizando-se uma moeda.

Após a definição do grupo de tratamento não era permitido aos pacientes trocar de grupo durante todo o curso do projeto de pesquisa.

4.3 - Avaliação clínica e acompanhamento

Todas as avaliações e sessões de aplicação de toxina foram realizadas pelo mesmo pesquisador, o autor principal da pesquisa, neurologista com formação em distúrbios do movimento. Cada paciente foi acompanhado por um período de 13 meses, durante esse período cinco aplicações de toxina botulínica foram realizadas: a primeira na avaliação inicial ou mês zero, depois uma aplicação a cada 3 meses, no terceiro, sexto, nono e décimo segundo meses. As avaliações clínicas foram realizadas imediatamente antes de cada sessão de tratamento e um mês após a primeira e a última aplicação de toxina.

Os dados demográficos e demais informações foram coletados através de entrevista com o pesquisador principal. Foram utilizados dois instrumentos para avaliação da resposta clínica: a escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS - Apêndice B) e a escala de avaliação global *Clinician Interview-Based Impression of Change* (CIBIC - Apêndices C e D).

O CIBIC é um das escalas de avaliação global que se tornaram populares nos estudos clínicos de psicofármacos e de drogas para o tratamento de Doença de Alzheimer. A primeira das escalas utilizadas foi a *Clinical Global Impressions* (CGI), que devido à falta de estrutura mais elaborada levou ao desenvolvimento da *Clinician Interview-based Impressions* (CIBI), na qual a avaliação de melhora precisa ser realizada com a ajuda de uma entrevista estruturada. Em 1991 o FDA expôs as recomendações para uma nova escala global, o CIBIC, que apesar das várias versões disponíveis atualmente ainda tem o mesmo sistema de pontuação do CGI com 7 respostas possíveis: 1 - melhora acentuada; 2 - melhora significativa; 3 - melhora mínima; 4 - sem mudança; 5 - piora mínima; 6 - piora significativa; e 7 - piora acentuada (Schneider e Olin, 1996).

A TWSTRS foi escolhida devido à possibilidade de treinamento do avaliador através da aquisição de vídeo e o fato de ser uma entre duas escalas para avaliação de DC recomendada pela *Movement Disorders Society*. Além dos motivos expostos anteriormente, a TWSTRS é a escala mais amplamente utilizada para avaliação de DC e apresenta uma boa taxa de concordância entre diferentes avaliadores. A escala é composta de 3 subescalas pontuadas independentemente: gravidade, incapacidade e dor, o escore varia de 0 a 85 pontos, quanto maior a pontuação mais grave a distonia (Albanese et al, 2013b).

Na primeira avaliação, após a assinatura do termo de consentimento, cada paciente era entrevistado para coleta de dados demográficos (idade, sexo, tempo de início da doença e tempo de início do tratamento com toxina botulínica no caso dos pacientes que já estavam sendo tratados), em seguida aplicava-se a escala TWSTRS, e logo após os pacientes eram submetidos a primeira aplicação de toxina do projeto.

Um mês após a primeira avaliação e aplicação de toxina, os pacientes precisavam voltar ao serviço, nessa ocasião eram perguntados sobre efeitos colaterais e submetidos à nova avaliação para pontuação da TWSTRS.

Durante as próximas três visitas, no terceiro, sexto e nono mês de acompanhamento eram realizadas novas aplicações de toxina botulínica. Antes de cada aplicação os pacientes eram entrevistados sobre a presença de efeitos colaterais e tempo de duração do efeito da última aplicação. Durante essas visitas também aplicamos o CIBIC para avaliação de melhora global em relação à aplicação anterior.

A última aplicação de toxina botulínica para o estudo aconteceu no décimo segundo mês de acompanhamento e antes dessa aplicação os pacientes foram submetidos a entrevista para pesquisa de efeitos colaterais e tempo de duração da última aplicação. Dessa vez, além da aplicação do CIBIC, aplicamos a TWSTRS novamente.

A última avaliação foi realizada um mês após a última aplicação, no décimo terceiro mês de pesquisa, nessa ocasião mais uma vez realizamos entrevista para avaliação de efeitos colaterais e aplicamos o CIBIC e a TWSTRS. Os dados sobre tempo de duração da última aplicação foram coletados por comunicação pessoal com os pacientes, por telefone ou durante visita ao ambulatório, quando completados 3 meses da data da última aplicação.

4.4 Aplicação e reconstituição da toxina botulínica

Como exposto previamente todas as aplicações de toxina botulínica foram realizadas pelo pesquisador principal. A taxa de conversão utilizada foi de 3 unidades de Dysport® para cada unidade de Prosigne®, optamos por utilizar essa taxa porque existem dados da literatura que suportam o uso da taxa de 3 unidades de Dysport® para cada unidade de Botox®

(Odergren et al, 1998) e 1 unidade de Botox® para cada unidade de Prosigne® (Quagliato et al, 2010b).

O processo de diluição foi o seguinte: cada 500 unidades de Dysport® foram diluídas em 2,5 ml de solução salina a 0,9% gerando uma concentração de 200 unidades por ml; e cada 100 unidades de Prosigne® foram diluídas em 1,5 ml de solução salina a 0,9% gerando uma concentração de 66 unidades por ml. Este método de diluição permitiu gerar o mesmo volume de solução reconstituída para doses equivalentes das duas toxinas, mantendo o aplicador e os pacientes cegos em relação à toxina aplicada.

O estudo foi conduzido tentando manter a rotina do atendimento ambulatorial. Como a maioria dos pacientes já estava sendo submetida à aplicações de toxina botulínica, a dose de toxina utilizada foi mantida constante na maioria dos casos, apenas nos pacientes que referiam piora em relação à última aplicação a dose foi aumentada, de acordo com o julgamento do aplicador.

4.5 - Análise de dados e testes estatísticos

Para análise dos dados as respostas sobre tempo de duração dos efeitos foram divididas em 4 grupos: sem melhora, melhora por até um mês, melhora por dois a três meses e melhora por mais de três meses. As respostas do CIBIC, por sua vez, foram agrupadas em 3 grupos para análise estatística: melhora (CIBIC = 1, 2 ou 3), sem mudança (CIBIC = 4) e piora (CIBIC = 5, 6 ou 7).

Nos pacientes que apresentaram disfagia após alguma aplicação, tal sintoma foi classificado em: leve, quando não trazia mudança na rotina alimentar; moderada, quando

trazia mudança na rotina alimentar mas sem necessidade de alimentação por via alternativa; e grave, quando havia necessidade de alimentação por via alternativa.

A análise estatística foi feita com os programas Minitab e SPSS versão 10.0. Utilizou-se o teste “t” para amostras pareadas, os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Friedman e o teste do qui quadrado. Para análise do CIBIC, efeitos colaterais e duração do efeito de melhora, o valor de p foi considerado significativo quando menor que 0,01 devido à aplicação da Correção de Bonferroni.

Os dados dos pacientes que abandonaram a pesquisa, independente da razão, foram incluídos na análise estatística (*intention to treat analysis*).

Resultados

5 – RESULTADOS

5.1 - Dados demográficos

Um total de 34 pacientes participaram do estudo, 14 pacientes foram randomizados para receber Dysport® e 20 pacientes Prosigne®. Em ambos os grupos de tratamento existiam mais mulheres do que homens, a relação entre os sexos foi de 1,3 mulheres para cada homem no primeiro grupo e 1,5 no segundo ($p = 0,87$) (tabela 1).

A idade média dos sujeitos da pesquisa foi de 57,21 anos no grupo Dysport® e 51,95 anos no grupo Prosigne® ($p = 0,23$). O tempo médio em anos desde o primeiro sintoma de DC foi 8,43 no primeiro grupo e 15 anos no segundo ($p = 0,05$). A maioria dos pacientes já estava recebendo tratamento regular com toxina botulínica antes de entrar no estudo, o tempo médio de tratamento em anos foi de 4,14 no primeiro grupo e 7,08 no segundo ($p = 0,13$). Apenas 3 pacientes no grupo usando Dysport® e 2 no grupo Prosigne® nunca haviam sido submetidos à tratamento com toxina botulínica antes do início da pesquisa.

Tabela 1 - Comparativo de dados demográficos entre os grupos de tratamento

	Dysport	DP	Prosigne	DP	p
Pacientes (n)	14		20		
Idade (anos)	57,21	13,2	51,95	12,16	0,239*
Relação entre sexos (M:H)	1,3		1,5		0,87**
Tempo de doença (anos)	8,43	7,02	15	10,64	0,052*
Tempo de tratamento (anos)	4,14	4,46	7,08	5,95	0,133*
Paciente recebendo o primeiro tratamento com toxina botulínica	3		2		0,63**

DP - desvio padrão

* test t para amostras pareadas / ** test do qui quadrado

Durante os 13 meses de acompanhamento 7 pacientes abandonaram a pesquisa, 4 deles no grupo Dysport® e 3 no grupo Prosigne®. A principal causa de abandono foi perda de seguimento no ATXB, o que aconteceu com 3 pacientes do grupo Dysport® no décimo segundo mês de acompanhamento, e 2 pacientes no grupo Prosigne®, 1 no nono mês e outro no décimo segundo mês. Foi feito contacto telefónico com os pacientes que perderam seguimento, apenas um paciente no grupo Prosigne® não foi localizado, e todos eles relataram que perderam o seguimento por dificuldade de comparecer ao HCRP, mesmo após reagendamento da aplicação em data conveniente.

Dois pacientes, 1 de cada grupo, abandonaram a pesquisa após a primeira aplicação de toxina, no terceiro mês de acompanhamento. Os dados de todos os pacientes que saíram do estudo foram incluídos na análise estatística.

O paciente do grupo Dysport® que abandonou a pesquisa após a primeira aplicação solicitou a saída do estudo alegando ausência de benefício após a aplicação. Esse paciente já estava sendo submetido à tratamento com Dysport® no ATXB antes do início da pesquisa e havia sido randomizado para tratamento com Dysport® durante a pesquisa. Como o indivíduo continuou sendo acompanhado no ATXB após a saída do estudo, pudemos constatar que o motivo de ausência de resposta foi uma mudança no padrão da DC com necessidade de aplicações posteriores guiadas por eletromiografia.

No grupo Prosigne® o abandono após a primeira aplicação ocorreu também por solicitação do paciente, que apresentou disfagia grave com necessidade de alimentação temporária por sonda nasoenteral, tendo sido o único caso de disfagia grave do estudo. Esse indivíduo também fazia parte do grupo de pacientes que estava em tratamento com Dysport® antes do início da pesquisa e havia sido randomizado para receber Prosigne®. Na aplicação utilizamos uma dose equivalente de 1 unidade de Prosigne® para cada 3 unidades de

Dysport®. Este indivíduo também continuou sendo acompanhado no ATXB após a saída da pesquisa e pudemos constatar que houve resolução da disfagia dentro de 30 dias e após esse período o mesmo experimentou remissão dos sintomas de DC por aproximadamente 6 meses.

5.2 Instrumentos de eficácia

Os valores iniciais da TWSTRS, antes da primeira aplicação de toxina botulínica do estudo, estão detalhados na tabela 2.

Tabela 2 - Comparativo entre os valores médios iniciais da TWSTRS

	Dysport	CI95%	Prosigne	CI95%	p*
TWSTRS					
Total	38,69	5,19	35,67	6,09	0,49
Gravidade	21,42	2,02	19,1	2,49	0,19
Incapacidade	8,92	2,29	8,4	2,45	0,77
Dor	7,62	1,88	7,67	2,40	0,97

CI95% - intervalo de confiança

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* test t para amostras pareadas

Um mês após a primeira aplicação, a análise dos escores na escala TWSTRS mostrou que houve redução estatisticamente significativa nos valores da escala total e suas subescalas em ambos os grupos, sem diferença significativa entre as duas toxinas. Os valores estão detalhados na tabela 3.

Tabela 3 - Comparativo entre a mudança nos valores da TWSTRS após a primeira aplicação

	Dysport	CI95%	Prosigne	CI95%	p*
TWSTRS					
Total	-12,78	6,1	-9,98	3,6	0,38
Gravidade	-5,64	3,0	-2,65	1,7	0,06
Incapacidade	-3,35	2,7	-2,65	1,3	0,59
Dor	-3,07	2,4	-4,19	2,5	0,52

Um sinal negativo antes do resultado indica uma variação para menos, uma redução em relação ao valor inicial
 CI95% - intervalo de confiança

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* test t para amostras pareadas

Os valores médios da TWSTRS antes da quinta aplicação, a última aplicação do projeto, estão descritos abaixo na tabela 4.

Tabela 4 - Comparativo entre os valores médios da TWSTRS antes da última aplicação

	Dysport	CI95%	Prosigne	CI95%	p*
TWSTRS					
Total	30,26	5,19	27,04	6,09	0,72
Gravidade	18,15	2,02	16,75	2,49	0,76
Incapacidade	6,46	2,29	5,22	2,45	0,21
Dor	5,61	1,88	5,34	2,40	0,57

CI95% - intervalo de confiança

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* test t para amostras pareadas

Após a quinta e última aplicação, que ocorreu no décimo segundo mês de seguimento, mais uma vez ocorreu redução estatisticamente significativa nos valores da TWSTRS, sem diferenças entre os grupos de tratamento. Os valores da variação na escala estão detalhados na tabela 5.

Tabela 5 - Comparativo entre a redução nos valores da TWSTRS após a última aplicação

	Dysport	CI95%	Prosigne	CI95%	p*
TWSTRS					
Total	-11,87	4,7	-11,35	3,9	0,86
Gravidade	-5,3	2,7	-6,03	1,8	0,62
Incapacidade	-2,6	1,9	-2,00	1,0	0,51
Dor	-3,92	2,7	-3,68	2,3	0,88

Um sinal negativo antes do resultado indica uma variação para menos, uma redução em relação ao valor inicial
CI95% - intervalo de confiança

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

* test t para amostras pareadas

Como utilizamos a TWSTRS em duas ocasiões, percebemos que os valores médios da escala estavam mais baixos na última aplicação quando comparados com os valores da primeira. Essa redução dos valores da TWSTRS foi observada tanto nos valores pré como nos valores pós aplicação, tanto na escala total quanto nas três subescalas e sugere que ao final de um ano de pesquisa os pacientes estavam menos sintomáticos do que no início do seguimento. Conduzimos uma análise estatística comparando essas variáveis porém o resultado mostrou que a redução não foi estatisticamente significativa (figura 1).

Figura 1 - Comparação dos valores da escala TWSTRS na primeira e na última aplicação

Redução nos valores da TWSTRS antes e após a primeira e a última aplicações. Observa-se uma tendência de redução dos valores médios da TWSTRS quando comparamos os valores da última aplicação com os valores do início do tratamento, porém sem relevância estatística.

Os resultados do CIBIC ao longo de todas as aplicações podem ser vistos na figura 2 (página seguinte), em todas as aplicações a maioria dos pacientes referiu algum grau de melhora, sem diferenças significativas entre os dois grupos.

Figura 2 - Resultados da escala CIBIC

Resultados do CIBIC após cada sessão de tratamento. A maioria das aplicações resultou em algum grau de melhora com comportamento semelhante entre os grupos de tratamento.

* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Após cada aplicação perguntamos sobre o tempo de duração do efeito benéfico da toxina, os resultados estão expostos na figura 3. A maioria dos indivíduos experimentou um período de melhora mínimo de dois meses enquanto poucos pacientes, apenas após as duas primeiras aplicações, não apresentaram nenhum grau de melhora. Não houve diferenças estatísticas entre as duas formulações de toxina botulínica.

Figura 3 - Comparativo entre o tempo de duração do efeito após cada aplicação

Duração do efeito após cada sessão de tratamento. A maioria dos pacientes apresentou melhora por um tempo superior a dois meses. Um pequeno número de pacientes não teve melhora após a primeira e segunda aplicação.

* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

5.3 - Efeitos colaterais

Analisando o universo de todas as aplicações de toxina realizadas na pesquisa, ocorreram efeitos colaterais em 32,4% das aplicações, sendo o mais comum disfagia (27,27%), seguido por dor local (4,54%) e fraqueza muscular (1,3%). Em relação aos casos de disfagia, 92,8% foram de leve intensidade, 4,8% de moderada intensidade e 2,4%, apenas um caso, de grave intensidade. Todos os efeitos colaterais apresentados após cada sessão de tratamento estão detalhados na tabela 6, na página seguinte.

Tabela 6 - Comparativo entre a ocorrência de efeitos colaterais por aplicação

Aplicação	Efeito colateral	Dysport (n)	Prosigne (n)	p*
1	Disfagia leve	6	2	0,24
	Disfagia grave		1	
	Dor local	1	3	
2	Disfagia leve	5	3	0,69
	Disfagia moderada		1	
	Dor e fraqueza muscular local		1	
3	Disfagia leve	3	5	0,69
	Dor local		1	
4	Disfagia leve	4	6	0,47
	Disfagia moderada	1		
	Dor e fraqueza muscular local	1		
5	Disfagia leve	4	1	0,05

* test t para amostras pareadas com correção de Bonferroni

Discussão

6 - DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a realizar uma comparação lado a lado entre Dysport® e Prosigne®, trata-se de um estudo randomizado e duplo-cego com análise de intenção de tratamento envolvendo 34 pacientes com distonia cervical.

Foram recrutados 20 mulheres e 14 homens com idade média situada na quinta década de vida. Trata-se de uma amostra representativa da doença de acordo com dados disponíveis na literatura que mostram que existem 1,5 a 1,9 mulheres para cada homem afetado e que a doença costuma iniciar-se entre a quarta e sexta década de vidas (Chan et al, 1991).

Os dois grupos de tratamento apresentaram perfis semelhantes em relação à idade média e distribuição dos sexos. O grupo de pacientes usando Prosigne® apresentou maior tempo de doença em anos e maior tempo decorrido após o primeiro tratamento com toxina botulínica nos pacientes que já estavam sendo tratados previamente, porém sem diferença estatística em relação aos pacientes usando Dysport®.

Em relação ao tempo médio de início dos sintomas (8,43 anos no grupo usando Dysport® e 15 anos no grupo usando Prosigne®), pudemos constatar que em ambos os grupos esse período era aproximadamente igual ao dobro do tempo para início do tratamento com toxina nos pacientes que já estavam sendo submetidos a aplicações antes do início da pesquisa (4,14 anos no primeiro grupo e 7,08 anos no segundo). Esse fato provavelmente reflete a atual organização do sistema de saúde pública do Brasil onde os pacientes levam um tempo prolongado para receber o diagnóstico adequado e um tempo ainda maior para receber o tratamento específico.

A avaliação inicial com a escala TWSTRS mostrou que os dois braços do estudo apresentaram uma média de pontuação semelhante, o que significa que a magnitude dos

sintomas e, conseqüentemente, a gravidade da DC era semelhante entre os grupos de tratamento.

A avaliação com a escala TWSTRS após aplicações mostrou que, em ambos os grupos de tratamento, houve uma redução estatisticamente significativa nos valores médios do escore da escala completa e dos escores das três subescalas: gravidade, incapacidade e dor. Essa redução foi de magnitude semelhante nos dois grupos e ocorreu tanto após a primeira quanto após a última aplicação. A queda nos valores dessa escala reflete melhora clínica da distonia, melhora da capacidade funcional e redução da dor, esta última quando presente. Esse dado corrobora um estudo anterior que mostrou ser o Prosigne® eficaz no tratamento da DC, porém nessa ocasião o medicamento foi comparado ao Botox® (Quagliato et al, 2010).

Em relação à observação de que os valores da TWSTRS pré e pós última aplicação estavam mais baixos do que os valores pré e pós primeira aplicação, acreditamos que esse fenômeno possa corresponder à um efeito cumulativo resultante de injeções de toxina botulínica com intervalos regulares de 3 meses, considerando que antes da pesquisa as aplicações eram realizadas em média a cada 4 a 5 meses. Portanto, acreditamos que as aplicações a cada 3 meses permitiram que os pacientes estivessem menos sintomáticos e com controle mais duradouro dos sintomas ao final do estudo.

A melhora clínica também pôde ser constatada pela avaliação da escala CIBIC, após cada uma das aplicações a maioria dos pacientes apresentava algum grau de melhora, não houve diferença estatística entre os dois grupos de tratamento. Apesar de tratar-se de uma escala de melhora global os resultados apresentados estão em concordância com a avaliação da TWSTRS. Com a análise do CIBIC percebemos que com o passar do tempo um número maior de pacientes apresentava pontuações mais baixas na escala, o que reflete melhora

clínica. Esse dado é mais um indício de que as aplicações regulares a cada 3 meses trazem uma melhora adicional aos pacientes sendo tratados com toxina botulínica.

Estimar o tempo de duração do efeito após aplicação de toxina é importante para definir o menor intervalo de tempo entre aplicações que permita um controle adequado dos sintomas sem aumentar a incidência de efeitos adversos. No presente estudo ambos os grupos de tratamento obtiveram um tempo de duração semelhante após cada aplicação de toxina botulínica, com muitos pacientes apresentando melhora por mais de 3 meses e um número significativo de pessoas com melhora entre dois a três meses. Esses dados são semelhantes aos encontrados na literatura, onde o tempo de duração média do efeito da toxina botulínica situa-se entre 89,15 a 95 dias (Poewe et al, 1992; Camargo et al, 2008).

Um dado importante em relação ao tempo de duração é que a maioria dos pacientes referiu melhora por 2 a 3 meses, esse fato ocorreu em quase todas as aplicações e em ambos os grupos de tratamento.

Considerando que a recomendação atual é de aplicações de toxina botulínica com intervalo mínimo de 3 meses, esse grupo de pessoas tende a experimentar retorno dos sintomas antes da próxima sessão de tratamento e, junto com os sintomas, desconforto físico, psicológico e até mesmo comprometimento funcional. Aplicações com intervalos mais curtos entre si poderiam beneficiar estes indivíduos e permitir um melhor controle da distonia, porém antes de fazermos essa recomendação é necessário avaliar se o prazo mais curto entre as aplicações não traria um aumento na incidência de efeitos colaterais, principalmente de disfagia, e até mesmo do surgimento de anticorpos contra toxina botulínica como sugerem dados da literatura (Kessler et al, 1999). Para responder essa questão de forma definitiva são necessários mais dados de estudos clínicos.

Durante a avaliação do tempo de duração também foi constatado que quanto mais próximo ao fim do seguimento, um número progressivamente maior de indivíduos referiu melhora por tempo mais prolongado, sendo que após a última aplicação todos os pacientes relataram melhora por dois a três meses ou por mais de três meses. Esse efeito de maior tempo de duração nas últimas aplicações é mais um dado a favor de que aplicações em intervalos regulares de 3 meses trazem benefícios maiores aos pacientes.

Um problema comumente encontrado ao se avaliar o tempo de duração de forma retrospectiva através de entrevista é que os pacientes podem fornecer resultados imprecisos comprometendo a qualidade dos dados gerados, uma dificuldade em toda pesquisa que se utiliza desse método. Em relação à presente pesquisa, as entrevistas foram realizadas a cada três meses, imediatamente antes das aplicações, então o intervalo entre o fim do efeito e a entrevista não foi tão longo, o que pode ter contribuído para maior precisão das respostas. Além disso, o tempo de duração foi analisado em cinco ocasiões para cada indivíduo participante da pesquisa e não foi percebida nenhuma incongruência das respostas. Tendo em vista o exposto anteriormente acreditamos que esses dados fornecem uma representação aproximada da realidade.

Considerando todos os 34 pacientes participantes do estudo apenas 8 (22,85%) não apresentaram nenhum efeito colateral durante todo o decorrer da pesquisa, dado concordante com a literatura que evidencia que a longo prazo apenas 25% dos pacientes em tratamento com toxina botulínica não apresentam efeitos colaterais (Kessler et al, 1999). A literatura também mostra que efeitos colaterais ocorrem em 17 a 37% de todas as aplicações de toxina (Kessler et al, 1999, Haussermann et al, 2004), sendo que disfagia é o efeito colateral mais comum, ocorrendo em 23 a 47% das aplicações (Jankovic et al, 1990, Comella et al, 1992, Barbosa et al, 1995, Poewe et al, 1998, Kessler et al, 1999, Haussermann et al, 2004). Os

resultados da nossa pesquisa estão de acordo com esses dados, efeitos colaterais ocorreram em 33,11% das aplicações, sendo que desse total disfagia ocorreu em 27,27% de todas as aplicações e na maioria dos casos foi de leve intensidade. Não houve diferença estatística entre os dois grupos de tratamento.

Uma potencial falha metodológica deste estudo é que a maioria dos pacientes recrutados já estava sendo submetida a tratamento com toxina botulínica regularmente e todos esses indivíduos apresentavam boa resposta ao tratamento. Esse fato pode ter contribuído para a seleção de pacientes que respondem positivamente ao tratamento com toxina botulínica. Apesar disso, acreditamos que o desenho do estudo com randomização e seguimento por um período prolongado contribuiu para minimizar esse viés de seleção.

Outro problema enfrentado durante a pesquisa diz respeito ao número de pacientes recrutados, um total de 34 pessoas, sendo que a previsão inicial era de recrutar 40, e no decorrer dos 13 meses de seguimento 7 pacientes abandonaram o estudo. Apesar desse fato, acreditamos que o desenho do estudo, com seguimento por um período prolongado e 5 aplicações por cada paciente contribuiu para minimizar a perda do número de sujeitos participantes da pesquisa.

Os dados produzidos por este estudo apontam para um perfil de eficácia e segurança similar entre as duas formulações de toxina botulínica estudadas no tratamento da DC idiopática.

Conclusões

7 - CONCLUSÕES

O tratamento da distonia cervical com Dysport® ou Prosigne® em uma taxa de conversão de doses de 3:1 é eficaz e seguro, e as duas formulações apresentaram perfis semelhantes de eficácia e segurança.

Referências Bibliográficas

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS³

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Movement Disorders*. 2013 Jun 15;28(7):863–73
2. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et al. Dystonia rating scales: Critique and recommendations: Dystonia Rating Scales. *Movement Disorders*. 2013 Jun 15;28(7):874–83.
3. Barbosa ER, Silva HC, Bittar MS, et al. Tratamento das distonias cervicais com toxina botulínica: análise de 19 casos. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*. 1995;14:135-138.
4. Bell C. The nervous system of the human body. London: Long- man; 1830. (apud Gonzales-Alegre 2010)
5. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64(11):1949–51.
6. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology*. 1996;46(1):26–9.
7. Brans JWM, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, Van Weerden TW, Brunt ERP, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia A prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology*. 1996;46(4):1066–72.
8. Camargo CHF, Teive HA, Becker N, Baran MHH, Scola RH, Werneck LC. Cervical dystonia: clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008;66(1):15–21.
9. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Movement disorders*. 1991;6(2):119–26.

³ De acordo com o estilo Vancouver

10. Chen S. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*. 2012 Oct 19;4(12):913–39.
11. Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, Bologna M, Berardelli A. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features: Craniocervical dystonia. *European Journal of Neurology*. 2010 Jun 8;17:15–21.
12. Comella CL, Tanner CM, DeFoor-Hill L, Smith C. Dysphagia after botulinum toxin injections for spasmodic torticollis: clinical and radiologic findings. *Neurology* 1992; 42: 1307–10
13. Comella CL, Stebbins GT, Miller S. Specific dystonic factors contributing to work limitation and disability in cervical dystonia [abstract]. *Neurology* 1996; 46 (2 Suppl): A295.
14. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;65(9):1423–9.
15. Comella CL. The treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *Journal of Neural Transmission*. 2007 Nov 12;115(4):579–83.
16. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 211–37.
17. Contarino MF, Munckhof P, Tijssen MAJ, Bie RMA, Bosch DA, Schuurman PR, et al. Selective peripheral denervation: comparison with pallidal stimulation and literature review. *Journal of Neurology*. 2014 Feb;261(2):300–8.
18. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain*. 1998;121(4):547–60.
19. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *The Lancet Neurology*. 2004;3(11):673–8.
20. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive Epidemiology of Cervical Dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements [Internet]*. 2013 [cited

- 2014 May 5];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822401/>
21. Duane DD. Spasmodic torticollis. [Review]. *Advances in Neurology* 1988; 49: 135–50.
 22. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD e Fahn S. *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987. p. 332–58
 23. Fahn S, Jankovic J, Hallet M. *Principles and practice of movement disorders*. 2nd ed. New York: Elsevier; 2011, p. 259-292.
 24. Filipovic SR, Jahanshahi M, Viswanathan R, Heywood P, Rogers D, Bhatia KP. Clinical features of the geste antagonist in cervical dystonia. *Advances in Neurology* 1994; 191-201
 25. Goetz GG, Chmura TA, Lanska DJ. History of Dystonia: Part 4 of the MDS-Sponsored History of Movement Disorders Exhibit, Barcelona, June, 2000. *Movement Disorders*. 2001, Vol.16, No. 2, pp. 339-345
 26. Gonzalez-Alegre P. Descriptions of Cervical Dystonia by Sir Charles Bell. *Movement Disorders*. 2010 Feb 15;25(3):257–9.
 27. 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: 1213-1218
 28. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Movement disorders*. 1994;9(2):213–7.
 29. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, dos Santos AC, Chiella BPM, Barone CR, et al. A Double-Blind, Randomised, Crossover Trial of Two Botulinum Toxin Type A in Patients with Spasticity. Kline AE, editor. *PLoS ONE*. 2013 Feb 28;8(2):e56479.
 30. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*. 2013 Jun;67:94–114.

31. Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-Term Follow-Up of Cervical Dystonia Patients Treated With Botulinum Toxin A. *Mov Disord* 2004; vol 19, n 3, 303-308
32. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult onset idiopathic torticollis. *Archives of Neurology* 1990;47:548-552.
33. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1990;53:633-639
34. Jankovic J. Dystonic disorders. In: Jankovic, J; Tolosa, E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2007. P. 321-347.
35. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *Journal of neurology*. 1999;246(4):265–74.
36. Kopp JH. *Denkwürdigkeiten in der ärztlichen Praxis*. Frankfurt: Hermann; 1836. (apud Goetz et al, 2000)
37. Langlois M, Richer F, Chouinard S. New perspectives on dystonia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2003 Mar;30 Suppl 1:S34-44e
38. LeDoux M. Dystonia: phenomenology. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012 S162-S164
39. Marras C, Van den Eeden SK, Fross RD, Benedict-Albers KS, Klingman J, Leimpeter AD, et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. *Neurology*. 2007;69(7):676–80.
40. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Movement Disorders*. 2010 Mar 15;25(4):407–12.
41. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3d. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders* 1988; 3: 188-94

42. Obermann M, Yaldizli O, de Greiff A, Konczak J, Lachenmayer ML, Tumczak F, et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. *European Journal of Neurology*. 2008 Aug;15(8):831–8.
43. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(1):6–12.
44. Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(2):320–30.
45. Pappert EJ, Germanson T, The Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Movement Disorders*. 2008 Mar 15;23(4):510–7.
46. Pauw J, Velden K, Meirte J, Daele U, Truijen S, Cras P, et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. *Journal of Neurology* [Internet]. 2014 Jan 12 [cited 2014 May 5]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-7220-8>
47. 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®. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(1):13–7.
48. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G. Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. *Journal of Neurology*. 1992;239(1):21–5.
49. Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. Prospective, randomized, double-blind study, comparing botulinum toxins type a botox and prosigne for blepharospasm and hemifacial spasm treatment. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(1):27–31.
50. Quagliato EMAB, Carelli EF, Viana MA. A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of type a botulinum toxins botox and prosigne in the treatment of cervical dystonia. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(1):22–6.
51. Rieder CRM, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A Double-blind, Randomized, Crossover Study of Prosigne Versus Botox in Patients With

- Blepharospasm and Hemifacial Spasm: Clinical Neuropharmacology. 2007 Jan;30(1): 39–42.
52. Rondot P, Marchand MP, Dellatolas G. Spasmodic torticollis – review of 220 patients. Canadian Journal of Neurological Sciences 1991; 18: 143–51.
53. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. Movement Disorders. 2004 Mar;19(S8):S129–S136.
54. Schneider LS, Olin JT. Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials. International Psychogeriatrics. 1996;8(02):277–90.

Apêndices

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: *Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento de pacientes com Distonia Cervical.*

Pesquisadores responsáveis:

Pedro Melo Barbosa, CRM-SP: 136179

Médico Neurologista, realiza estágio complementar em Distúrbios do Movimento e Neurologia Comportamental no Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto.

Contato: Telefone (16) 36022391. Email: pmbarbosa@hotmail.com

Prof. Dr. Vitor Tumas, CRM-SP: 53674

Médico Neurologista, Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Contato: Telefone (16) 36022391. tumasv@rnp.fmrp.usp.br

Convidamos o (a) senhor (a) para participar de uma pesquisa envolvendo o tratamento da distonia cervical. A distonia é uma doença neurológica caracterizada pelo surgimento de contrações musculares involuntárias, repetitivas e com o mesmo padrão, em uma ou mais partes do corpo. A *Distonia Cervical*, acomete os músculos do pescoço de forma variada, levando a movimentos e posturas anormais da cabeça e do pescoço, podendo trazer dor na maioria das vezes.

O melhor tratamento disponível para distonia é a aplicação local de toxina botulínica. A aplicação é feita por médico neurologista com injeções nos músculos afetados. A aplicação é segura porém efeitos locais podem causar desconforto, como por exemplo hematomas e dor no local da aplicação, que tendem a passar em poucos dias. Com a aplicação nos músculos do pescoço, alguns pacientes podem apresentar fraqueza nesses músculos e até mesmo dificuldade de engolir. Tais efeitos na maioria das vezes são leves e tendem a desaparecer em alguns dias.

Atualmente existem no Brasil 3 apresentações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): BOTOX®, DYSPORT® e PROSIGNE®. O PROSIGNE® tem tido os mesmos resultados, em relação a efeitos colaterais e melhora da distonia, quando

comparado com as outras formas de toxina botulínica em estudos realizados em outros países, porém ainda não existem muitos estudos realizados no nosso país.

O objetivo deste estudo é confirmar a eficácia e a ocorrência de efeitos colaterais com o uso do PROSIGNE® quando comparada com o DYSPORT®, medicação também fornecida pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e de uso padronizado para o tratamento da distonia no ambulatório de Toxina Botulínica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

A injeção será feita diretamente nos músculos responsáveis pelo movimento anormal. A escolha de qual músculo injetar será feita através do exame clínico por médico especialista em distúrbios do movimento.

Este estudo será realizado no ambulatório de toxina botulínica nos pacientes que aceitarem participar da pesquisa. A participação no estudo é voluntária e você pode deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que isso interfira no seu tratamento no Hospital das Clínicas. O seu nome será mantido em sigilo durante todo o decorrer da pesquisa, mesmo que deseje suspender sua participação no estudo.

Eu, _____,
R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações do verso, concordo em participar da pesquisa: *Avaliação da eficácia e efeitos colaterais de duas apresentações de toxina botulínica tipo A no tratamento de pacientes com Distonia Cervical*.

Afirmo que recebi todas as informações relacionadas aos procedimentos, riscos e benefícios e sei que todas as dúvidas que venham a surgir serão esclarecidas por um dos pesquisadores responsáveis.

Sei que posso deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem que isso implique em qualquer prejuízo ao meu tratamento e acompanhamento médico.

Entendo que não serei identificado durante a exposição dos resultados da pesquisa, de modo que minha confidencialidade será preservada durante toda a pesquisa.

Entendo que os pesquisadores responsáveis têm o compromisso de me manter atualizado em relação à pesquisa, mesmo que as informações fornecidas possam comprometer minha vontade de continuar participando da pesquisa.

Fui informado de que serei devidamente acompanhado e assistido durante toda a pesquisa e de que terei o direito de conhecer os resultados finais da pesquisa.

Caso algum problema venha a ser identificado em mim, serei adequadamente informado sobre o problema e o tratamento disponível, que poderá ser realizado no Hospital das Clínicas da USP Ribeirão Preto se for de minha vontade.

Sei que eventuais despesas decorrentes da minha participação na pesquisa, como despesas com transporte e alimentação não serão ressarcidas pelos pesquisadores.

Diante do exposto, concordo com as condições que me foram apresentadas e manifesto minha vontade em participar da pesquisa de livre e espontânea vontade.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

ASSINATURA DO PACIENTE

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Apêndice B. Protocolo de avaliação inicial dos pacientes com distonia cervical idiopática

Data da avaliação							
Número do protocolo							
Dados Pessoais							
Nome							
Data de Nascimento				Sexo			
Registro				Telefone			
Endereço							
Dados Clínicos							
Data do início dos sintomas							
Data do início das aplicações				Data da última aplicação			
Medicações em uso							
Músculos e doses aplicados							
Efeitos colaterais da última aplicação				Duração dos efeitos da última aplicação			
Disfagia		Dispneia		sem melhora		até um mês	
Eritema		Dor		1 a 2 meses		2 a 3 meses	
Hematoma		Fraqueza		mais de 3 meses			
Outros		Nenhum					
Aplicação realizada							
Músculos				Doses e pontos			

TWSTRS - Escala de Avaliação de Torcicolo Espasmódico de Toronto	
Escala de Gravidade	
Escala de Incapacidade	
Escala de Dor	
Pontuação TOTAL	

Apêndice C. Protocolo de reavaliação dos pacientes com distonia cervical idiopática

Data da avaliação	
Número do protocolo	
Dados Pessoais	
Nome	

Dados Clínicos	
Data da última aplicação	
Medicações em uso	
Músculos e doses aplicados	

Efeitos colaterais da última aplicação				Duração dos efeitos da última aplicação			
Disfagia		Dispnéia		sem melhora		até um mês	
Eritema		Dor		1 a 2 meses		2 a 3 meses	
Hematoma		Fraqueza		mais de 3 meses			
Outros		Nenhum					

TWSTRS - Escala de Avaliação de Torcicolo Espasmódico de Toronto	
Escala de Gravidade	
Escala de Incapacidade	
Escala de Dor	
Pontuação TOTAL	

Clinical Interview Based Impression of Change - CIBIC	
Comparado com antes da última aplicação , o quanto sua condição mudou?	
1 = Melhorou acentuadamente	
2 = Melhorou muito	
3 = Melhorou minimamente	
4 = Não mudou	
5 = Piorou minimamente	
6 = Piorou muito	
7 = Piorou acentuadamente	

Apêndice D. Protocolo de reaplicação dos pacientes com distonia cervical idiopática

	Dados Pessoais
Nome	
Data Avaliação	
Protocolo	

	Dados Clínicos
Data última aplicação	
Medicações em uso	
Músculos aplicados	

Efeitos Colaterais última aplicação				Duração dos efeitos da última aplicação			
Disfagia		Dispneia		sem melhora		até um mês	
Eritema		Dor		1 a 2 meses		2 a 3 meses	
Hematoma		Fraqueza		mais de 3 meses			
Outros		Nenhum					

Aplicação Realizada	
Músculos	Doses e pontos

Clinical Interview Based Impression of Change - CIBIC	
Comparado com antes da última aplicação , o quanto sua condição mudou?	
1 = Melhorou acentuadamente	
2 = Melhorou muito	
3 = Melhorou minimamente	
4 = Não mudou	
5 = Piorou minimamente	
6 = Piorou muito	
7 = Piorou acentuadamente	