ÂNGELO RAFAEL CUNHA DE AZEVEDO

**Estudo comparativo entre campotomia de Forel e
tratamento clínico em pacientes com distonia de
hemicorpo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

**SÃO PAULO
2019**

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

Dedico esta Tese ao meu avô Manoel Leal da Cunha (*in memoriam*), jornalista, quem sempre esteve ao meu lado e viveu o tempo necessário para me ajudar a crescer dentro da Medicina Acadêmica e infelizmente não está mais entre nós para ver este acontecimento.

À minha esposa Carolina, pela força e compreensão nos dias difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Chefe do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pela oportunidade de trabalhar com a equipe de Distúrbios de Movimento.

Ao Prof. Dr. Erich Fonoff, pelos ensinamentos em Neurocirurgia Funcional e Distúrbios do Movimento, que levaram ao interesse em pesquisa nesta área.

Ao Coordenador da Pós-Graduação, Prof. Dr. Eberval Gadelha, pela ajuda incondicional que prestou quando precisei.

À Prof. Dra. Umbertina Reed, pela força e paciência que teve na época da qualificação.

Agradecimento especial aos Prof. Drs. Eduardo Alho, Egberto Reis Barbosa e João Papaterra, que participaram da minha banca de qualificação, pela sabedoria e contribuição no intuito de melhorar o meu trabalho, e aos ensinamentos que valerão para toda a vida acadêmica.

Aos colaboradores da Universidade de Sunnybrook Research Institute e da Health Network University (Toronto-Canada), Dra. Flávia Gouveia, Jürgen Germann e Gavin J. B. Elias, que me ajudaram a avaliar e validar os estudos de radiologia deste trabalho e ao Valdo Lopes, pela experiência técnica de fusão de imagens e planejamento estereotático.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Definição e Fenomenologia	8
3.2 Epidemiologia	9
3.3 História Natural da Doença	10
3.4 Neuroanatomia Funcional	11
3.5 Fisiopatologia	15
3.6 Emprego de Técnicas de Tensor de Difusão e Tratografia nos Estudos de Dystonia	21
3.7 Escalas de Avaliação Motora	23
3.8 Questionário de Qualidade de Vida (QoL)	25
3.9 Escala de Avaliação de Resposta ao Tratamento	26
3.10 Tratamento	27
3.10.1 Tratamento clínico	27
3.10.2 Tratamento cirúrgico	30
4 MÉTODOS	37
4.1 Desenho do Estudo	38
4.2 Casuística	39
4.3 Características Gerais dos Grupos	40
4.3.1 Critérios de inclusão	42
4.3.2 Critérios de exclusão	42
4.4 Metodologia	43
4.4.1 Variáveis do Estudo	43
4.4.2 Material Cirúrgico Utilizado	44
4.4.3 Técnica Cirúrgica	44
4.4.4 Método de Análise das Imagens de Tensor de Difusão	47
4.4.5 Estatística	49
5 RESULTADOS	51
5.1 Escalas Motoras Funcionais (UDRS, FMDRS e ADDS)	55
5.2 Qualidade de Vida (SF-36)	61
5.3 Impressão Clínica Global (CGI)	64
5.4 Análise das Imagens da Sequência de DTI	67

6	DISCUSSÃO	71
7	CONCLUSÕES	79
8	ANEXOS	81
9	REFERÊNCIAS.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	- Comissura Anterior
ACh	- Acetilcolina
ADC	- Coeficiente de difusão aparente
ADDS	- <i>Arm Dystonia Disability Scale</i>
al	- Ansa lenticular
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV	- Avaliação
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CGI	- <i>Clinical Global Impression</i>
CSD	- Deconvolução esférica constricta
CSPTC	- Cortico-estriatal-pálido-tálamo-cortical
DA	- Dopamina
DHC	- Distonia de hemicorpo
DM	- Difusibilidade média
DTI	- Imagem por tensor de difusão (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
DWI	- Imagem ponderada por difusão
ECP	- Estimulação cerebral profunda
EEG	- Equações de estimação generalizadas
FA	- Anisotropia fracionada
fct	- Fascículo cerebelo-talâmico
fl	- Fascículo lenticular
FMDRS	- <i>Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>
FSL	- <i>FMRIB Software Library v5.0</i>
ft	- Fascículo talâmico
GDS	- <i>Global Dystonia Score</i>
GOS	- <i>Global Outcome Scale</i>
GPe	- Globo pálido externo
GPI	- Globo pálido interno
GV	- Índice de gravidade da doença
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hip. Neo	- Hipóxia neonatal
IC (95%)	- Intervalo de confiança de 95%
IE	- Índice de eficácia
IPq	- Instituto de Psiquiatria
IHb	- Núcleo lateral habenular
Lpo	- Núcleo látero polar

M1	- Córtex motor primário
M2	- Área motora suplementar
MG	- Melhora global
MI	- Membro inferior
MID	- Membro inferior direito
MIE	- Membro inferior esquerdo
MS	- Membro superior
MSD	- Membro superior direito
MSE	- Membro superior esquerdo
NDN	- Nada digno de nota
nILT	- Núcleo intralaminar talâmico
NOP	- Grupos não operados
NRu	- Núcleo rubro
NST	- Núcleo subtalâmico
OP	- Pacientes operados
PC	- Comissura Posterior
PESS	- Potencial evocado somato-sensitivo
PET	- Tomografias por emissão de prótons
PFC	- Córtex pré-frontal
PMc	- Córtex pré-motor, parte caudal
PMr	- Córtex pré-motor, parte caudal
PPN	- Núcleo pedúnculo-pontino
QoL	- Qualidade de vida
Raprl	- Radiações pré-lemniscas
RM	- Ressonância magnética
ROI	- Região de Interesse
RPCI	- Ramo posterior da capsula interna
SNc	- Substância nigra (parte compacta)
SNr	- Substância nigra (parte reticulada)
T.E.D.	- Tempo de evolução da doença
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Thal_VA/VL	- Núcleos talâmicos ventro-anterior e ventro-lateral
UDRS	- <i>Unified Dystonia rating Score</i>
VApc	- Núcleo ventral anterior, parte parvocelular
Vim	- Núcleo ventral intermédio
VL	- Núcleo ventral lateral
VLa	- Núcleo ventral lateral anterior
VLp	- Núcleo ventral lateral posterior
VM	- Núcleo ventral medial
Voa	- Ventral oral anterior
Vom	- Núcleo ventral oral medial
Vop	- Núcleo ventral oral posterior

VSC	- Volume de substância cinzenta
ZI	- Zona incerta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação das principais estruturas anatômicas e tratos de fibras associados ao núcleo subtalâmico	14
Figura 2 - Esquema simplificado de rede primária envolvendo os gânglios basais, incluindo neuromoduladores extrínsecos	17
Figura 3 - Diagrama simplificado do circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical e córtico-basal gânglio-tálamo-cortical baseado em dados derivados de estudos de rastreamento em macacos	31
Figura 4 - Fluxograma de entrada de pacientes na pesquisa	39
Figura 5 - Cronograma das avaliações	43
Figura 6 - Trajeto do eletrodo de microrregistro (Modo Raster, FHC® (Bowdoinham, USA)).....	46
Figura 7 - Localização da lesão ablativa por coordenadas encontradas na RM pós-operatória e fusão com atlas Schaltenbrand.....	54
Figura 8 - Reconstrução tridimensional da lesão no campo de Forel H1 em relação às comissuras.....	55
Figura 9 - Distribuição dos pontos de FA referente ao córtex motor do grupo operado x não operado	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Correlação dos núcleos talâmicos entre as diversas nomenclaturas em humanos e animais	33
Quadro 2 - Abreviatura dos núcleos talâmicos	33
Quadro 3 - Características dos doentes em relação ao sexo, à idade, à etiologia, ao tempo de evolução, à forma clínica apresentada e ao local da lesão	41
Quadro 4 - Resposta medicamentosa e feitos adversos encontrados no tratamento clínico.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das características dos grupos e resultados dos testes estatísticos.....	52
Tabela 2 - Resultado das comparações múltiplas entre grupos e momentos para a escala UDRS através de comparações múltiplas de Bonferroni	58
Tabela 3 - Resultado das comparações múltiplas entre grupos e momentos para a escala FMDRS através de comparações múltiplas de Bonferroni.....	59
Tabela 4 - Resultado das comparações múltiplas de Bonferroni entre grupos e momentos para a escala ADDS.....	60
Tabela 5 - Descrição dos domínios da escala SF-36 segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.....	63
Tabela 6 - Descrição dos quesitos da escala CGI segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas de Bonferroni	66

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala UDRS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados.....56
- Gráfico 2 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala FMDRS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados.....56
- Gráfico 3 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala ADDS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados.....57
- Gráfico 4 - Valores médios e respectivos erros padrões dos quesitos da escala CGI segundo grupos.....65
- Gráfico 5 - Evolução da FA da substância branca do córtex motor entre os grupos no período de início do tratamento e ao final do seguimento de 1 ano68
- Gráfico 6 - Avaliação da FA na região de interesse do Ramo Posterior da Capsula Interna, no início e ao final do seguimento durante 1 ano70

RESUMO

Azevedo ARC. *Estudo comparativo entre lesões estereotáticas dos campos de Forel e tratamento clínico de pacientes com distonia de hemicorpo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

Distonia de hemicorpo é uma condição neurológica em que o doente apresenta movimentos sustentados de torção, posturas fixas e por vezes movimentos fásicos. Em geral se desenvolve após lesões no sistema nervoso central, secundário a hemorragia, hipóxia, infecções, traumatismos e doenças inflamatórias em sistema nervoso central. Ao que se conhece, a doença advém de alterações plásticas em vias estriato-palido-tálmicas, que são frequentemente de difícil controle clínico e cirúrgico. O presente estudo tem como objetivo avaliar a efetividade da campotomia de Forel para distonia de hemicorpo e avaliar a evolução da doença através de técnicas de imagem por tensor de difusão (DTI) em ressonância magnética. Foi realizado um estudo aberto com 14 doentes, divididos em 2 grupos: operados (n=7) e não-operados, com tratamento clínico (n=7), acompanhados durante um ano através de escalas funcionais de distonia (UDRS, FMDS, ADDS), qualidade de vida (SF-36), índice de melhora global (CGI). Foi observado melhora nas escalas funcionais em relação ao grupo operado de 35% na UDRS, 44% na FMDS e 14% ADDS ($p<0,01$), porém com melhor resultado durante os primeiros 30 dias da doença, não observado sua sustentação durante 1 ano. Houve melhora na qualidade de vida, nos domínios relacionados à dor e vitalidade ($p=0,05$ e $p<0,05$ respectivamente), bem como melhora global do CGI ($p<0,05$). O resultado da avaliação da anisotropia fracionada (FA) mostrou um maior comprometimento após 1 ano no grupo clínico, não observado no grupo de operados. Há benefício do emprego da cirurgia de campotomia de Forel em casos selecionados de DHC. Outros estudos com uma maior amostragem devem ser realizados para melhor entendimento da sustentabilidade de resultados a longo prazo.

Descritores: Distonia secundária; Hemidistonia; Cirurgia estereotática; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Azevedo ARC. *Forel's campotomy for secondary hemidystonia: a comparative study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2019.

Hemidystonia is a neurological disorder in which a patient has sustained torsional movements and fixed postures. It usually develops after damage to the central nervous system secondary to hemorrhage, hypoxia, infections, trauma, and/or inflammatory diseases in the central nervous system. The disorder stems from plastic alterations in the striatal-pallido-thalamic pathways, which are often difficult to control clinically and surgically. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of Forel's campotomy (FC) for hemidystonia and evaluate the disease by diffusion tensor imaging (DTI) techniques and fractional anisotropy (FA). An open-label study was conducted with 14 patients divided into two groups: (1) operated ($n = 7$) and (2) non-operated, clinically treated ($n = 7$). Both were followed for one year using functional dystonia scales (Unified Dystonia Rating, Fahn-Marsden, and Arm Dystonia Disability scales [UDRS, FMRDS, and ADDS, respectively]), and quality of life ([QoL] SF-36) and Clinical Global Impression (CGI) assessments. We found functional scale improvements in relation to the operated group of 44%, 35%, and 14% in the UDRS, FMRDS, and ADDS, respectively ($p < 0.01$); however, better results between 30 and 90 days were observed. There was an improvement in QoL in the pain- and vitality-related domains ($p = 0.05$ and $p < 0.05$, respectively) in addition to overall improvement in CGI ($p < 0.05$). The FA evaluation results showed greater impairment after one year in the clinical group, which was not observed in the operated group. There may be some benefits from FC surgery in selected cases of hemidystonia. Further studies with larger sample sizes should be performed in order to better understand the long-term sustainability of the results.

Descriptors: Secondary dystonia; Hemidystonia; Stereotatic surgery; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

Distonia de hemicorpo (DHC) é uma condição neurológica descrita como ocorrência de movimentos involuntários de torção sustentados, posturas fixas e por vezes tremor distônico. Apesar de haver descrição de casos idiopáticos, em geral se desenvolve após lesões do sistema nervoso central, relacionadas a diversas etiologias como hipóxia, traumatismo craniano, infecção, neoplasias ou doenças autoimunes. Não há um padrão clínico único definido para distonias secundárias, pois diversas etiologias e diferentes padrões de lesão com abrangências também diversas. Admite-se que lesões focais ou loco-regionais em determinadas regiões do encéfalo originem quadro clínico semelhante mesmo que relacionadas a etiologias diferentes. Assim, apesar da fisiopatologia da DHC ainda não ser totalmente conhecida, considera-se a plasticidade de estruturas encefálicas que ocorre após lesões secundárias do sistema nervoso leva nestes casos, a reorganização anômala e mantida de circuitos relacionados ao controle motor.

Frequentemente trata-se de condição de difícil controle. Diversos tratamentos são aplicados com resultados parciais e complementares. Além das medicações orais e aplicação de toxina botulínica, várias técnicas estereotáticas ablativas já foram empregadas, como a talamotomia e a palidotomia, bem como implantes de bomba de fármacos intratecais, e mais recentemente a estimulação cerebral profunda. No entanto, nenhum dos

tratamentos cirúrgicos se mostrou efetivo isoladamente ou a maior parte deles não oferece resultados sustentados. Com isso, é necessária o estudo de métodos terapêuticos mais eficazes.

A motivação do presente estudo ocorreu após a observação de casos de DHC que apresentaram resultados considerados encorajadores com melhora sustentada da condição motora após campotomia de Forel.

O racional em que se baseia este método terapêutico, parte da fundamentação fisiopatológica da doença e de estudos anátomo-funcionais de vias palido-fugais, estriato-palidais, palido-talâmicas e cerebelo-talâmicas. Todas essas regiões deram origem a alvos terapêuticos estereotáticos para diversas doenças desde a década de 1960. A ablação cirúrgica visa a interrupção de vias anômalas neoformadas a partir da plasticidade mal adaptativa após a lesões secundárias que fisiopatologicamente ocorrem na distonia. Como há diversos quadros clínicos observados nas distonias secundárias, admite-se que cada topografia de sintomas corresponda a vias específicas, o que dificulta enormemente o tratamento cirúrgico por intervenções pontuais. Adicionalmente, a região dos campos de Forel e a zona incerta possuem um denso entroncamento de vias, que conectam diversas estruturas, que participam do controle motor e que consequentemente se relacionam com as distonias. Deste modo, consideramos a probabilidade da lesão ablativa da região ser um ponto-chave para a proposta terapêutica.

A cirurgia ablativa estereotática, como a aplicada em outros distúrbios de movimento, pode ser uma opção de tratamento na distonia secundária para ganho de função e facilitador para reabilitação, tendo em vista de se tratar de uma doença não progressiva.

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- a) Avaliar o efeito do tratamento cirúrgico em comparação ao tratamento medicamentoso para distonia de hemicorpo ao por meio de escalas funcionais motoras e de qualidade de vida.
- b) Avaliar as alterações encefálicas de substância branca e cinzenta dos indivíduos operados e não operados durante um ano por meio de métodos de tensor de difusão por ressonância magnética.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição e Fenomenologia

Distonia é um distúrbio de movimento caracterizado por uma síndrome de contração muscular sustentada, frequentemente causando movimentos tortuosos e repetitivos, ou posturas anormais (Fahn, 1988). Os movimentos da distonia são variados e fenomenologicamente mais ricos que outros distúrbios do movimento hipercinético. As posturas são um fenótipo comum em doenças neurológicas e ortopédicas, tanto é que o termo distonia já foi usado de forma inadequada para se referir a condições que são melhor denominadas "pseudodistônicas". Postura distônica é um termo usado com mais frequência para descrever fenótipos de formas relativamente distintas de distonia, não associadas a outras características neurológicas e sem evidências de outras anormalidades patológicas (Bressman, 2004).

O termo distonia "secundária" também é discutível, pois pode indicar uma distonia não isolada, relacionada a uma doença definida ou, mais geralmente a uma etiologia conhecida. Como o termo "distonia secundária" refere-se a qualquer distonia que não é primária, qualquer distonia com uma causa conhecida e adquirida pode ser classificada como secundária (Frucht, 2013).

Por fim, conforme o último Consenso da Sociedade Internacional de Distúrbios de Movimento (*Movement Disorder Society* [MDS]) descreveu

como um distúrbio de movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes, que causam movimentos anormais, sendo muitas vezes repetitivos, posturais ou ambos. Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, de torção e podem eventualmente aparecerem tremores. A distonia de hemicorpo é um subtipo de distonia secundária, que afeta apenas um dimídio corporal, associada na maioria das vezes a uma lesão estrutural cerebral, caracterizados por espasmos musculares anormais e posturas indesejadas ao paciente de forma sustentada, alguns casos acompanhados de tremores ou com algum tipo de distorção do controle motor. Apesar de acometer qualquer idade, o início dos sintomas e o exame radiológico são cruciais para o diagnóstico (Albanese *et al.*, 2013a).

3.2 Epidemiologia

A prevalência e a incidência para distonias secundárias, até o momento, não foram estimadas globalmente. Em geral, eles dependem do processo primário da doença. Não há maiores estudos na literatura sobre prevalência e incidência de distonias secundárias, diferentemente do que já foi publicado para distonias primárias e distonia cervical (ESDE, 2000; Defazio, 2010; Defazio *et al.*, 2013).

3.3 História Natural da Doença

Em detalhada revisão da literatura, Chuang *et al.* (2002) identificaram 158 casos de DHC. As causas detectadas foram após acidente vascular cerebral (48,5%), trauma (17%), lesão hipóxica perinatal (8,8%), tumor (5%), infecção (5,7%) e malformação arteriovenosa (4%). A média etária de início foi de 25,7 anos, variando entre 3 e 74 anos de idade. Em outro estudo com 122 doentes, 46 (25 masculinos e 21 femininos) apresentavam distonia sintomática. A causa mais frequente foi a distonia tardia (34,8%), seguida de lesão hipóxica cerebral perinatal (30,4%) e outras causas, como acidente vascular encefálico (13%), encefalite (6,5%) e doença de Wilson (4,3%). A lesão cerebral perinatal e a distonia pós-encefálica foram observadas na faixa etária mais jovem, enquanto as etiologias pós acidente vascular encefálico foram observados no grupo etário mais velho. A idade média de início da distonia foi de 22,5 anos, com um intervalo de 1 a 61 anos. Vinte pacientes tiveram o início da doença na infância, três na adolescência e 23 na idade adulta (Ferraz e Andrade, 1992).

A maioria das DHCs são secundárias a algum tipo de lesão estrutural do sistema nervoso central, se desenvolvem provavelmente por modificações neuroplásticas após um período de hemiplegia ou hemiparesia, que podem variar de duas semanas a 17 anos. Observa-se latências variáveis para o desenvolvimento, dentro de um ano em pacientes após acidente vascular encefálico, de 6 meses a 4 anos de evolução para acometidos na fase adulta e de 1 mês a 32 anos quando a lesão encefálica adquirida antes dos 7 anos de idade (Pettigrew e Jankovic, 1985; Cerovac *et al.*, 2007).

Estudos anteriores dos sistemas dopaminérgicos e colinérgicos em animais, nos deixaram claro que as alterações encefálicas consequente às lesões hipóxico-isquêmicas perinatais e outras causas de lesão cerebral precoce, comumente referidas como "encefalopatias estáticas da infância", na verdade não eram estáticas, mas que evoluíam ao longo do tempo (Przedborski *et al.*, 1991; Kostić *et al.*, 1991), ou descritos como déficits neurológicos iniciais mínimos, porém com desenvolvimento de distonia com início tardio (Marsden *et al.*, 1985). Gupta e Pandey (2018), em recente revisão, avaliaram a evolução da doença distônica após lesão talâmica, mostraram que o início do quadro foi agudo em mais da metade dos casos.

3.4 Neuroanatomia Funcional

O estriado é formado pelo núcleo caudado e pelo núcleo lentiforme (que é o conjunto do putâmen e do globo pálido). Recebe *inputs* de todas as regiões do córtex, e estes fazem sinapses excitatórias com o principal tipo neuronal do estriado, o neurônio espinhal mediano. É também conhecido como a estrutura, na qual recebe a maior concentração de dopamina, que em qualquer outra parte do encéfalo. Evidências publicadas anteriormente mostraram que a dopamina é um cofator essencial para o fortalecimento sináptico das sinapses córtico-estriatais excitatórias. Em resumo, o estriado é o portal de entrada principal do sistema dos gânglios basais, que fazem ligação com o córtex cerebral (Miller, 2008).

O núcleo subtalâmico (NST) é uma estrutura biconvexa rodeada por feixes densos de fibras mielinizadas. Seus limites anterior e lateral são

envolvidos por fibras da cápsula interna que separam este núcleo lateralmente do globo pálido. Rostromedialmente, o NST está confinado sob e adjacente ao campo H de Forel e área hipotalâmica lateral posterior. Posteromedialmente é adjacente ao núcleo rubro (NRu). Seus limites ventrais são o pedúnculo cerebral e a substância nigra (ventrolateralmente). Em sua face dorsal, o NST é limitado por uma porção do fascículo lenticular e pela zona incerta, que separam esse núcleo do tálamo ventral. As fibras dopaminérgicas nigrostriatais deixam os aspectos dorsal e medial da substância nigra compacta (SNc) e cursam medial e dorsalmente em relação ao NST (por meio do feixe prosencefálico medial), alcançando o campo H de Forel, de onde ascendem para arborizar terminalmente no estriado (Hamani *et al.*, 2004).

Os campos H foram descritos pela primeira vez em estudo sobre a organização e estrutura da região tegmentar em 1877, pelo psiquiatra e neuroanatomista suíço Auguste-Henri Forel. Ele notou três feixes distintos de fibras fortemente mielinizadas localizados dentro da região subtalâmica, e os chamou de “Haubenfelder” (do alemão: campo em formato de capuz) - campos tegmentais H, H1 e H2. Os tratos atualmente conhecidos por trafegarem pelos campos H incluem projeções pálido-talâmicas e cerebelo-talâmicas, fibras do leminisco medial e trigeminal, trato espino-talâmico, fibras nigro-rubrais e parte das fibras nigro-estriatais, conforme mencionadas acima. Além disso, supõe-se que as fibras mamilo-tegmentais, bem como as extensões ascendentes da formação reticular, passem pelos campos de Forel (Neudorfer e Maarouf, 2018).

Os campos de Forel constituem uma grande convergência de fibras palidofugais que transmitem informações somestésicas, motoras, associativas e límbicas das estruturas anatômicas centrais, ou seja, dos circuitos dos núcleos da base para o grupo nuclear ventral do tálamo e completando o sistema córtico-estriatal-palido-tálamo-cortical. As fibras se originam do aspecto ventromedial do globo pálido interno (GPI), se dividem em dois grandes tratos - ansa lenticular (al) que ocupa a porção mais anterior e circunda a capsula interna, enquanto o fascículo lenticular (fl); perfuram a cápsula interna, no campo H2 formam um feixe ventral para a zona incerta e se reúnem no campo H de Forel, na região pré-rubral (Figura 1). No tálamo, as fibras cerebello-talâmicas projetam-se principalmente para o núcleo talâmico lateral posterior ventral, com colaterais atingindo o núcleo ventral lateral anterior, núcleo central lateral e complexo nuclear do centro-mediano e parafascicular. O fascículo talâmico sequencialmente ascendem ao tálamo pelo campo H1 de Forel (Alexander e Crutcher, 1990; Hamani *et al.*, 2004; Nieuwenhuys *et al.*, 2008; Neudorfer e Maarouf, 2018).

A zona incerta (ZI) é um núcleo que se continua desde a substância reticular do mesencéfalo e encobre o NST, ocupando seus aspectos dorsal e posterior. Encontra-se entre o campo H1 de Forel dorsalmente, H2 ventralmente e H medialmente. Possui extensas conexões recíprocas com o cerebelo, formação reticular do tronco encefálico, núcleo pedúnculo-pontino, porção reticulada da substância negra, globo pálido interno, colículo superior, tálamo, córtex cerebral e medula espinhal. Também é um nodo importante dentro dos gânglios tálamo-córtico-basal e circuitos cerebello-tálamo-cortical,

fazendo a conjunção do comportamento motor com a entrada sensitiva por meio de suas conexões com estruturas mais caudais no tronco encefálico. Os neurônios da ZI são principalmente GABAérgicos e portanto considerados inibitórios em seus alvos de projeção, enquanto algumas projeções são excitatórias glutamatérgicas ou dopaminérgicas (Blomstedt *et al.*, 2009).

Fonte: Modificado de Hamani *et al.* (2004)

Figura 1 - Representação das principais estruturas anatômicas e tratos de fibras associados ao núcleo subtalâmico

3.5 Fisiopatologia

Inicialmente postulava-se que a distonia poderia ocorrer devido à entrada disfuncional de estímulos para o córtex pré-motor por uma via anormal do tálamo, devido as lesões do próprio tálamo ou do estriado. Atualmente considera-se também que outras vias não córtico-espinhais podem estar envolvidas na modulação do movimento coordenado, dentre elas a vias cerebelo-rubro-talâmica, feixe pálido-fugal e tálamo-pálido-estriatal (Marsden *et al.*, 1985).

Inicialmente a disfunção colinérgica foi considerada empiricamente como a principal hipótese por dados clínicos relacionados às terapias com drogas anticolinérgicas, descritas como parcialmente efetivas no tratamento da distonia (Fahn, 1983), atualmente há uma grande e crescente evidência de anormalidades nos sistemas dopaminérgico e colinérgico, nos quais a plasticidade sináptica no estriado é fortemente influenciada por tais neuromoduladores (Peterson *et al.*, 2010).

Embora a fisiopatologia da distonia possa estar relacionada a uma interrupção da atividade do circuito córtico-estriatal-pálido-tálamo-cortical (CSPTC), os mecanismos exatos ainda são incertos. Nenhuma alteração morfológica grave envolvendo componentes específicos do circuito CSPTC motor ou vias de neurotransmissores específicos foram consistentemente identificados na distonia (Figura 2). Estudos eletrofisiológicos indicam que a anormalidade não é tão simples, como o aumento ou diminuição da relação entre dopamina/acetilcolina do circuito CSPTC motor, mas decorre de uma provável interrupção do padrão de comunicação entre duas estruturas (Peterson *et al.*, 2010).

O estriado é particularmente sensível ao sofrimento hipóxico-metabólico, por isso acidentes vasculares cerebrais, malformações vasculares ou hipoxia perinatal podem induzir alterações estruturais em tais regiões propícias ao desenvolvimento da DHC. Apesar desta evidência ser indireta, ela sustenta que a plasticidade sináptica disfuncional no estriado pode ser uma característica fisiopatológica comum às várias formas de distonia com expressões clínicas díspares (Peterson *et al.*, 2010). A expressão topográfica dos sintomas da DHC é consistente na maioria dos casos com a localização da lesão no estriado (Hankey e Sadka, 1989; Midgard *et al.*, 1989; Kostić *et al.*, 1996; Lehericy *et al.*, 1996; Krystkowiak *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1998; Kelley e Jain, 2000).

O estriado influencia diretamente sobre as vias de saída dos gânglios basais, através do globo pálido interno e substância nigra reticulada para o tálamo e de retorno às áreas motoras corticais, sendo atribuído um papel de "bloqueio sensorial" aos gânglios basais, que tem o objetivo de filtrar a informação sensorial repassada ao sistema córtico-espinhal (Kaji, 2001; Murase *et al.*, 2000).

Fonte: Peterson *et al.* (2010)

DA= Dopamina; ACh = Acetilcolina; Thal_VA/VL= Núcleos talâmicos ventro-anterior e ventro-lateral; nILT = Núcleo intralaminar talâmico; IHb = Núcleo lateral habenuar; GPe = Globo pálido externo; GPI = Globo pálido interno; SNr = Substância nigra (parte reticulata); SNc = Substância nigra (parte compacta); *Striatus* = Corpo estriado; PPN = Núcleo pedúnculo-pontino

Figura 2 - Esquema simplificado de rede primária envolvendo os gânglios basais, incluindo neuromoduladores extrínsecos. Linhas sólidas com pontas de flecha triangulares retratam projeções excitatórias. Linhas tracejadas com cabeças de seta oval representam projeções inibitórias

Estudos experimentais mostram que o modelo de vias motoras postula que, os diversos subtipos de distonia não são resultados da disfunção de uma única região do cérebro. Mais que isso, diferentes regiões do cérebro estão envolvidas em uma “rede de processamento de informações motoras” na qual se inclui os gânglios da base, cerebelo, tálamo e córtex, e que para diferentes tipos de distonia, o ponto de partida pode ser diferente. Este modelo de “rede motora” foi endossado por inúmeros estudos em animais, quais fornecem evidências de que certos subtipos de distonia podem ter sua origem de disfunções nos gânglios da base, no cerebelo, ou em ambos. Evidências são semelhantes em estudos humanos, embora os resultados não sejam

conclusivos devido aos limites dos tipos de intervenções experimentais que possam ser aplicadas aos mesmos (Jinnah *et al.*, 2017).

Nos casos em que não há anormalidade estrutural do estriado demonstradas em estudos de neuroimagem, é possível que haja mudanças funcionalmente significativas, não visualizadas em estudos de ressonância estrutural. Utilizando-se de técnica de imagem em RM de alta resolução angular de difusão, chamada de deconvolução esférica constricta (CSD), mostra que o sistema córtico-palidal é separado em axônios córtico-espinhais e cortico-pontinos descendentes que percorrem a cápsula interna. É possível a existência de um sistema "córtico-palidal" glutamatérgico direto, que ignore as vias tradicionais diretas, indiretas e hiperdiretas possa ter um impacto significativo na transmissão e processamento de informações através dos circuitos dos gânglios basais, no normal e nos estados distônicos (Milardi *et al.*, 2015).

A teoria da plasticidade mal adaptativa como a base fisiopatológica da distonia surge da ideia que sinapses anormais nos gânglios da base, que desempenham um papel fundamental na função sensitiva, originariam disfunções nos circuitos de controle e integração dos movimentos. Na distonia de causa secundária, lesões em núcleos ou em conexões dos circuitos desencadeariam alterações plásticas anormais que culminariam em desequilíbrio funcionais, consequente alterações clínicas da distonia. Nas fases iniciais, a distonia é produzida somente na ação, ou seja, durante a execução dos movimentos, composta por contrações musculares sustentados no auge do movimento, comumente em torção. Quando ocorrem

sucessivamente, progridem para posturas anormais de tempo mais prolongado. Devido ao movimento anormal excessivo, circuitos que ativam a musculatura agonista, na ausência da inibição de outros grupamentos musculares, os distônicos apresentam contração simultânea de músculos antagonistas não solicitados. Assim ocorre o fenômeno descrito como co-contratação, a principal característica do movimento distônico. Quando observado por meio de técnicas de eletroneuromiografia, a co-contratação em geral ocorre durante os movimentos voluntários, não estando presente em fase de repouso (Hallett, 2004).

Com a evolução da doença, há a presença de movimentos distônicos em outros grupos musculares nas ações voluntárias e começam a aparecer mesmo em repouso, tornando-se mais fortes e frequentes ao movimento voluntário. Numa fase tardia, cada vez menos uma ação voluntária pode controlar os movimentos distônicos, outros grupos musculares distantes também passam a serem afetados, assim descrito como “mecanismo de transbordamento” (Fahn *et al.*, 2011).

Normalmente, ao realizarmos movimentos específicos, há ativação de neurônios corticais da área motora primária, e estes suprimem a realização movimentos antagônicos na mesma área. A supressão de movimentos antagônicos indesejados é realizada por efeito de inibição lateral. O mesmo é percebido na área cortical somestésica, sendo que, quanto maior for a precisão do movimento, maior será a inibição do movimento antagônico (Hallett, 2003; Beck e Hallett, 2011).

Estudos de ativação cortical por meio de tomografia por emissão de

prótons (PET) em pacientes com distonia mostrou hipoativação em áreas corticais somestésicas e em área motora suplementar (M2), região que recebe *inputs* tanto do neocórtex, quanto dos núcleos da base. A hipótese é que uma disfunção na integração sensitivo-motora dentro da M2 possa desempenhar um papel importante na fisiopatologia da distonia (Lerner *et al.*, 2004). Os *inputs* proprioceptivos processados pelos neurônios da área M2 apresentaram-se dramaticamente elevados nos campos receptores sensitivos, levando um a um desequilíbrio entre *inputs* sensitivos e motores (Cuny *et al.*, 2008).

Resultados de potencial evocado somato-sensitivo (PESS) em pacientes distônicos mostram uma anormalidade de mecanismos inibitórios intracorticais de baixa latência na curva de recuperação, semelhantes aos do sistema motor, como alterações no domínio têmporo-espacial. Isso explica a disfunção sensitiva nos doentes que apresentam dificuldade de discriminação em dois pontos no dimidio afetado (Tamura *et al.*, 2008; Nakata *et al.*, 2008).

O cerebelo exerce poderosa influência sobre o sistema somestésico. Por exemplo, as alterações da excitabilidade cortical após a estimulação magnética transcraniana repetitiva são mediadas pelo cerebelo (Daskalakis *et al.*, 2004; Nordeyn *et al.*, 2005). Ao contrário dos gânglios basais, que recebem informações sensitivas indiretamente, o cerebelo é o receptor direto da entrada sensitiva da medula espinhal. Deste modo, o cerebelo pode afetar o limiar somestésico no córtex, o qual desempenha importante função no domínio têmporo-espacial (Restuccia *et al.*, 2001; Pastor *et al.*, 2004; Quartarone e Hallett, 2013). Porém, um estudo que empregou técnicas de

estimulação magnética transcraniana e avaliação do paradigma de piscar dos olhos conseguiu demonstrar em pacientes com distonia primária, que há aumento da excitabilidade cortical com redução deste paradigma. Enquanto que, doentes de DHC, apesar da excitabilidade cortical anormalmente aumentada apresentaram um paradigma normal, sugerem a ausência de envolvimento funcional das vias cerebelares na DHC (Kojovic *et al.*, 2013).

3.6 Emprego de Técnicas de Tensor de Difusão e Tractografia nos Estudos de Distonia

A imagem ponderada por difusão (DWI) é uma ferramenta indispensável no exame de avaliação de patologias do sistema nervoso central. O DWI explora o movimento aleatório das moléculas de água. A extensão da celularidade do tecido e a presença de membrana celular intacta ajudam a determinar a impedância da difusão da molécula de água. Esta impedância da difusão das moléculas de água pode ser avaliada quantitativamente usando o valor do coeficiente de difusão aparente (ADC). Qualquer alteração biológica ou patológica que cause alterações na microestrutura do tecido será, em princípio, detectada por alterações no ADC (Garcia Otadyt, 2016).

A difusão da água no cérebro é relativamente restrita, e dependendo dos parâmetros da sequência de pulso por difusão, pode-se observar mais ou menos esta restrição. A restrição é maior quando ocorre perpendicularmente às fibras da substância branca, chamado de difusão anisotrópica e tem duas importantes observações: a) qualquer alteração na citoarquitetura, o nível

será refletido na imagem de tensor de difusão (DTI), tornando este método extremamente sensível às mudanças patológicas; b) com base na orientação, quanto mais rápida a difusão em um voxel, as trajetórias da substância branca podem ser reproduzidas através de cores diferentes (Garcia Otadyt, 2016).

A partir da DTI são derivadas duas medidas que trazem informações sobre a microestrutura tecidual - a anisotropia fracionada (FA) e a difusibilidade média (DM). A FA é uma medida de difusão anisotrópica da água, qual representa a orientação do eixo das estruturas dos feixes de fibras ao longo como as moléculas de água se movem de modo preferencial. Valores altos de FA são considerados representativos de fatores como maior grau de mielinização e de densidade axonal. A DM é uma medida de difusão anisotrópica da água numa direção não colinear ou de difusão livre. Representa uma perda de anisotropia que resulta em aumento na difusão livre da água e, em consequência, aumento da difusibilidade. A perda da difusão anisotrópica pode estar relacionada à anormalidades dentro da microestrutura tecidual, traduzindo a sua integridade estrutural (Engelhardt e Moreira, 2008).

Deve ser lembrado que as vias identificadas pela tratografia não representam fibras nervosas individuais, nem feixes dessas fibras. Mas sim, vias representadas de formas abstratas de possíveis trajetos através da substância branca do cérebro.

Nos doentes portadores de distonia tarefa-específica (tipo câimbra-do-escrevão) foram observados alterações de FA nos tratos que conectam as áreas primárias sensoriais com estruturas subcorticais, sendo possível demonstrar redução da FA em regiões do trato córtico-espinhal, fibras tálamo-

corticais e córtico-estriatais adjacentes ao ramo posterior da cápsula interna (Delmaire *et al.*, 2009). Além do mais, a redução de FA pode ser observada na distonia secundária. Uma análise da região de interesse (ROI) do ramo posterior da capsula interna (RPCI) mostrou que há redução da integridade da substância branca na distonia secundária em comparação ao grupo de distonia primária, e que essa redução da FA pode ser responsável por diferenças na resposta ao tratamento cirúrgico, quando comparado as respostas entre distonia primária e secundária (Lumsden *et al.*, 2016).

Pacientes com distonia focal tarefa-específica, como na câimbra-do-escrevão também apresentaram mudanças no volume de substância cinzenta (VSC) relatadas na região da mão no córtex sensitivo-motor, putâmen, tálamo e cerebelo, bem como alterações no ramo posterior da cápsula interna e estruturas adjacentes. As diminuições do VSC no putâmen dorsal anterior e estriado ventral são descritos em distonias não tarefa-específicas, porém não observadas nas distonias tarefa-específicas, quando comparado aos controles (Ramdhani *et al.*, 2014).

As medidas de perda ou atrofia tecidual da substância cinzenta cortical são clinicamente relevantes, pois se correlacionam com o comprometimento cognitivo (Amato *et al.*, 2007) e estão mais intimamente associadas à incapacidade física do que a atrofia cerebral total (Fisher *et al.*, 2008).

3.7 Escalas de Avaliação Motora

Apesar das diversas escalas validadas na literatura, somente artigos publicados nos últimos 10 anos começaram a usá-las como recurso oficial de

avaliação. Na maioria dos trabalhos até então, o índice de melhora era reportado de acordo com graus atribuídos, através de notas de 0 a 4 (*Global Outcome Scale* [GOS]) ou na forma descritiva, podendo ser significativa, moderada, pouca ou sem melhora. A maioria destes trabalhos retrata mais um índice de satisfação do doente, que propriamente uma resposta específica ao tratamento (Munding *et al.*, 1970; Pettigrew e Jankovic, 1985; Yoshor *et al.*, 2001; Chuang *et al.*, 2002).

Fahn e Marsden foram pioneiros em formular uma escala específica para distonia primária, a *Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (FMDRS), porém como a fenomenologia é variada, torna-se difícil a aplicação em todas as formas de distonias (Fahn *et al.*, 1987). Burke *et al.* (1985) em revisão sistemática mostram uma limitação das escalas validadas usadas em distonia. A confiabilidade depende do avaliador e os resultados são dados para o escore total do FMDRS, sem relatar o nível de concordância entre os subescores das diferentes regiões do corpo e o escore total.

A FMDRS é composta de duas subescalas: uma subescala de movimento, baseada no exame do paciente e uma subescala de incapacidade, com base no relatório do paciente sobre deficiência nas atividades da vida diária. A subescala do movimento avalia a severidade da distonia e fatores provocadores em nove áreas do corpo, incluindo olhos, boca, fala e deglutição, pescoço, tronco e braços e pernas. Todos os itens têm uma pontuação de 5 pontos. O fator provocador avalia a relação da distonia com a ação, de 0 (sem distonia em repouso ou com ação) a 4 (distonia em repouso). O escore obtido para os olhos, boca e pescoço são cada

multiplicado por 0,5, antes de serem inseridos no cálculo da pontuação total, de modo a diminuí-los. O subescore FMDRS do movimento total é fornecido pela soma dos produtos dos fatores de provocação, gravidade e ponderação. O escore total de FMDRS é de 120. A subescala de incapacidade é composta por sete itens para atividades da vida diária, como fala, escrita, alimentação, alimentação, higiene, vestir e caminhar. Um ponto fraco encontrado na escala FMDRS é que não avalia detalhadamente as áreas corporais individuais, como avaliações separadas para membros proximais e distais; além disso, incluído no FMDRS, há uma avaliação subjetiva do paciente para fala e deglutição (Albanese *et al.*, 2013b). As pontuações totais do FMDRS, *Unified Dystonia Rating Score* (UDRS) e *Global Dystonia Score* (GDS) foram altamente correlacionadas entre si (Comella *et al.*, 2003).

A *Arm Dystonia Disability Scale* (ADDS) foi projetada para quantificar a deficiência do membro superior em uma escala de 0% a 100%, sendo 100% indica a falta de deficiência. A descrição original do ADDS, informa que "os pacientes devem verificar as atividades que se aplicam". Isso é consistente com a descrição original da escala FMDRS, que serviu de base para o ADDS. Porém, apesar de que a ADDS fosse originalmente destinada a ser avaliada pelo paciente, em alguns casos, os dados podem ser adquiridos por especialistas perguntando verbalmente aos pacientes (Priori *et al.*, 2001).

3.8 Questionário de Qualidade de Vida (QoL)

O *SF-36® Health Survey* é um instrumento de 36 itens para medir o estado da saúde e os resultados do ponto de vista do paciente. Projetado para

uso em pesquisas de populações gerais e específicas, avaliações de políticas de saúde e prática clínica e pesquisa, a pesquisa pode ser auto realizada por pessoas com 14 anos de idade ou mais, ou realizada por especialistas treinados, pessoalmente ou por telefone. O formulário SF-36® mede oito conceitos de saúde, que são relevantes em todas as idades, doenças e grupos de tratamento: capacidade física, limitações de funções devido a problemas de saúde física, dor corporal, saúde geral, vitalidade (energia/fadiga), atividades sociais, limitações de funções por problemas emocionais e saúde mental (sofrimento ou bem-estar psicológico). O sistema de pontuação padronizado de pesquisas fornece um perfil de oito pontuações de saúde, duas medidas resumidas e uma autoavaliação de mudanças no estado de saúde (Ware *et al.*, 1993).

3.9 Escala de Avaliação de Resposta ao Tratamento

O *Clinical Global Impression* (CGI) é avaliado por meio de uma escala de sete pontos, com a escala da gravidade da doença usando uma série de respostas de 1 (normal) a 7 (entre os pacientes mais gravemente doentes). Os escores CGI-C variam de 1 (muito melhorado) até 7 (muito pior). As classificações de resposta ao tratamento devem levar em conta tanto a eficácia terapêutica como os eventos adversos relacionados com o tratamento e variam de 0 (melhoria marcada e sem efeitos colaterais) e 4 (inalterados, pior e efeitos colaterais que superam os efeitos terapêuticos). Cada componente do CGI é classificado separadamente; o instrumento não produz uma pontuação global. A seção de gravidade e melhora da doença deste

instrumento é usada com mais frequência que a seção de resposta terapêutica. O CGI provou ser uma forte medida de eficácia em muitos ensaios de intervenções clínicas, sendo fácil e rápido de administrar, desde que o avaliador conheça bem o paciente (CGI, 1976).

3.10 Tratamento

3.10.1 Tratamento clínico

Os medicamentos anticolinérgicos, embora úteis em todos os tipos de distonias, foram amplamente superados pela terapia com toxina botulínica utilizada no tratamento de distonias focais e segmentares. Triexafenidil (Artane[®]) é um de alguns medicamentos orais testados no tratamento da distonia por estudo controlado duplo-cego. Embora alguns pacientes tenham usado até 140 mg/dia, a maioria deles relata efeitos adversos como sonolência, confusão ou dificuldade de memória, mesmo relacionada a dose mais baixa, limitando assim a utilidade desta terapia (Burke *et al.*, 1986). Em um estudo de 20 pacientes cognitivamente intactos com distonia, apenas 12 que conseguiam tolerar de 15 mg a 74 mg de triexifenidil diário, apresentaram letargia e redução da cognição, particularmente nos pacientes mais idosos (Taylor *et al.*, 1991). Uma revisão sistemática publicada recentemente mostrou que não há nível de evidência suficiente sobre a eficácia do triexifenidil na paralisia cerebral para mudança nos desfechos da distonia, como menor efeitos adversos, melhora na função do membro superior ou maior participação nas atividades da vida diária (Harvey *et al.*, 2018).

O Biperideno (Akineton[®]; Cinetol[®]) é uma droga anticolinérgica distribuída em larga escala pelas instituições de saúde pública do Brasil. Apesar da indicação no controle de distonias secundárias e outros distúrbios de movimentos hiperkinéticos, são relatados na literatura alterações de memória e nas habilidades visuoespaciais em tratamentos de longo prazo (Wezenberg *et al.*, 2005). Parece ser mais tolerado em jovens com distonia de torção e boa resposta terapêutica quando iniciado com 2 mg/dia quando utilizado em titulação lenta, chegando a doses de até 40 mg/dia, conforme relatado em estudo (Oztekin *et al.*, 1991). De outro modo, Fahn (1987) reportou cinco casos na literatura, quais não responderam a alta dose de anticolinérgico. Marsden *et al.* (1984), também relataram pouca resposta ao tratamento da distonia grave, mesmo com altas doses de anticolinérgicos e não demonstrou diferença entre casos de distonias primária e secundária.

Os benzodiazepínicos (diazepam, lorazepam ou clonazepam) podem proporcionar benefícios adicionais aos pacientes, cuja resposta a fármacos anticolinérgicos é insatisfatória. O clonazepam pode ser particularmente útil em pacientes com distonia tipo mioclonia, sendo o mais utilizado. Em um estudo aberto, o clonazepam e outros benzodiazepínicos foram considerados benéficos em 16% dos pacientes com vários tipos de distonia. (Greene *et al.*, 1988).

A Tetrabenazina é um agente redutor de amina pré-sináptica. Pode ser iniciado como uma única dose de 12,5 mg, uma vez ao dia, e incrementado em 12,5 mg a cada 3 a 5 dias, até a dose plena de 25 a 100 mg ao dia. Os efeitos colaterais incluem sonolência, parkinsonismo, depressão, insônia,

nervosismo, ansiedade e acatisia. Sua principal vantagem é que não causa discinesia tardia (Cloud e Jinnah, 2010). É usada desde a década de 1950 nos Estados Unidos e, apesar de não ser comercializada no Brasil (atualmente sob importação e autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]), é considerada eficaz para o tratamento de uma variedade de distúrbios de movimentos hiperkinéticos, como coreia, tiques, discinesia tardia, mioclonia e distonia (Jankovic, 1982; Kenney *et al.*, 2007). Estes resultados foram confirmados em análises retrospectivas de dados e outros grandes estudos abertos (Jankovic e Orman, 1988; Jankovic e Beach, 1997).

O baclofeno é um agonista de receptor GABA-b, é utilizado como principal indicação para tratar a espasticidade, mas também foi considerado benéfico em doses diárias de cerca de 60 mg a 120 mg em alguns pacientes com distonia segmentar e generalizada. A experiência subsequente com as infusões de baclofeno intratecal tem sido bastante encorajadora, particularmente em pacientes com "distonia espástica" envolvendo as pernas e tronco associado à paralisia cerebral ou outras formas secundárias de distonia (Cloud e Jinnah, 2010).

A toxina botulínica foi introduzida na prática clínica no final dos anos 1980. Revolucionou o tratamento da distonia e outros distúrbios que se manifestam por contrações musculares anormais, excessivas ou posturas inadequadas (Pullman *et al.*, 1996; Hallett *et al.*, 2009). Estudos indicam que a latência média do tempo da injeção até o início da melhora é de 3 a 4 dias, com uma duração média de 3 meses. Porém, o benefício total pode durar até

6 meses. Os efeitos colaterais são relativamente incomuns e podem incluir ptose palpebral transitória, diplopia, lacrimejamento e hematoma local. Essas complicações geralmente melhoram espontaneamente em menos de duas semanas (Jankovic, 2013).

Em uma revisão com pacientes portadores de DHC, comparando o uso de medicamentos anticolinérgicos e benzodiazepínicos, mais de um terço dos ensaios foram interrompidos por causa de efeitos colaterais e aproximadamente 50% foram apenas parcialmente efetivos. Os benzodiazepínicos foram os medicamentos mais eficazes, e ao contrário de observado em outros centros (Fahn, 1983), os fármacos anticolinérgicos foram menos eficazes, com uma taxa de resposta positiva em apenas 30% (Chuang *et al.*, 2002).

3.10.2 Tratamento cirúrgico

O principal fundamento para tratamento dos distúrbios de movimento em neurocirurgia funcional está ligado ao tálamo e à rede tálamo-cortical, através dos tratos pálido-talâmico e cerebelo-talâmico, respectivamente. A importância disso é tanta que, dependendo do quadro clínico com envolvimento de componente cerebelar, pode influenciar na escolha do alvo estereotático para realizar a ablação. Os núcleos cerebelares se projetam para o tálamo motor através do fascículo cerebelo-talâmico (fct). Então são indicados alvo estereotático no núcleo vim. Enquanto que as conexões eferentes do GPi ao tálamo ascendem através da ansa lenticular e do fascículo lenticular, que se fundem para formar o fascículo talâmico (ft), qual

faz parte do campo H1 de Forel e, projeta-se principalmente para os núcleos Vop e Voa, quais são outros alvos estereotáticos conforme representado na Figura 3 (Gallay *et al.*, 2008).

Fonte: Modificado de Gallay *et al.* (2008)

M1 = Córtex motor primário; PMc = Córtex pré-motor, parte caudal; SMA-proper = Área motora suplementar; pre-SMA = Área motora pré-suplementar; PMr = Córtex pré-motor, parte caudal; PFC = Córtex pré-frontal; VLp = Núcleo ventral lateral posterior, VLa = Núcleo ventral lateral anterior; VM = Núcleo ventral medial; Vm = Núcleo ventral oral medial; VApc = Núcleo ventral anterior, parte parvocelular; Lpo = Núcleo látero polar; fct = Fascículo cerebello-talâmico; al = Alça lenticular; fl = Fascículo lenticular; ft = Fascículo talâmico

Figura 3 - Diagrama simplificado do circuito córtico-cerebelo-tálamo-cortical e córtico-basal gânglio-tálamo-cortical baseado em dados derivados de estudos de rastreamento em macacos

A nomenclatura talâmica humana foi baseada inteiramente em subdivisões citoarquitetônicas e transferido o conhecimento por analogia do macaco para o homem, como visualizado nos Quadros 1 e 2. Para uniformizar a nomenclatura para pesquisadores e neurocirurgiões, foi proposto uma

terminologia comum para todos os primatas, na qual foi baseada na análise por similaridade pela coloração de Nissl, para mielina e acetilcolinesterase entre tálamos de macacos e humanos. No entanto, essa terminologia raramente foi usada. Neurocirurgiões que realizam intervenções estereotáticas funcionais continuam a usar o atlas de Schaltenbrand, mais amplamente utilizado na prática clínica. Como Hassler foi responsável pela nomenclatura do tálamo neste atlas, sua terminologia ainda é amplamente utilizada na literatura científica, conforme demonstrado no Quadro 1 (Krack *et al.*, 2002).

Hassler *et al.* (1970) observaram um bom efeito para o tremor com lesões ablativas incluindo principalmente Vop, mesmo quando o Vim foi poupado em exames *post-mortem*. Tais achados anatomopatológicos devem ser interpretados com cautela, dadas as dificuldades de identificar corretamente subnúcleos do tálamo humano em material de autópsia. Os autores ainda salientaram que os aferentes cerebelares eram agrupados na base do Vim, e a destruição desses feixes, de acordo com ele, era responsável pelos efeitos benéficos nas cirurgias de núcleo ventral intermédio (Vim). De acordo com Jones (1989), o núcleo ventral oral posterior (Vop) de Hassler é parte do núcleo ventral lateral anterior (VL_a) e não do núcleo ventral lateral posterior (VL_p), porém afirma que ainda pode conter algumas células mais corretamente associadas ao VL_p (*apud* Krack *et al.*, 2002).

Quadro 1 - Correlação dos núcleos talâmicos entre as diversas nomenclaturas em humanos e animais

Kultas-Ilinsky (2001)	Jones (1985); Hirai e Jones (1989)	Hassler (1959)	Olszewski (1952)
VAmc	VAmc	Lpo.mc	VAmc
VApC	VA	Lpo.Do	VApC
VAdc	VI a	Voa	Vlo
VL	VI p	Vop	Area X
		Vim	VPlo
		Dim	VI ps
		Zim	VI c

Fonte: *apud* Krack et al. (2002)

Quadro 2 - Abreviatura dos núcleos talâmicos

Kultas-Ilinsky (2001)	
VA	ventral anterior; mc= magnocelular; pc = parvicelular; dc= densicelular
VL	ventral lateral
Jones (1985), Hirai e Jones 1989	
VA	ventral anterior; mc= magnocelular
VLa	ventral lateral anterior
VLp	ventral lateral posterior
VPLa	ventral posterior lateral, divisão anterior
VPLp	ventral posterior lateral, divisão posterior
Hassler (1959)	
Dim	dorso intermédio interno
Do	dorso oral
Lpomc	láteropolar magnocelular
Vcae	ventral caudal anterior externo
Vcpe	ventral caudal posterior externo
Vim	ventral intermédio
Voa	ventral oral anterior
Vop	ventral oral posterior
Zim	zentral oral intermédio
Olszewski (1952)	
VA	ventral anterior; mc= magnocelular; pc = parvicelular; dc= densicelular
VL	ventral lateral; o = parte oral, ps = parte postrema, c = parte caudal
VPLo	ventral posterior lateral, parte oral

Fonte: *apud* Krack et al. (2002)

A campotomia de Forel foi descrita em 1962 para tratamento de vários distúrbios de movimento (Spiegel *et al.*, 1962). Esta cirurgia estereotática fundamenta-se na lesão ablativa de pequena parte das fibras palido-fugais no campo H de Forel. Esta lesão foi produzida na parte mesencefálica do campo H (dorsolateral ao núcleo rubro e ventrolateral a área tegmental), para os pacientes que já haviam sido tratados para tremor e rigidez parkinsoniana em um estudo anterior. No decurso *post-mortem* constatou-se que lesões na parte talâmica do campo H de Forel e base do núcleo Vop foram mais eficientes que aqueles na parte posterior do mesencéfalo. Estudos posteriores demonstraram que a estimulação deste campo, induzido pela estimulação do tegmento mesencefálico é capaz de aumentar o tremor. Após essa constatação, Wycis e Spiegel (1969) reposicionaram o alvo anterior e lateralmente ao núcleo rubro, aumentando a eficácia do tratamento. Lesões em campos H1 e H2 de Forel não eram realizadas pela justificativa de evitar lesão ao corpo subtalâmico, por estarem justapostas com risco de produzir hemibalismo (Wycis e Spiegel, 1969; Spiegel *et al.*, 1963).

Na subtalamotomia descrita por Mundinger (1965b), o alvo estereotático descrito era semelhante ao de Spiegel *et al.* (1963), porém incluindo os campos H1, H2 e parte do subtálamo. Os sinais associados foram reduzidos em mais de 85% nos pacientes com doença de Parkinson, tremor sintomático e outras desordens hiperkinéticas. Afigura-se que a característica essencial responsável por estes bons resultados foi a interrupção das fibras aferentes extrapiramidais subtalâmicas para o núcleo Vop, bem como a exclusão de sistemas córtico-rubral e córtico-tegmental (Mundinger, 1965a).

Outros alvos para cirurgia ablativa foram utilizados na busca de um

controle motor melhor para os doentes de distonia secundária. Foram encontradas descrições de talamotomia de núcleo ventral lateral (VL) (na nomenclatura de Hassler: Vop, ventral oral anterior [Voa] e Vim), associado ou não à zona incerta para doentes de DHC pós traumatismo craniano (Krauss *et al.*, 1992). Uma revisão de série de casos, que comparam cirurgias estereotáticas ablativas para distonia secundária, mostrou que a palidotomia pode apresentar melhores resultados em relação a talamotomia. Porém, nos grupos que foram submetidos à subtalamotomia, campotomia de Forel e outras lesões ablativas foram em pequeno número, para as quais não foram realizadas análises estatísticas (Imer *et al.*, 2005).

Em outra descrição realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), um paciente desenvolveu 6 meses após quadro de hemiparesia espástica como complicação de meningite bacteriana, um quadro de DHC, qual foi submetido à campotomia de Forel, com uma redução significativa dos movimentos involuntários do membro superior, qual foi observada imediatamente após o procedimento e sustentado o resultado a longo prazo (Fonoff *et al.*, 2011).

Os resultados da estimulação cerebral profunda (ECP) para distonias secundárias continua a ser menos eficaz quando comparada à distonia primária. No entanto, na ausência de outras estratégias de tratamento melhores, a ECP pode ser proposta como terapia para pacientes jovens com distonia adquirida incapacitante (Vidailhet *et al.*, 2013).

Teoricamente a terapia com ECP pode levar a mudanças lentas e plásticas nos gânglios da base ou em alvos a jusante. Estes podem

compensar ou corrigir a “falta virtual” de entrada inibidora fásica para o GPi durante movimentos voluntários. A presença de padrões anormais de atividade espontânea nos neurônios GPi ou ambos durante os registros intraoperatórios dos procedimentos podem revelar mais sobre os correlatos comuns de diversos casos de distonia e ajudar a uma melhor compreensão de sua base fisiológica e tratamento. No entanto, os resultados clínicos da estimulação palidal e talâmica permanecem variáveis entre os pacientes (Fuller *et al.*, 2013).

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O estudo e seu termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Departamento de Neurologia do HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, número 30619614.9.0000.0068 e parecer consubstanciado 673.888 (Anexos A e B).

Trata-se de um estudo clínico aberto, prospectivo, controlado, realizado com pacientes com a fenomenologia de distonia de hemicorpo captados no Ambulatório de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria (IPq) ou encaminhados do Serviço de Distúrbios do Movimento do Instituto Central ambos do Departamento de Neurologia HCFMUSP. O período de recrutamento foi de junho de 2014 a junho de 2016, sendo operados e não operados, realizado seguimento clínico de 1 ano em grupo de operados e controles. Após o uso de medicações orais e/ou aplicações rotineiras de toxina botulínica, que não respondiam minimamente ao tratamento clínico era apresentada a opção do tratamento cirúrgico. Caso o paciente não concordasse continuaria no grupo de tratamento clínico.

4.2 Casuística

De 32 doentes acompanhados no ambulatório, 18 foram excluídos pelos critérios determinados abaixo e ao todo foram seguidos 14 doentes, divididos em dois grupos conforme o fluxograma da Figura 4. Todos receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram orientados quanto à pesquisa. Durante o seguimento foram realizadas avaliações com escalas apropriadas em 30, 90, 180 e 365 dias. Todos realizaram ressonância magnética (RM) no pré-operatório e um ano após o procedimento, em protocolo de DTI de 12 e 20 direções realizados no equipamento de 1.5 T do setor de ressonância do IPq.

TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; OP = Operados, NOP = Não operados

Figura 4 - Fluxograma de entrada de pacientes na pesquisa

4.3 Características Gerais dos Grupos

O presente estudo incluiu doentes tratados entre julho de 2014 e dezembro de 2016 (possibilitando controlos de 1 ano pós-tratamento até dezembro de 2016). Neste período, sete pacientes com quadro de distonia de hemicorpo receberam tratamento clínico baseado em anticolinérgicos, benzodiazepínicos e/ou baclofeno e toxina botulínica, e outros sete além das medicações, foram submetidos à cirurgia de campotomia de Forel. A média de idade dos doentes tratados cirurgicamente (OP) foi de $44,3 \pm 16,8$ anos (mediana 44 anos), com tempo de evolução médio da doença de 14,1 anos enquanto no seguimento clínico (NOP) foi observada a média de $31,6 \pm 15,6$ anos (mediana 28 anos), com tempo de evolução médio de doença de 21,4 anos.

No Quadro 3 encontram-se os dados demográficos. Pode-se observar a predominância do sexo feminino ($n=10$) em relação ao masculino ($n=4$), e como origem da doença, de causa vascular ($n=7$), seguido de hipóxia neonatal ($n=4$). Em relação ao local da lesão, o corpo estriado, apresenta-se como local mais acometido ($n= 5$), seguido do tálamo ($n=4$) e capsula interna ($n= 3$).

Quadro 3 - Características dos doentes em relação ao sexo, à idade, à etiologia, ao tempo de evolução, à forma clínica apresentada e ao local da lesão

Paciente	Sexo	Idade	Etiologia	T.E.D. (anos)	Clínica	Local da lesão na RM
1	F	23	Vascular	17	Distonia tipo torção pior em MSD, mão fechada	Putâmen E
2	F	64	Vascular	1	Distonia com tremor em pior em MSE	Tálamo e mesencéfalo D
2	F	29	Vascular	5	Distonia com tremor, pior em MSE	Putâmen e núcleo caudado D
4	F	63	Vascular	8	Distonia com tremor em MSD e torção em MIE	Tálamo E
5	F	55	Hip. Neo	26	Distonia com tremor em MSE, torção em MIE	Tálamo e ponte D
6	M	32	Vascular	20	Distonia tipo torção em MSD, mão fechada, marcha espástica	Território de ACMe
7	F	44	Hip. Neo	22	Distonia com tremor do MSE, torção em MIE	Núcleo-capsular D
8	M	53	Vascular	16	Distonia tipo torção do MSD, tremor em MID, marcha espástica	Capsula interna e pedúnculo cerebral E
9	M	19	Desconhecida	14	Distonia tipo torção em MSE e MIE, marcha espástica	NDN
10	F	45	Infecção	11	Distonia de MSD tipo tremor, torção em MID	NDN
11	F	15	Vascular	1	Distonia tipo tremor distónico MSE e torção em MIE	Tálamo e pedúnculo D
12	F	43	Hip. Neo	27	Distonia do hemisfério a direita com mão fechada e torção	Putamen E
13	M	18	Hip. Neo	11	Distonia tipo torção do MSD com mão fechada	Putamen bilateral
14	F	28	Desconhecida	14	Distonia com tremor em MSD, marcha parética, torção em MID	NDN

T.E.D = Tempo de Evolução da Doença, MSD = Membro superior direito, MID = Membro inferior direito, MSE = Membro superior esquerdo, MIE = Membro inferior esquerdo, NDN = nada digno de nota; Hip. Neo = hipóxia neonatal, RM = ressonância magnética.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Homens e mulheres não grávidas acima de 18 anos.
- Capacidade de dar consentimento informado em conformidade com a política institucional.
- Tempo de evolução da doença mínima de 1 ano.
- Distonia mantida em apenas um hemisfério, durante a evolução da doença.
- Capacidade de cumprir os testes e acompanhamentos definidos pelo protocolo do estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Distonias de hemisfério secundária a quadro psiquiátrico ou tardia.
- Cirurgia para movimento previamente realizada (palidotomia, talamotomia ou campotomia).
- Idade avançada com quadro demencial.
- Pacientes incapazes de cumprir com o calendário de visitas de estudo e cronograma devido à distância.
- Outras condições médicas que necessitem de provável internação hospitalar durante o estudo (doenças metabólicas, hematológicas, oncológicas e psiquiátricas).

4.4 Metodologia

Foi realizada a coleta sistemática de dados clínicos e demográficos dos doentes elegíveis: identificação, idade, sexo, tempo de doença e causa, na primeira entrevista do estudo.

4.4.1 Variáveis do Estudo

As escalas motoras UDRS e FMDRS (Anexos C) e ADDS (Anexo D), foram realizadas previamente à entrada no protocolo e durante as avaliações AV1, AV2, AV3 e AV4 (Figura 5).

AV = avaliação; 1 - 4 = correspondência entre o tempo e número da avaliação

Figura 5 - Cronograma das avaliações

O formulário de entrevista SF-36 (Anexo E) foi aplicado pré e pós tratamento, enquanto o formulário CGI (Anexo F) foi aplicado na AV1 (30 dias do tratamento) e AV4 (após 1 ano do início do tratamento).

A ressonância magnética no grupo controle foi realizada no início e após 1 ano de seguimento clínico, e no grupo 2, antes do procedimento cirúrgico e um ano após do seguimento pós-operatório. Todos os pacientes

tinham como rotina adquirir imagens na RM de 1.5 T do IPq, em protocolo de imagens volumétricas para neurocirurgia funcional estereotática e sequência de DTI de 12 e 20 direções.

4.4.2 Material Cirúrgico Utilizado

- Aparelho estereotático TM[®] (MICROMAR, Diadema, Brasil).
- *Software* de planejamento MNPS[®] (MEVIS, São Paulo, Brasil).
- Gerador de radiofrequência RF1A[®] (Cosman, Burlington, USA).
- Cânula de radiofrequência 300 mm x 1,6 mm x 4 mm (Cosman, Burlington, USA).
- Sistema de eletrofisiologia intraoperatória com registro por micro eletródios com dois canais (central e lateral) FHC[®] (Bowdoinham, USA).
- Ressonância Magnética Espree 1.5 T Siemens (Erlangen, Alemanha), protocolo de DTI com 20 direções.

4.4.3 Técnica Cirúrgica

No grupo de pacientes operados, os pacientes foram submetidos à cirurgia conforme agendamento de rotina de cirurgia do serviço de Neurocirurgia Funcional do IPq-HCFMUSP.

O implante do halo estereotático TM[®] foi realizado sob anestesia local, sendo realizado a aquisição de imagens com fiduciais na tomografia do Instituto Central, e então o paciente era conduzido até o centro cirúrgico do

IPq. Após a fusão de imagens da tomografia estereotática com as imagens de RM pelo *software* MNPS®, o alvo era pré-determinado por coordenadas (X,Y,Z) baseadas nos fiduciais da tomografia e convertidas para numerais no arco estereotático.

Sob sedação leve e anestesia local do couro cabeludo, o paciente com arco estereotático acoplado a um equipamento de microrregistro com dois canais (um central e um medial), era realizado trepanação e inserção dos eletrodos de microrregistro, e durante o procedimento identificava-se através de sinais neurofisiológicos da despolarização celular, descendo delicadamente os eletrodos a cada 1 mm, pelas regiões do tálamo, zona incerta e subtálamo.

Durante os registros fisiológicos na região tálamo-subtalâmica, ao aprofundar da região do tálamo observa-se uma zona de silêncio, ou seja, ausência de disparos neuronais que se infere ausência de corpos celulares neuronais, ou seja, região com conteúdo predominante de feixe de fibras axonais entre o tálamo e núcleo subtalâmico. O canal central - C(#1) - mostra região superior com poucos disparos (Zona incerta) e logo abaixo (retângulo vermelho) disparos neuronais bastante evidentes (núcleo subtalâmico) como observado em destaque entre a profundidade de -5,5 mm e -2 mm, enquanto no canal medial L(#4), dois milímetros medial ao primeiro onde não se observa disparos em todo o trajeto, demonstrando ser uma região a celular ou de fibras, ou seja, campos de Forel. Essa distância tem sua importância para precisão da ablação, como também na determinação do tamanho da lesão.

C(#1) = eletrodo central, canal 1; L(#4) = eletrodo medial, canal 4, hemisfério esquerdo.

Figura 6 - Trajeto do eletrodo de microrregistro (Modo Raster, FHC® (Bowdoinham, USA))

Após essa definição, o eletrodo de microrregistro então é substituído pela cânula de ablação (Cosman, Burlington, USA), conectado ao gerador de radiofrequência RF1A® (Cosman, Burlington, USA). Consequentemente, foram realizados teste de impedância e de estímulo motor, que após a verificação destes e nenhuma alteração neurológica observada. Realizamos normalmente duas lesões ablativas em direção inferior e superior de 2 mm a 75°C por 60 segundos.

O processo de fusão de imagens da ressonância pós-operatória com atlas probabilístico permitiu localizar o local da ablação pelas coordenadas estereotáticas. As coordenadas do eixo “X” são de lateralidade, do eixo “Y” estão para parte posterior e valores representados no eixo “Z”, a profundidade

referenciada ao ponto médio entre as comissuras (posterior e anterior) localizados no III ventrículo, conforme demonstrado nos resultados.

Os pacientes ficaram internados em observação neurológica durante o período máximo de 24 horas, posteriormente liberados para casa, e retornaram ao acompanhamento ambulatorial conforme o cronograma do protocolo.

4.4.4 Método de Análise das Imagens de Tensor de Difusão

As imagens foram exportadas e analisadas pelo laboratório da *Sunnybrook Research Institute* (Toronto, Canada) e concomitante colaboração do laboratório da *Health Network University* (Toronto, Canada).

Para os mapas de FA, as aquisições de DWI foram ajustadas para correção de movimento e corrente de Eddy no FMRIB Software Library v5.0 (FSL), e também foram corrigidas para rotações de vetores *b* (Leemans e Jones, 2009; Andersson e Sotiropoulos, 2016). As imagens ponderadas por difusão pré-processadas foram ajustadas em seguida com um modelo de tensor de difusão usando DTIFIT (FMRIB Diffusion Toolbox v. 2.0). Os valores de FA, MD e outras medidas de DTI (*difusividade axial e difusividade radial*) foram subsequentemente calculados. Os valores de ADC são calculados automaticamente pelo *software* e exibidos como um mapa paramétrico que reflete o grau de difusão das moléculas de água através de diferentes tecidos. Em seguida, em uma outra *work station*, as medições da ADC são registradas para uma determinada região, desenhando ROIs no mapa ADC.

A integração jacobiana é um método para medir a alteração de volume

que utiliza a integração dos determinantes jacobianos locais do campo de deformação não linear registrando duas imagens e é uma ferramenta promissora para medir a atrofia da substância cinzenta (Nakamura *et al.*, 2014).

Para os volumes jacobianos, a fim de avaliar mudanças no volume de substância cinzenta, as imagens ponderadas em T1 foram corrigidas não uniformemente e reconstituídas (Eskildsen *et al.*, 2012; Tustison *et al.*, 2014). Para capturar mudanças na morfologia cerebral local, foi utilizada uma técnica baseada no registro de imagens que produz transformações que mapeiam cada ponto em uma imagem para o seu ponto correspondente em outra imagem. Assim, permite detectar e quantificar diferenças anatômicas.

Neste sentido, as mudanças longitudinais foram avaliadas utilizando o *toolkit ANTs* (Avants *et al.*, 2011; Tustison *et al.*, 2014; Avants *et al.*, 2014) para registro linear e não linear, em um procedimento de registro de dois níveis, onde foram registradas todas as imagens do mesmo grupo entre si, para detectar mudanças dentro das avaliações que ocorrem ao longo do tempo. Em um segundo registro foram tomadas as médias dos sujeitos entre si para obter correspondência de voxels e para comparar as mudanças individuais locais em todo o grupo de sujeitos.

Alterações volumétricas locais de cada voxel, dentro de cada imagem são capturadas no jacobiano de deformação a partir do registro da imagem, quais mostram-se sensíveis às alterações anatômicas dentro do cérebro sem requerer uma segmentação a priori (Chung *et al.*, 2001).

Especialmente no âmbito do sujeito ao longo do seguimento

longitudinal, foi mostrado capaz de detectar pequenas alterações cerebrais locais (Lerch *et al.*, 2012; Südmeyer *et al.*, 2012; Gouveia *et al.*, 2019). Os Jacobianos foram calculados dentro de cada sujeito, transformados na média do grupo e analisados usando um núcleo 3D Gaussiano de 2 mm.

O pacote RMINC (<https://github.com/Mouse-Imaging-Centre/RMINC>) no RStudio (versão 3.3.3, <https://www.r-project.org/>) foi usado para análise estatística. O Atlas de substância branca foi baseado no DTI da Universidade John's Hopkins (<https://neurovault.org/collections/264/>) e usado para definir a região de interesse ramo posterior da capsula interna, sendo registrado nos modelos padrões do laboratório, previamente à análise estatística. Para a análise transversal, foi realizado um modelo linear para comparar os grupos de pacientes e controles. Para a análise longitudinal, foi realizado um modelo linear de efeito misto utilizando o pacote lme4 (Bates *et al.*, 2015) utilizando o sujeito como efeito fixo e interação grupo versus tempo.

4.4.5 Estatística

Os grupos foram comparados com o uso de testes Mann-Whitney, sendo aplicado teste não paramétrico, devido à coleção de valores não seguir a distribuição normal. O sexo dos pacientes e a etiologia da doença foram descritos segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas, sendo verificada a associação com os grupos com uso de testes exato de Fisher e teste da razão de verossimilhança respectivamente (Kirkwood e Sterne, 2006).

As escalas foram descritas segundo grupos e momentos de avaliação

com uso de medidas resumo e comparadas entre os grupos, e momentos com uso de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição marginal normal e função de ligação identidade com matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem entre os momentos de avaliação (McCullagh e Nelder, 1989). As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para verificar quando ocorreram as diferenças entre grupos e momentos de avaliação quando significativas (Neter *et al.*, 1996). O cálculo de percentagem de melhora foi realizado de acordo com a equação a seguir $\%melhora = 100 \times [1 - (B/A)]$, onde A corresponde a medida inicial e B, a medida final.

Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios com os respectivos erros padrões. As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2007 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os grupos estudados foram divididos em OP e NOP, que seguiram em tratamento clínico observacional apenas. Os grupos não apresentaram diferença estatística significativa pela idade, sexo, tempo de evolução ou etiologia da doença ($p > 0,05$), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição das características dos grupos e resultados dos testes estatísticos

Variável	OP (n=7)	NOP (n=7)	p
Idade (anos)			0,126*
Média (DP)	44,3 (16,8)	31,6 (15,3)	
Mediana (Min;Max)	44 (23;64)	28 (15;53)	
Sexo, n (%)			0,559**
Masculino	1 (14,3 %)	3 (42,9%)	
Feminino	6 (85,7%)	4 (57,1%)	
Tempo de evolução da doença			0,456*
Média (DP)	14,1 (9,5)	21,4 (15,1)	
Mediana (Min;Max)	17 (1;26)	16 (1;41)	
Etiologia n (%)			0,139***
Desconhecido	0 (0)	2 (28,6)	
Hiposia Neo	2 (26,6%)	2 (28,6)	
Infecção	0 (0)	1 (14,3)	
Vascular	5 (71,4%)	2 (28,6)	

Teste de Mann-Whitney* Teste exato de Fisher ** Teste de razão de verossimilhança***

OP = Operados, NOP = Não operados

No grupo de seguimento clínico (NOP), observou-se resposta clínica satisfatória em três doentes, com uso de baclofeno e clonazepan. O uso de anticolinérgicos, como o triexafenidil, causaram intolerância gástrica, sonolência ou baixa resposta em dosagens recomendadas, conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 4 - Resposta medicamentosa e feitos adversos encontrados no tratamento clínico

Iniciais	Baclofeno	Clonazepan	Triexafenidil	Biperideno	Resultado
DPZ	(-)	(+) 2 mg/dia	Intolerância gástrica, sonolência excessiva	(+) 6 mg/dia	Melhor controle da distonia do MI
MMA	(--)	Intolerância gástrica, sonolência excessiva	(--)	(--)	(--)
SCM	(--)	(--)	(--)	(--)	(--)
ACPR	(+) 30 mg/dia	(+) 2 mg/dia	(+) 15 mg/dia	(-)	Melhora da função em MS e MI
ESR	(+) 30 mg/dia	(+) 2 mg/dia	Intolerância gástrica, sonolência excessiva	(-)	Melhora da marcha e da distonia em MI
KJMD	(--)	(--)	(--)	(-)	(--)
EPRR	(--)	(--)	(--)	(--)	(--)

(+) Resposta positiva; (-) Não utilizado; (--) Sem resposta a dose recomendada

MS = Membro superior; MI = Membro inferior

No grupo de seguimento cirúrgico (OP), a média da localização da lesão ablativa, de acordo com as coordenadas estereotáticas em relação ao ponto médio entre comissuras AC-PC ($x=0$, $y=12,5$ e $z=0$), foram para lateralidade (x) = $8,95 \pm 0,35$; posterior (y) = $4,35 \pm 1,16$ e profundidade (z) = $2,62 \pm 1,39$, conforme os locais especificados na RM fundida ao atlas mostrados na Figura 7 (Anexo G). A região representa exatamente uma parte da zona incerta, do fascículo talâmico, no campo H1 de Forel e radiações pré-lemniscas, demonstrado da Figura 8.

Figura 7 - Localização da lesão ablativa por coordenadas encontradas na RM pós-operatória e fusão com atlas Schaltenbrand. A = Plano axial, B= Coronal, C= sagital. Seta branca indica o local da lesão. Em vermelho = núcleo Rubro, verde = Tálamo, amarelo = GPe/ GPi

Figura 8 - Reconstrução tridimensional da lesão no campo de Forel H1 em relação às comissuras (seta branca): NST – núcleo subtalâmico; Nru – Núcleo Rubro; Raprl – Radições pré-lemniscas; ft – fascículo talâmico; GPI – Globo pálido interno; AC – Comissura Anterior; CI – Cápsula Interna; M1 – Córtex Motor primário.

5.1 Escalas Motoras Funcionais (UDRS, FMDRS e ADDS)

Na escala UDRS a média de melhora no grupo que recebeu apenas tratamento clínico (NOP) foi de 7% nos primeiros 30 dias e 18% após um ano, enquanto que no grupo de pacientes de seguimento cirúrgico (OP) houve uma melhora de 35% no primeiro mês após a cirurgia e 44% ao final de um ano de seguimento (Gráfico 1). Na escala FMDRS houve uma melhora de 7% aos

primeiros 30 dias e 20% no final de um ano no grupo NOP, já o grupo OP apresentou melhora de 32% no primeiro mês, 40% com 180 dias e uma ligeira queda para 35% após um ano (Gráfico 2).

Gráfico 1 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala UDRS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados

UDRS = *Unified Dystonia Rating Score*; OP = Pacientes operados; NOP = Pacientes não operados.

Gráfico 2 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala FMDRS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados

FMDRS = *Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*; OP = Pacientes operados; NOP = Pacientes não operados.

Na escala ADDS, usada para avaliar incapacidade do membro superior, o grupo NOP obteve uma melhora relativa de 5%, mantendo-se fixa até o final da observação do ano, enquanto no grupo OP foi observado uma melhora nesta escala superior de 10% após 30 dias, chegando a 14% ao final de um ano (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Valores médios, desvio padrão e a porcentagem de melhora quanto a escala ADDS e o tempo analisado de 1 ano, entre os grupos estudados

ADDS = *Arm Dystonia Disability Scale*; OP = Pacientes operados; NOP = Pacientes não operados.

As Tabelas 2 e 3 mostram que em ambos os grupos, as escalas UDRS e FMDS em média diminuíram significativamente do momento do pré, para os demais momentos de avaliação ($p < 0,05$), porém a redução observada no grupo cirúrgico (OP) foi maior que no grupo de seguimento clínico (NOP).

Tabela 2 - Resultado das comparações múltiplas entre grupos e momentos para a escala UDRS através de comparações múltiplas de Bonferroni

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
OP	Pré - 30 dias	22,86	1,15	1	<0,001	19,12	26,59
	Pré - 90 dias	28,86	1,62	1	<0,001	23,59	34,12
	Pré - 180 dias	24,57	1,97	1	<0,001	18,14	31,00
	Pré - 365 dias	25,57	2,27	1	<0,001	18,16	32,98
	30 dias - 90 dias	6,00	1,15	1	<0,001	2,26	9,74
	30 dias - 180 dias	1,71	1,62	1	>0,999	-3,55	6,98

NOP	30 dias - 365 dias	2,71	1,97	1	>0,999	-3,72	9,15
	90 dias - 180 dias	-4,29	1,15	1	0,008	-8,02	-0,55
	90 dias - 365 dias	-3,29	1,62	1	>0,999	-8,55	1,98
	180 dias - 365 dias	1,00	1,15	1	>0,999	-2,74	4,74
	Pré - 30 dias	4,14	1,15	1	0,013	0,41	7,88
	Pré - 90 dias	11,00	1,62	1	<0,001	5,73	16,27
	Pré - 180 dias	11,00	1,97	1	<0,001	4,57	17,43
	Pré - 365 dias	10,14	2,27	1	<0,001	2,74	17,55
	30 dias - 90 dias	6,86	1,15	1	<0,001	3,12	10,59
	30 dias - 180 dias	6,86	1,62	1	<0,001	1,59	12,12
	30 dias - 365 dias	6,00	1,97	1	0,106	-0,43	12,43
	90 dias - 180 dias	0,00	1,15	1	>0,999	-3,74	3,74
	90 dias - 365 dias	-0,86	1,62	1	>0,999	-6,12	4,41
	180 dias - 365 dias	-0,86	1,15	1	>0,999	-4,59	2,88
Pré	OP x NOP	5,93	10,69	1	>0,999	-28,93	40,78
30 dias	OP x NOP	-12,79	10,69	1	>0,999	-47,64	22,07
90 dias	OP x NOP	-11,93	10,69	1	>0,999	-46,78	22,93
180 dias	OP x NOP	-7,64	10,69	1	>0,999	-42,50	27,21
365 dias	OP x NOP	-9,50	10,69	1	>0,999	-44,36	25,36

OP = Operados, NOP = Não Operados; IC (95%) = Intervalo de confiança de 95%

Tabela 3 - Resultado das comparações múltiplas entre grupos e momentos para a escala FMDRS através de comparações múltiplas de Bonferroni

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
OP	Pré - 30 dias	10,71	0,69	1	<0,001	8,45	12,98
	Pré - 90 dias	11,50	0,98	1	<0,001	8,32	14,68
	Pré - 180 dias	10,64	1,19	1	<0,001	6,76	14,52
	Pré - 365 dias	10,57	1,37	1	<0,001	6,11	15,03
	30 dias - 90 dias	0,79	0,69	1	>0,999	-1,48	3,05
	30 dias - 180 dias	-0,07	0,98	1	>0,999	-3,25	3,11

NOP	30 dias - 365 dias	-0,14	1,19	1	>0,999	-4,02	3,74
	90 dias - 180 dias	-0,86	0,69	1	>0,999	-3,12	1,40
	90 dias - 365 dias	-0,93	0,98	1	>0,999	-4,11	2,25
	180 dias - 365 dias	-0,07	0,69	1	>0,999	-2,33	2,19
	Pré - 30 dias	2,14	0,69	1	0,09	-0,12	4,40
	Pré - 90 dias	6,00	0,98	1	<0,001	2,82	9,18
	Pré - 180 dias	6,00	1,19	1	<0,001	2,12	9,88
	Pré - 365 dias	6,00	1,37	1	0,001	1,54	10,46
	30 dias - 90 dias	3,86	0,69	1	<0,001	1,60	6,12
	30 dias - 180 dias	3,86	0,98	1	0,004	0,67	7,04
	30 dias - 365 dias	3,86	1,19	1	0,054	-0,02	7,74
	90 dias - 180 dias	0,00	0,69	1	>0,999	-2,26	2,26
	90 dias - 365 dias	0,00	0,98	1	>0,999	-3,18	3,18
	180 dias - 365 dias	0,00	0,69	1	>0,999	-2,26	2,26
Pré	OP x NOP	2,71	5,14	1	>0,999	-14,05	19,47
30 dias	OP x NOP	-5,86	5,14	1	>0,999	-22,62	10,90
90 dias	OP x NOP	-2,79	5,14	1	>0,999	-19,55	13,97
180 dias	OP x NOP	-1,93	5,14	1	>0,999	-18,69	14,83
365 dias	OP x NOP	-1,86	5,14	1	>0,999	-18,62	14,90

OP = Operados, NOP = Não Operados; IC (95%) = Intervalo de confiança de 95%

Na Tabela 4 observa-se que na escala ADDS, apenas o grupo cirúrgico (OP) apresentou aumento significativo do momento pré para os demais momentos de avaliação ($p < 0,05$).

Tabela 4 - Resultado das comparações múltiplas de Bonferroni entre grupos e momentos para a escala ADDS

Grupo/ Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
OP	Pré - 30 dias	-9,29	1,79	1	<0,001	-15,11	-3,46
	Pré - 90 dias	-13,71	2,47	1	<0,001	-21,77	-5,66
	Pré - 180 dias	-13,14	2,96	1	<0,001	-22,79	-3,50
	Pré - 365 dias	-11,14	3,34	1	0,038	-22,04	-0,25

NOP	30 dias - 90 dias	-4,43	1,79	1	0,596	-10,26	1,40
	30 dias - 180 dias	-3,86	2,47	1	>0,999	-11,91	4,20
	30 dias - 365 dias	-1,86	2,96	1	>0,999	-11,50	7,79
	90 dias - 180 dias	0,57	1,79	1	>0,999	-5,26	6,40
	90 dias - 365 dias	2,57	2,47	1	>0,999	-5,48	10,63
	180 dias - 365 dias	2,00	1,79	1	>0,999	-3,83	7,83
	Pré - 30 dias	-1,29	1,79	1	>0,999	-7,11	4,54
	Pré - 90 dias	-5,57	2,47	1	>0,999	-13,63	2,48
	Pré - 180 dias	-5,71	2,96	1	>0,999	-15,36	3,93
	Pré - 365 dias	-5,86	3,34	1	>0,999	-16,75	5,04
	30 dias - 90 dias	-4,29	1,79	1	0,743	-10,11	1,54
	30 dias - 180 dias	-4,43	2,47	1	>0,999	-12,48	3,63
	30 dias - 365 dias	-4,57	2,96	1	>0,999	-14,22	5,07
	90 dias - 180 dias	-0,14	1,79	1	>0,999	-5,97	5,69
	90 dias - 365 dias	-0,29	2,47	1	>0,999	-8,34	7,77
	180 dias - 365 dias	-0,14	1,79	1	>0,999	-5,97	5,69
Pré	OP x NOP	-7,66	5,96	1	>0,999	-27,31	11,59
30 dias	OP x NOP	0,14	5,96	1	>0,999	-19,31	19,59
90 dias	OP x NOP	0,29	5,96	1	>0,999	-19,16	19,73
180 dias	OP x NOP	-0,43	5,96	1	>0,999	-19,88	19,02
365 dias	OP x NOP	-2,57	5,96	1	>0,999	-22,02	16,88

OP = Operados; NOP = Não Operados; IC (95%) = Intervalo de confiança de 95%

5.2 Qualidade de Vida (SF-36)

No grupo NOP e OP foram observados melhora na qualidade de vida correspondente aos domínios de limitação pelos aspectos físicos, sociais e por aspectos emocionais quando comparados pré e ao final do tratamento de 365 dias. Porém, somente no grupo OP foi identificado uma melhora com significância estatística nos domínios da vitalidade independente dos tempos avaliados ($p < 0,05$) e da influencia da dor da primeira avaliação para ultima

avaliação de 365 dias ($p=0,008$), conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Descrição dos domínios da escala SF-36 segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas

Variável	Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P
Aspectos físicos		Pré - 365 dias	-33,93	9,70	1	<0,001
	OP	Pré - 365 dias	-20,57	7,83	1	0,052
Dor	NOP	Pré - 365 dias	8,86	7,83	1	>0,999
	Pré	OP x NOP	-19,57	10,61	1	0,39
	365 dias	OP x NOP	9,86	10,61	1	>0,999
Vitalidade		OP x NOP	11,43	5,61	1	0,042
Aspectos sociais		Pré - 365 dias	-24,79	7,22	1	0,001
Aspectos emocionais		Pré - 365 dias	-28,57	12,75	1	0,025

OP = Operados, NOP = Não Operados; IC (95%) = Intervalo de confiança de 95%

5.3 Impressão Clínica Global (CGI)

No grupo de seguimento clínico, bem como no grupo de doentes que foram operados, os mesmos apresentaram as médias do quesito gravidade da doença (quesito 1) como marcadamente ou severamente incapacitados.

Após 30 dias, o grupo que recebeu apenas tratamento clínico, no quesito melhora global (quesito 2), não apresentaram modificações, e no quesito índice de eficácia (quesito 3), permaneceu inalterado. Após 1 ano de tratamento, os quesitos avaliados não se modificaram, mantendo-se com as mesmas notas dos 30 dias iniciado o tratamento.

No grupo de pacientes operados após 30 dias da cirurgia, foi apresentado uma mínima melhora global (quesito 2), e quanto ao índice de eficácia (quesito 3), uma melhora que clinicamente não altera o estado de cuidados do doente, porém com significância estatística ($p < 0,001$ e $p = 0,037$ respectivamente), conforme demonstrado no Gráfico 4 e Tabela 6.

A Tabela 6 demonstra que, o quesito 1 (gravidade da doença) diminuiu estatisticamente de 30 dias para 365 dias independente do paciente ter sido operado ou não. No quesito 2 (melhora global), quando comparados entre 30 e 365 dias houve melhora estatisticamente significativa no grupo operado, quanto no grupo de seguimento clínico, porém uma redução relativa maior no grupo que foi operado ($p < 0,001$). Observa-se também um resultado favorável ao grupo de doentes operados após 30 dias, quando comparado ao grupo de não operados ($p = 0,037$).

Gráfico 4 - Valores médios e respectivos erros padrões dos quesitos da escala CGI segundo grupos

GV= Índice de gravidade da doença; MG = Melhora global; IE = Índice de eficácia

Tabela 6 - Descrição dos quesitos da escala CGI segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas de Bonferroni

Variável	Grupo/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	P
CGI-GV		30 dias - 365 dias	0,21	0,08	1	0,009
	Operado	30 dias - 365 dias	-0,29	0,05	1	<0,001
CGI-MG	Não operado	30 dias - 365 dias	0,14	0,05	1	0,037
	30 dias	OP x NOP	-1,00	0,39	1	0,058
	365 dias	OP x NOP	-0,57	0,39	1	0,838
CGI-IE	Operado	30 dias - 365 dias	-1,00	0,76	1	>0,999
	Não operado	30 dias - 365 dias	1,71	0,76	1	0,15
	30 dias	OP x NOP	-4,43	1,62	1	0,037
	365 dias	OP x NOP	-1,71	1,62	1	>0,999

OP = Operados, NOP = Não Operados
CGI-GV= *Clinical Global Impression*-Índice de Gravidade da Doença, CGI-MG= *Clinical Global Impression*-Melhora (Global Impression-Índice de Eficácia; IC (95%) = Intervalo de confiança de 95%

5.4 Análise das Imagens da Sequência de DTI

Os grupos de doentes quando comparados durante a análise da FA entre operados e não operados, não foi demonstrado diferença significativa. Porém, quando comparados a análise da FA dos 14 doentes com o banco de adultos saudáveis da mesma média de idade, e sem outras comorbidades, foram encontradas alterações significativas ($p < 0,001$) nas seguintes áreas: córtex pré-frontal dorsolateral, substância branca pré-frontal, parte anterior da capsula externa, ramo anterior da cápsula interna, capsula extrema, corpo caloso, giro do cíngulo, trato córtico-espinhal, córtex motor, córtex somestésico e fórnix.

Quando comparados à integração jacobiana, houve uma redução dos valores nos portadores de DHC em relação aos indivíduos saudáveis do banco de imagens, nas seguintes regiões: córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal dorso-medial, córtex cingulado, ínsula, amígdala, córtex motor primário, trato córtico-espinhal, ramo posterior da cápsula interna, lobo parietal superior e cerebelo.

Em termos de análise longitudinal (início e fim do período de 1 ano), foi observado uma redução significativa da FA no grupo de não operados ($p < 0,001$) quando comparados aos que foram submetidos à intervenção cirúrgica nas seguintes áreas: corpo caloso, córtex motor, córtex somestésico, cápsula externa e ramo anterior da cápsula interna (Gráfico 5 e Figura 9).

Gráfico 5 - Evolução da FA da substância branca do córtex motor entre os grupos no período de início do tratamento e ao final do seguimento de 1 ano

RM = Ressonância Magnética; FA = Anisotropia fracionada; OP = Pacientes operados; NOP = Pacientes não operados.

A = Córtex Motor; B= Córtex Somestésico; C= Ramo Anterior da Capsula Interna; D= Corpo Caloso.

Figura 9 - Distribuição dos pontos de FA referente ao córtex motor do grupo operado x não operado. Pontos em azul são áreas que reduziram o volume de voxels e em vermelho, as regiões que aumentaram

Na interação jacobiana foram observados uma alteração volumétrica da substância cinzenta significativa ($p < 0,001$) no grupo não operado em relação aos submetidos ao tratamento cirúrgico, nos aspectos dorsais dos córtex somestésico e motor.

Em relação à região de interesse ao RPCI, não houve diferença estatisticamente significativa, provavelmente limitada pelo número da amostra, porém há uma tendência da FA nesta região estar reduzida, conforme observado no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Avaliação da FA na região de interesse do Ramo Posterior da Capsula Interna, no início e ao final do seguimento durante 1 ano

RM = Ressonância Magnética; FA = Anisotropia fracionada; OP = Pacientes operados; NOP = Pacientes não operados.

6 DISCUSSÃO

Inicialmente, é importante lembrar que a DHC tem uma origem secundária, na qual se trata de condição clínica decorrente de doenças diversas que estão presentes em populações mundialmente dispersas, ou seja, sua ocorrência está distribuída difusamente na maior parte dos países, configurando uma condição bastante debilitante que acomete população economicamente ativa, ou seja, de interesse para serviços de atenção e cuidados neurológicos em distúrbios do movimento em diversos países. Assim mesmo que os resultados atuais não atinjam conclusões definitivas, podem atrair outros serviços no país e no mundo para futuros estudos multicêntricos.

Observou-se que a maioria advém de casos de hipóxia neonatal ou doença cerebrovascular (acidente vascular encefálico hemorrágico ou isquêmico), problemas de saúde pública que acometem as faixas socioeconômicas menos favorecidas do Brasil em geral, porém muito bem relatado em publicações científicas oriundas do mundo inteiro, há mais de décadas (Pettigrew e Jankovic, 1985; Fahn, 1987; Midgard *et al.*, 1989; Nardocci *et al.*, 1996).

Contando com um grupo de pacientes relativamente homogêneo quanto a suas características demográficas, a análise comparativa entre os grupos não demonstrou diferenças significativas. O grupo que optou pelo

tratamento conjugado (medicação + tratamento cirúrgico) no qual inclui-se a intenção do paciente em ser operado, houve naturalmente discreta predominância de casos mais graves (UDRS de 70 pontos). Quanto a gravidade do quadro distônico à luz das escalas funcionais, os resultados foram obtidos por um único avaliador. Essa limitação de interpretação da gravidade das escalas funcionais de movimento, especialmente na escala FMDRS foi observado por Burke *et al.* (1985), pela dificuldade de concordância entre os subescores das diferentes regiões do corpo e o escore total e estabelecer os mesmos critérios de gravidade entre diferentes avaliadores Albanese *et al.* (2013).

A DHC apesar de não ser considerada uma doença propriamente rara, não é tão comum quanto outros distúrbios do movimento como doença de Parkinson, tremor essencial ou distonias primárias. Uma das limitações que desde o início do estudo já prevíamos, foi a impossibilidade de captação de uma casuística numerosa em um período propício à realização de um estudo clínico mesmo em centros de referência durante vários anos (Marsden *et al.*, 1984; Greene *et al.*, 1988; Krauss *et al.*, 1992; Nardocci *et al.*, 1996).

Assim, para que fosse realizado um estudo comparativo, buscou-se em diversos ambulatórios no Sistema HCFMUSP para poder chegar ao mais próximo possível do número de pacientes incluídos, que pudesse render um estudo comparativo com resultados e com poder de generalização para outras populações. E, mesmo havendo resposta clínica favorável após tratamento o conjugado, quando comparado à evolução do grupo de pacientes somente sob tratamento clínico, demonstrando uma tendência, não houve diferença

estatisticamente significativa quanto as respostas funcionais do quadro distônico no hemicorpo acometido. Porém, se houvesse uma possibilidade de se realizar um estudo semelhante em caráter multicêntrico, e consequentemente com maior número de inclusões, poder-se-ia chegar a uma conclusão mais abrangente quanto a indicação e o tratamento desta condição de veras debilitante.

O resultado do tratamento clínico ao longo do seguimento do grupo NOP, foi como observado em um estudo de revisão (Chuang *et al.*, 2002), onde conclui que a DHC responde desfavoravelmente à maioria das terapias medicamentosas. Apesar do uso de medicamentos nas doses preconizadas, os pacientes deste grupo desenvolveram intolerância gástrica ou sonolência excessiva pelo triexafenidil e pelo clonazepan, esta é uma causa importante de descontinuidade do tratamento clínico observado durante o seguimento.

A literatura sugere também que os resultados cirúrgicos para DHC dependem das lesões cerebrais focais preexistentes nos núcleos da base e ou presença de atrofia significativa, e estão inversamente relacionadas ao resultado benéfico pós-operatório em pacientes submetidos à palidotomia (Tierney e Lozano, 2012). No presente estudo foram encontradas lesões em putamen, tálamo e núcleo-capsulares nas imagens da RM de encéfalo, em 80% dos doentes.

Na avaliação das escalas UDRS, FMDS, ADDS e do CGI pode-se observar que no grupo OP há um efeito transitório de melhora, mais notavelmente entre 30 e 90 dias. Este resultado transitório tem uma provável explicação pelas alterações de lesões preexistentes graves encontradas na

ressonância magnética, também descritos na literatura, no tratamento ablativo estereotático em pacientes distônicos pós traumatismo de crânio (Krauss *et al.*, 1992, 1994 e 1997).

Em relação ao alvo descrito da lesão ablativa, há outros relatos de casos utilizando ZI e campo H1 de Forel no tratamento de distúrbios do movimento de difícil controle como: tremor sintomático (Contreras Lopez *et al.*, 2016), distonia de hemicorpo pós meningite (Fonoff *et al.*, 2011) e um estudo com ECP para tratamento de tiques em síndrome de Tourette (Neudorfer *et al.*, 2017). A não realização das lesões em campos H1 e H2 de Forel pela justificativa de evitar lesão ao núcleo subtalâmico e pelo risco de produzir hemibalismo (Spiegel *et al.*, 1963; Wycis e Spiegel, 1969), vale ressaltar aqui que, apesar da lesão envolver o campo H1, não foi observado quadro de hemibalismo em qualquer paciente deste estudo, durante o seguimento proposto após o procedimento.

A melhora encontrada nas escalas funcionais FMDRS e UDRS (35% e 44%, respectivamente) após 1 ano da campotomia de Forel é comparada a outros resultados com a utilização de talamotomia Voa/Vop para distonias secundárias a eventos isquêmicos e hipóxia cerebral neonatal, com melhora de 50% (Cardoso *et al.*, 1995). Doentes de DHC e outras distonias secundárias submetidos à estimulação cerebral profunda, que foram posicionados em GPi unilateral, obtiveram resultados de melhora do escore FMDRS em média 42% na avaliação pós-operatória no primeiro mês e 50%, ao final de 1 ano (Martínez *et al.*, 2014). Doentes sem alterações significativas ao exame de imagem, que foram submetidos à ECP em GPi, foram reportados

resultados na literatura de melhora de 41,8% a 75% na escala UFMDRS, durante o tempo seguimento de 6 a 120 meses (Martínez *et al.*, 2013). Na ausência de outras estratégias de tratamento melhores, a ECP pode ser proposta como terapia para pacientes jovens com distonia adquirida incapacitante (Vidailhet *et al.*, 2013), porém devido ao seu alto custo representado no Brasil, o sistema de saúde pública não consegue arcar como primeira linha de tratamento, diante disso defendemos a cirurgia ablativa como método auxiliar de tratamento neste distúrbio de movimento. Além do mais, a doença distônica secundária às lesões encefálicas tem aspecto limitado em termos de progressão da doença, até então não confirmado por estudos de RM funcional ou DTI.

Na escala ADDS, houve melhora significativa no grupo de OP quando comparados antes e 1 ano após a cirurgia. A média de melhora foi de 14%, principalmente observado abertura da mão, com melhora na higienização e na resposta à fisioterapia. Porém, há pouca descrição na literatura disponível para análise comparativa de resultados para distonias secundárias e principalmente de hemicorpo.

Há divergência na literatura científica pela variedade e seletividade de pacientes, bem como dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida aplicados nos estudos publicados. A maioria dos estudos de avaliação da qualidade de vida foram realizados durante o tratamento para distonia cervical (Thobois *et al.*, 2011). Em termos de qualidade de vida avaliados pelo SF-36, os subescores da vitalidade e da influência da dor nas atividades diárias melhoraram significativamente em pacientes tratados com a cirurgia, a

despeito dos resultados encontrados nas escalas funcionais de movimento, que não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos. Porém, há descrição na literatura mostrando que escores de qualidade de vida podem não se correlacionarem diretamente com as escalas UDRS ou FMDRS (Soeder *et al.*, 2009). Uma explicação plausível é a modulação dos circuitos límbicos. Quando comparados o volume de substância cinzenta pela integração jacobiana, é observado uma redução dos valores nas regiões do córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal dorso-medial, córtex cingulado, ínsula e amígdala dos portadores de DHC em relação aos indivíduos saudáveis do banco de imagens.

Os campos de Forel constituem uma convergência palidofugal de fibras sensitivo-motoras, associativas e límbicas de estrutura-chave para o tálamo. Em adição, provavelmente a interrupção das vias na região do campo H1 de Forel e ZI impeçam de alguma forma a progressão da perda de difusão anisotrópica em áreas sensitivas e motoras à distância, dado que a zona incerta é um nodo importante dentro dos gânglios tálamo-córtico-basal e circuitos cerebelo-tálamo-corticais, onde suas projeções ligam o córtex motor através de *inputs* sensitivos pelas projeções de neurônios inibitórios gabaérgicos e de neurônios excitatórios glutatérgicos (Blomstedt *et al.*, 2009).

Assim como descrito por Lumsden *et al.* (2016) em portadores de distonia tipo câimbra-do escrivão, foram observadas alteração na FA nas áreas do trato córtico-espinhal, fibras tálamo-corticais e córtico-estriatais, adjacentes à cápsula interna ou nas proximidades. Apesar de não ter sido

encontrado diferença estatística no ROI do ramo posterior da capsula interna entre os doentes do grupo OP e NOP, as alterações de redução na FA nas regiões do corpo caloso, córtex motor, córtex somestésico, cápsula externa e ramo anterior da cápsula interna, foram observadas apenas no seguimento do grupo NOP, e também a manutenção do resultado com menos perda da difusão anisotrópica da FA no grupo operado durante 1 ano, significando menor modificação da densidade axonal e do grau de mielinização dos circuitos no grupo de operados.

De outro modo, a mensuração do volume de substância cinzenta por meio da integração jacobiana mostrou alteração significativa, com aumento do volume nos aspectos dorsais dos córtex somestésico e motor dos doentes do grupo não operado. Essas alterações da substância cinzenta foram acompanhadas por anormalidades da substância branca no córtex pré-motor, giro frontal médio inferior, joelho do corpo caloso, membro anterior joelho da cápsula interna e putâmen, descritas por Ramdhani *et al.* (2014).

Houve fator limitante do pequeno número da amostra e aspectos relacionados aos protocolos de imagem de DTI (12 e 20 direções). Apesar destes fatores, foi possível realizar comparações entre os grupos no seguimento proposto, através de metodologia específica, sem adaptações. Em contrapartida, não há como definir quais tratos exatamente das áreas que abrangem o córtex pré-frontal, motor e somestésico, ramo anterior da capsula interna e piramidal estão diretamente envolvidos na fisiopatologia da doença.

7 CONCLUSÕES

Segundo os dados obtidos no presente estudo concluímos que, o tratamento cirúrgico proposto neste estudo ocasionou melhora significativa dos pacientes com distonia de hemicorpo quando comparado a seu estado no pré-operatório, mas não em relação ao estado do grupo tratado com medicações orais. No entanto, é possível que um estudo semelhante, com uma maior amostragem possa demonstrar a efetividade do tratamento proposto, inclusive com dados que corroborem melhores explicações para as alterações da FA e Jacobianos descritas.

Anexo A - Aprovação do protocolo de pesquisa na CAPPesq

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Correlação anátomo-clínica de alvos estereotáticos dos Campos de Forel no tratamento da distonia de hemicorpo.

Pesquisador: Erich Talamoni Fonoff

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30619614.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 673.888

Data da Relatoria: 07/05/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto está bem apresentado, com objetivos bem definidos e embasamento literário adequado e que será realizado com um grupo de pacientes consistente

Objetivo da Pesquisa:

"Correlação anátomo-clínica de alvos estereotáticos dos Campos de Forel no tratamento da distonia de hemicorpo" num grupo de pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos baixos frente à possibilidades de benefícios importantes na intensidade da distonia que afeta esses pacientes e ganhos na qualidade de vida

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante que deverá resultar em melhoras clínicas numa patologia para a qual os recursos farmacológicos até o momento são pífios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Sem recomendações especiais

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 673.888

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa deve ser aprovada por sua relevancia

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 04 de Junho de 2014

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.
BAIRRO.....CIDADE..... CEP:.....TELEFONE: (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
3. NÍVEL DE PARENTESCO
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.
BAIRRO.....CIDADE..... CEP:.....TELEFONE: (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Correlação anátomo-clínica de alvos estereotácticos dos Campos de Forel no tratamento da distonia de hemicorpo.**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Erich T. Fonoff
 2. **CARGO/FUNÇÃO:** Neurocirurgião - Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia e Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 3. **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR (X)
 4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 2 anos
- 1 - Estou sendo convidado a participar de um estudo realizado no Hospital das Clínicas-FMUSP, para a avaliação de tratamento cirúrgico de distúrbios do movimento (movimentos anormais) e casos refratários de transtornos psiquiátricos. O objetivo deste estudo é avaliar a resposta ao tratamento neurocirúrgico funcional, o qual consistirá em lesão cerebral profunda ou implante de eletrodos cerebrais, dependendo da indicação e tipo de doença.
 - 2 - Somente serão aceitos para a cirurgia os pacientes portadores de movimentos anormais graves e pacientes com transtornos psiquiátricos graves, que anteriormente tenham utilizado vários medicamentos para o controle deste problema, durante longos períodos e nas doses máximas, além de terem se submetido a terapia comportamental, por tempo suficiente, sem melhoras significativas de seus sintomas. Para tanto você passará por

dois exames: ressonância magnética do crânio e uma tomografia pré-operatória com halo fixado na cabeça, através de anestesia local, realizada no mesmo dia da cirurgia.

- 3 - A ressonância magnética é um exame que mostrará imagens muito detalhadas do seu cérebro e servirá para “mapearmos” o alvo para realizar a cirurgia. Será realizado também no pós-operatório em data marcada para retornar a este serviço para podermos avaliar o resultado da cirurgia. Para fazer a ressonância magnética, o senhor vai precisar ficar deitado por algumas horas em uma máquina que parece um tubo. Caso o senhor (a) tenha medo de ficar em um lugar fechado por algum tempo, sem se mexer, pode ser necessária a realização de sedação leve, ou seja, dar um remédio para dormir.
- 4 - Você também será submetido à entrevista clínica estruturada para avaliação dos sintomas apresentados. Caso seja necessário, também será realizado testes neuropsicológicos para avaliação pré-operatória.
- 5 - **Desconfortos e riscos comuns a qualquer cirurgia de implante de estimuladores cerebrais:**
 - Possibilidade (cerca de 4,5 a 7% dos casos) de infecção de couro cabeludo ou pele nos locais de manipulação cirúrgica e das membranas de envolvem o cérebro (meningites não contagiosas – risco menor que 1%), que devem ser tratadas com antibiótico e podem prolongar a internação.
 - Riscos de hemorragia cerebral (1,8 a 2,5%) com possível indução de prejuízo parcial ou total de funções cerebrais como movimentação do corpo, fala e movimento dos olhos.
 - Disfunções neurológicas temporárias não relacionadas à hemorragia, como perda de força em um lado do corpo, alterações da fala, confusão mental e desorientação no tempo e espaço, no período após a cirurgia, e que podem ocorrer em cerca de 10% dos casos.
 - Inchaço temporário na face ou na fronte, relacionados à fixação do aparelho estereotático, ocorrendo em 90% dos casos.
 - Desconforto temporário relacionado à fixação dos pinos (sob anestesia local) do aparelho de localização de regiões-alvo do cérebro (aparelho estereotático) à cabeça.
 - Desconforto relacionado à permanência na mesa cirúrgica durante os procedimentos cirúrgicos
 - Retirada parcial (ou total se for preferido pelo paciente) do cabelo nos locais de incisão cirúrgica.
 - Picada para anestesia local do couro cabeludo nos locais das incisões cirúrgicas.
 - Possibilidade de complicação durante a anestesia local ou geral, relacionadas a alergias não conhecidas ou reações imprevisíveis aos anestésicos de uso rotineiro e possível falta de ar temporária
 - O risco de morte relacionado a procedimentos similares é de 0,5 a 1% das operações.

Estas complicações são raras e sempre haverá uma equipe médica especializada acompanhando-o.

- 6 - Para compreender melhor os mecanismos moleculares envolvidos no risco de desenvolver a doença, e o que acontece quando ocorre a melhora dos sintomas, será coletada uma pequena amostra de células do córtex cerebral no local da cirurgia e uma coleta de sangue do antebraço, visando possíveis análises bioquímicas. É importante ressaltar que não será retirado nenhum material biológico além do próprio acesso cirúrgico e, portanto, não ocasionando nenhuma nova lesão tecidual.

7 - BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Vários estudos indicam melhora dos sintomas de uma grande parcela de pacientes com distúrbios de movimentos graves e transtornos psiquiátricos graves, após as cirurgias de lesão cerebral profunda ou implante de eletrodos cerebrais com as mais avançadas técnicas de cirurgia disponível no mundo. Os benefícios da cirurgia podem demorar semanas a meses para serem observados.

Além do benefício pessoal, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes com sintomas graves, além de trazer possibilidade de maior conhecimento do funcionamento do cérebro, o que pode ajudar a tratar estas doenças.

- 8 - Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Erich T. Fonoff, que pode ser encontrada no IPQ- Instituto de Psiquiatria, 2o. Andar, ambulatório de Neurocirurgia Funcional, as sextas-feiras. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, contate o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar; Tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br
- 9 - É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 10 - Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; PORÉM estou ciente de que poderão ser utilizados as imagens e dados de pesquisa na divulgação no meio científico.
- 11 - Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 12 - Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 13 - Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamento proposto neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 14 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo este estudo.

Eu discuti com Dr. Erich T. Fonoff sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos

permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual:

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

Assinatura do responsável

Data / /

Anexo C - Escalas de Distonias

Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) Revised

1. Duration Factor 0 none 0.5 occasional (< 25% of the time); predominantly submaximal 1.0 occasional (< 25% of the time); predominantly maximal 1.5 Intermittent (25-50% of the time); predominantly submaximal 2.0 Intermittent (25-50% of the time); predominantly maximal 2.5 Frequent (50-75% of the time); predominantly submaximal 3.0 Frequent (50-75% of the time); predominantly maximal 3.5 Constant (> 75% of the time); predominantly submaximal 4.0 Constant (> 75% of the time); predominantly maximal		LARYNX 0 none 1 mild: barely detectable hoarseness and/or choked voice and/or occasional voice breaks 2 moderate: obvious hoarseness and/or choked voice and/or frequent voice breaks 3 severe: marked hoarseness and/or choked voice and/or continuous voice breaks 4 extreme: unable to vocalize NECK 0 none 1 mild: movement of head from neutral position $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: movement of head from neutral position > 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: movement of head from neutral position > 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: movement of head from neutral position > 75% of possible normal range SHOULDER AND PROXIMAL ARM (Right and Left) 0 none 1 mild: movement of shoulder or upper arm $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: movement of shoulder or upper arm 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: movement of shoulder or upper arm 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: movement of shoulder or upper arm 75% of possible normal range DISTAL ARM AND HAND INCLUDING ELBOW (Right and Left) 0 none 1 mild: movement of distal arm or hand $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: movement of distal arm or hand 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: movement of distal arm or hand 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: movement of distal arm or hand 75% of possible normal range PELVIS AND PROXIMAL LEG (Right and Left) 0 none 1 mild: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 75% of possible normal range DISTAL LEG AND FOOT INCLUDING KNEE (Right and Left) 0 none 1 mild: movements of distal leg or foot $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: movements of distal leg or foot 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: movements of distal leg or foot 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: movements of distal leg or foot 75% of possible normal range TRUNK 0 none 1 mild: bending of trunk $\leq$ 25% of possible normal range 2 moderate: bending of trunk 25% but $\leq$ 50% of possible normal range 3 severe: bending of trunk > 50% but $\leq$ 75% of possible normal range 4 extreme: bending of trunk > 75% of possible normal range	
2. Motor Severity Factor EYES AND UPPER FACE 0 none 1 mild: increased blinking and/or slight forehead wrinkling ($\leq$ 25% maximal intensity) 2 moderate: eye closure without squeezing and/or pronounced forehead wrinkling (> 25% but $\leq$ 50% maximal intensity) 3 severe: eye closure with squeezing, able to open eyes within 10 seconds and/or marked forehead wrinkling (> 50% but $\leq$ 75% maximal intensity) 4 eye closure with squeezing, unable to open eyes within 10 seconds and/or intense forehead wrinkling (> 75% maximal intensity) LOWER FACE 0 none 1 mild: grimacing of lower face with minimal distortion of mouth ($\leq$ 25% maximal) 2 moderate: grimacing of lower face with moderate distortion of mouth (> 25% but $\leq$ 50% maximal) 3 severe: marked grimacing with severe distortion of mouth (> 50% but $\leq$ 75% maximal) 4 extreme: intense grimacing with extreme distortion of mouth (> 75% maximal) JAW AND TONGUE 0 none 1 mild: jaw opening and/or tongue protrusion $\leq$ 25% of possible range or forced jaw clenching without bruxism 2 moderate: jaw opening and/or tongue protrusion > 25% but $\leq$ 50% of possible range or forced jaw clenching with mild bruxism secondary to dystonia 3 severe: jaw opening and/or tongue protrusion > 50% but $\leq$ 75% of possible range or forced jaw clenching with pronounced bruxism secondary to dystonia 4 extreme: jaw opening and/or tongue protrusion > 75% of possible range or forced jaw clenching with inability to open mouth			

Dystonia movement and disability scales
The Fahn-Marsden dystonia scales

Movement scale

This consists of provoking factors (scored 0-4) and severity factors (scored 0-4). Some are given a weight of ½, and others a weight of 1. All three are multiplied to give the adjusted score; all scores are summed to give an overall score from 0 to 120.

Provoking factors

General	
0	No dystonia at rest or with action
1	Dystonia on particular action
2	Dystonia on many actions
3	Dystonia on action of distant part of body, or intermittently at rest
4	Dystonia present at rest
Speech and swallowing	
0	None
1	Occasional, either or both
2	Frequent, either
3	Frequent one, occasional other
4	Frequent both

Severity factors

Eyes	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional blinking
2	Mild. Frquent blinking without prolonged spasms of eye closure
3	Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time
4	Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time
Mouth	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (eg, jaw open or clenched; tongue movement)
2	Mild. Movement present less that 50% of the time
3	Moderate dystonic movements or contractions present most of the time.
4	Severe dystonic movements or contractions present most of the time.
Speech and swallowing	
0	Normal
1	Slightly involved; speech easily understood or occasional choking
2	Some difficulty in understanding speech or frequent choking
3	Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods
4	Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods or liquids
Neck	
0	No dystonia present
1	Slight. Occasional pulling

	2	Obvious torticollis, but mild
	3	Moderate pulling
	4	Extreme pulling
Arm		
	0	No dystonia present
	1	Slight dystonia. Clinically insignificant
	2	Mild. Obvious dystonia but not disabling
	3	Moderate. Able to grasp, with some manual function
	4	Severe. No useful grasp
Trunk		
	0	No dystonia present
	1	Slight bending; clinically insignificant
	2	Definite bending but not interfering with standing or walking
	3	Moderate bending; interfering with standing or walking
	4	Extreme bending of trunk preventing standing or walking
Leg		
	0	No dystonia present
	1	Slight dystonia but not causing impairment; clinically insignificant
	2	Mild dystonia. Walks briskly and unaided
	3	Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance.
	4	Severe. Unable to stand or walk on involved leg.

Scoring.

Region	Provoking factor	Severity factor	Weight	Score
Eyes			0.5	
Mouth			0.5	
Speech/swallowing			1.0	
Neck			0.5	
Right arm			1.0	
Left arm			1.0	
Trunk			1.0	
Right leg			1.0	
Left leg			1.0	
			Total	

Reference:
Burke et al 1985

Anexo D - Escalas de Incapacidade da Distonia ADDS

Appendix e-1: Arm Dystonia Disability Scale (ADDS)

The Arm Dystonia Disability Scale (ADDS) is designed to quantify disability on a scale of 0-100%, with 100% indicating no disability. It is calculated as follows [Adapted, with permission, from Fahn¹, Appendix 19-E, "A Scale for Assessing Arm Dystonia"]:

100%	=	Unaware of any difficulty
95%	=	Aware of some finger, hand, or arm movements; some annoyance but no limitations of activities
90%	=	Socially affected, but otherwise completely independent and no limitation of activities because of arm dystonia

If there are limitations of functional activities, the following section is completed. For each activity in the list below, score the **difficulty of performing** it as follows:

Score	Difficulty of performing
0	None (or not applicable, i.e. patient does not perform activity)
1	Mild
2	Moderate
3	Marked

Score	Activity
	Writing
	Playing a musical instrument
	Buttoning
	Handling utensils and feeding
	Hygiene (e.g. shaving, brushing teeth)
	Grasping objects
	Housework or outside job (note 1)
	TOTAL

Then the final score is reduced by this amount proportional to the maximum possible, i.e.:

$$\text{Final score} = 90\% - [90\% \times (\text{total score} / 21)]$$

Anexo E - Questionário de Qualidade de Vida

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 5, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e, h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Anexo F - Escala de Avaliação de Eficácia de Tratamento

Clinical Global Impression (CGI)

1. Severity of illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

0 = Not assessed	4 = Moderately ill
1 = Normal, not at all ill	5 = Markedly ill
2 = Borderline mentally ill	6 = Severely ill
3 = Mildly ill	7 = Among the most extremely ill patients

2. Global improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

0 = Not assessed	4 = No change
1 = Very much improved	5 = Minimally worse
2 = Much improved	6 = Much worse
3 = Minimally improved	7 = Very much worse

3. Efficacy index: Rate this item on the basis of drug effect only.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms	01	02	03	04
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

Reproduced from Guy W, editor: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare

Anexo G - Resultados das coordenadas esterotáticas do local da lesão ablativa

Iniciais	X	Y	Z
MCRC	10	-2,7	1,9
APB	10,2	-5,3	0
PGP	8,9	-4,9	0,9
STS	11,7	-4,3	0
SABS	9,8	-5	1,9
VLS*	-	-	-
LDS	9,2	-5,1	1,9
Média	9,97	-4,55	1,1
DP	0,90	0,88	0,85
PMC	0	12,5	0

PMC = Ponto médio entre comissuras

* Não realizou a RM de 365 dias por implante metálico no corpo

9 REFERÊNCIAS

Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013a; 28(7):863-73.

Albanese A, Del Sorbo F, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, Vidailhet M, Volkmann J, Warner TT, Leentjens AFG, Martinez-Martin P, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013b;28(7):874-83.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing *Trends Neurosci*. 1990;13(7):266-71.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Bataglini M, Bartolozzi ML, Strojillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano NI. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64(8):1157-61.

Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*. 2016;125:1063-78.

Avants BB, Tustison NJ, Stauffer M, Song G, Wu B, Gee JC. The Insight ToolKit image registration framework. *Front Neuroinform*. 2014; 8: 44.

Avants BB, Tustison NJ, Wu J, Cook PA, Gee JC. An open source multivariate framework for n-tissue segmentation with evaluation on public data. *Neuroinformatics*. 2011; 9(4): 381-400.

Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67.

Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res*. 2011;210(2):165-72.

Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery*. 2009;64(6):1029-42.

Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol*. 2004;94:101-7.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35(1):73-7.

Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160-4.

Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery*. 1995;36(3):501-8.

Cerovac N, Petrović I, Klein C, Kostić VS. Delayed-onset dystonia due to perinatal asphyxia: a prospective study. *Mov Disord*. 2007;22(16):2426-9.

- Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):59-67.
- Chung MK, Worsley KJ, Paus T, Cherif C, Collins DL, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC. A unified statistical approach to deformation-based morphometry. *Neuroimage*. 2001;14(3):595-606.
- Clinical Global Impression (CGI). In: Rockville MD. *ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology*. EUA: Guy W, 1976. p. 125-126.
- Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1):5-15.
- Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T; Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord*. 2003;18(3):303-12.
- Contreras Lopez WO, Azevedo AR, Cury RG, Neville IS, Reis PR, Navarro J, Monaco B, Silva FEF, Teixeira MJ, Fonoff ET. Caudal zona incerta/VOP radiofrequency lesioning guided by combined stereotactic MRI and microelectrode recording for posttraumatic midbrain resting-kinetic tremor. *World Neurosurg*. 2016;86:316-20.
- Cuny E, Ghorayeb I, Guehl D, Escola L, Bioulac B, Burbaud P. Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey. *Neurobiol Dis*. 2008;30(2):151-61.

Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol*. 2004;557(Pt 2):689-700.

Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3:tre-03-193-4374-2.

Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl 1):9-14.

Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, Descoteaux M, Valabrege R, Baourdain F, Lenglet C, Sangla S, Terrier A, Deriche R, Lehericy S. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol*. 2009;66(4):502-8.

Engelhardt E, Moreira MM. A substância branca cerebral. Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. *Rev Bras Neurol*. 2008;44(2):19-34.

Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000;247(10):787-92.

Eskildsen SF, Coupé P, Fonov V, Manjón JV, Leung KK, Guizard N, Wassef SN, Østergaard LR, Collin DL, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. BEaST: brain extraction based on nonlocal segmentation technique. *Neuroimage*. 2012;59(3):2362-73.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Dystonia - Phenomenology, classification, etiology, pathology, biochemistry and genetics. In: Fahn S, Jankovich J, Hallett M. *Principles and practice of movement disorders*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2011. p. 287-190.

Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden D, Fahn S. *Movement disorders*. London: Butterworths-Heinemann, 1987. p. 332-58.

Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:1-8.

Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983;33(10):1255-61.

Fahn S. Systemic therapy of dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3 Suppl):528-32.

Ferraz HB, Andrade LA. Symptomatic dystonia: clinical profile of 46 Brazilian patients. *Can J Neurol Sci*. 1992;19(4):504-7.

Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008;64(3):255-65.

Fonoff ET, de Oliveira Magalhães FN, de Oliveira YS, Sallem FA, Teixeira MJ. Long-term outcome of atlas-based lesion of posterior zona incerta in secondary hemidystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(8):649-50.

Frucht SJ. The definition of dystonia: current concepts and controversies. *Mov Disord*. 2013;28(7):884-8.

Fuller J, Prescott IA, Moro E, Toda H, Lozano A, Hutchison WD. Pallidal deep brain stimulation for a case of hemidystonia secondary to a striatal stroke. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(3):190-7.

Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct*. 2008;212(6):443-63.

Garcia Otadyt MC. Physics of diffusion weighted and diffusion tensor imaging. In: Costa Leite C, Castillo M. *Diffusion wighted and diffusion tensor imaging: a clinical guide*. São Paulo: Thieme, 2016. p. 1-18.

Gouveia FV, Germann J, Morais RMCB, Fonoff ET, Hamani C, Alho EJ, Brentani H, Martins AP, Devenyi GA, Patel R, Steele CJ, Gramer R, Chakravarty MM, Martinez RC. Clinical, imaging genetics and deformation based morphometry study of longitudinal changes after surgery for intractable aggressive behaviour. 2019. *bioRxiv*. 548826.

Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord*. 1988;3(1):46-60.

Gupta N, Pandey S. Post-Thalamic Stroke Movement Disorders: A Systematic Review. *Eur Neurol*. 2018;79(5-6):303-14.

Hallett M, Benecke R, Blitzler A, Comella CL. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*. 2009;54(5):628-33.

Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv*

Neurol. 2004;94:1-9.

Hallett M. Surround inhibition. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:153-9.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(Pt 1):4-20.

Hankey GJ, Sadka M. Late-onset post-hemiplegic hemidystonia: CT and angiographic findings. *Aust N Z J Med.* 1989;19(2):147-50.

Harvey AR, Baker LB, Reddihough DS, Scheinberg A, Williams K. Trihexyphenidyl for dystonia in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD012430.

Hassler R, Mundinger F, Riechert T. Pathophysiology of tremor at rest derived from the correlation of anatomical and clinical data. *Confin Neurol.* 1970;32(2):79-87.

Imer M, Ozeren B, Karadereler S, Yapici Z, Omay B, Hanağasi H, Erakson M. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. *Surg Neurol.* 2005;64(Suppl 2):S89-95.

Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology.* 1997;48(2):358-62.

Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology.* 1988;38(3):391-4.

Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2013;28(7):1001-12.

Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol.* 1982;11(1):41-7.

Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:506.

Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest.* 2001;48(3-4):142-6.

Kelley RE, Jain PK. Hyperkinetic movement disorders caused by corpus striatum infarcts: brain MRI/CT findings in three cases. *J Neuroimaging.* 2000;10(1):22-6.

Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord.* 2007;22(2):193-7.

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2^a ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science, 2006.

Kojovic M, Pareés I, Kassavetis P, Palomar FJ, Mir P, Teo JT, Cordivari C, Rothwell JC, Bhatia KP, Edwards MJ. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain.* 2013;136(Pt 7):2038-49.

Kostić V, Przedborski S, Jackson-Lewis V, Cadet JL, Burke RE. Effect of unilateral perinatal hypoxic-ischemic brain injury in the rat on striatal muscarinic cholinergic receptors and high-affinity choline uptake sites: a quantitative autoradiographic study. *J Neurochem.* 1991;57(6):1962-70.

Kostić VS, Stojanović-Svetel M, Kacar A. Symptomatic dystonias associated

with structural brain lesions: report of 16 cases. *Can J Neurol Sci.* 1996;23(1):53-6.

Krack P, Dostrovsky J, Ilinsky I, Kultas-Ilinsky K, Lenz F, Lozano A, Vitek J. Surgery of the motor thalamus: problems with the present nomenclatures. *Mov Disord.* 2002;17(Suppl 3):S2-8.

Krauss JK, Mohadjer M, Braus DF, Wakhloo AK, Nobbe F, Mundinger F. Dystonia following head trauma: a report of nine patients and review of the literature. *Mov Disord.* 1992;7(3):263-72.

Krauss JK, Mohadjer M, Nobbe F, Mundinger F. The treatment of posttraumatic tremor by stereotactic surgery. Symptomatic and functional outcome in a series of 35 patients. *J Neurosurg.* 1994;80(5):810-9.

Krauss JK, Tränkle R, Kopp KH. Posttraumatic movement disorders after moderate or mild head injury. *Mov Disord.* 1997;12(3):428-31.

Krystkowiak P, Martinat P, Defebvre L, Pruvo JP, Leys D, Destée A. Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: clinicoradiological correlations and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):703-8.

Leemans A, Jones DK. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med.* 2009;61(6):1336-49.

- Lehéricy S, Vidailhet M, Dormont D, Piérot L, Chiras J, Mazetti P, Marsault C, Agid Y. Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Arch Neurol*. 1996;53(3):241-50.
- Lerch JP, Gazdzinski L, Germann J, Sled JG, Henkelman RM, Nieman BJ. Wanted dead or alive? The tradeoff between in-vivo versus ex-vivo MR brain imaging in the mouse. *Front Neuroinform*. 2012;6:1-9.
- Lerner A, Shill H, Hanakawa T, Bushara K, Goldfine A, Hallett M. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage*. 2004;21(3):904-13.
- Lumsden DE, Ashmore J, Ball G, Charles-Edwards G, Selway R, Ashkan K, Lin JP. Fractional anisotropy in children with dystonia or spasticity correlates with the selection for DBS or ITB movement disorder surgery. *Neuroradiology*. 2016;58(4):401-8.
- Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(11):1166-73.
- Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain*. 1985;108 (Pt 2):463-83.
- Martínez JA, Pinsker MO, Arango GJ, Gargia X, Oscar AEV, Furlanetti L, Reithmeier T, Aranda IAA, Marin JH, Lopez WOC. Neurosurgical treatment for dystonia: long-term outcome in a case series of 80 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;123:191-8.

Martínez JA, Vidarte OA, Uribe GA. Functional neurosurgery for secondary dystonia: indications and long-term results. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;117:61-6.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2ª ed. New York: Chapman and Hall, 1989.

Midgard R, Aarli JA, Julsrud OJ, Odegaard H. Symptomatic hemidystonia of delayed onset. Magnetic resonance demonstration of pathology in the putamen and the caudate nucleus. *Acta Neurol Scand.* 1989;79(1):27-31.

Milardi D, Gaeta M, Marino S, Arrigo A, Vaccarino G, Mormina E, Rizzo G, Milazzo C, Finochchio G, Baglieri A, Anastasi G, Quartorone A. Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: a possible cortico-pallidal pathway? *Mov Disord.* 2015;30(3):342-49.

Miller R. *The Striatum: functional significance and 'direct' connectivity to output nuclei of the basal ganglia*. In: Miller R, Palm G, Shao G. *A theory of the basal ganglia and their disorders*, New Zealand: CPR Press, 2008. p. 13-17

Munding F, Riechert T, Disselhoff J. Long term results of stereotaxic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism). *Confin Neurol.* 1970;32(2):71-8.

Munding F. Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Confin Neurol.* 1965a;26(3):222-30.

Munding F. Subthalamotomy for the treatment of extrapyramidal movement disorders. *Dtsch Med Wochenschr.* 1965b;90(45):2002-7.

Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Kiura J, Shibasaki H, Rithwell JC. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain.* 2000;123 (Pt 9):1813-29.

Nakamura K, Guizard N, Fonov VS, Narayanan S, Collins DL, Arnold DL. Jacobian integration method increases the statistical power to measure gray matter atrophy in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2013;4:10-7.

Nakata H, Tamura Y, Sakamoto K, Akatsuka K, Hirai M, Inui K, Hoshiyama M, Saitoh Y, Yamamoto T, Katayama Y, Kakigi R. Evoked magnetic fields following noxious laser stimulation of the thigh in humans. *Neuroimage.* 2008;42(2):858-68.

Nardocci N, Zorzi G, Grisoli M, Rumi V, Broggi G, Angelini L. Acquired hemidystonia in childhood: a clinical and neuroradiological study of thirteen patients. *Pediatr Neurol.* 1996;15(2):108-13.

Neter J, Kutner MH, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* 4^a ed. Illinois: Richard D. Irving, 1996.

Neudorfer C, El Majdoub F, Hunsche S, Richter K, Sturm V, Maarouf M. Deep Brain Stimulation of the H Fields of Forel Alleviates Tics in Tourette Syndrome. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:308.

- Neudorfer C, Maarouf M. Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct Funct.* 2018;223(1):17-30.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. Diencephalon: ventral thalamus or subthalamus. In: Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. *The human central nervous system*. Berlin: Springer, 2008. p. 281-286.
- Nordeyn OBT, Manto M, Sassimo P, Jacques B. Hemicerebellectomy blocks the enhancement of cortical motor output associated with repetitive somatosensory stimulation in the rat. *J Physiol.* 2005;564(Pt 1):293-300.
- Oztekin NS, Saygi SS, Dalkara T, Senses I, Zileli T. High dose anticholinergic therapy (biperiden) in dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 1991;93(1):35-7.
- Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RS. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci.* 2004;24(10):2585-91.
- Peterson DA, Sejnowski TJ, Poizner H. Convergent evidence for abnormal striatal synaptic plasticity in dystonia. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):558-73.
- Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(7):650-7.
- Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology.* 2001;57(3):405-9.

Przedborski S, Kostic V, Jackson-Lewis V, Cadet JL, Burke RE. Effect of unilateral perinatal hypoxic-ischemic brain injury in the rat on dopamine D1 and D2 receptors and uptake sites: a quantitative autoradiographic study. *J Neurochem.* 1991;57(6):1951-61.

Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch Neurol.* 1996;53(7):617-24.

Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.* 2013;28(7):958-67.

Ramdhani RA, Kumar V, Velickovic M, Frucht SJ, Tagliati M, Simonyan K. What's special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study. *Mov Disord.* 2014;29(9):1141-50.

Restuccia D, Valeriani M, Barba C, La Pera D, Capecchi M, Filippini V, Molinari M. Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions. *Brain.* 2001;124(Pt 4):757-68.

Soeder A, Kluger BM, Okun MS, Garvano CW, Soeder T, Jacobson CE, Rodriguez RL, Turner R, Fernandez HH. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol.* 2009;256(6):996-1001.

Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams DJ, Flanagan M, Baird HW 3rd. Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg.* 1963;20:871-84.

Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Baird HW 3rd, Adams J, Flanagan M. Craniotomy. *Trans Am Neurol Assoc.* 1962;87:240-2.

Südmeyer M, Pieperhoff P, Ferrea S, Krause H, Groiss SJ, Elben S, Wojecki L, Ziller K, Amunts K, Schnitzler A. Longitudinal deformation-based morphometry reveals spatio-temporal dynamics of brain volume changes in patients with corticobasal syndrome. *PLoS One.* 2012;7(7):e41873.

Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Okuno A. Hemidystonia, hemichorea, and motor aphasia associated with bilateral ischemic lesions in the striatum: regional cerebral blood flow studies to clarify the pathophysiology. *J Child Neurol.* 1998;13(8):408-11.

Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Ou B, Vorbach S, Kakigi R, Hallet M. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 2008;23(4):558-65.

Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol.* 1991;14(1):62-77.

Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. *Mov Disord.* 2011;26(Suppl 1):S17-22.

Tierney TS, Lozano AM. Surgical treatment for secondary dystonia. *Mov Disord.* 2012;27(13):1598-605

Tustison NJ, Cook PA, Klein A, Song G, Das SR, Duda JT, Kandel BM, van Strien Niels Stone JR, Gee JC, Avants BB. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage*. 2014;99:166-79.

Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D. Deep brain stimulation for dystonia. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:167-87.

Ware JE, Snoww KK, Kosinski MA, Gandek BG. *SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Vol. 30. Lincoln, RI: Quality Metric, 1993.

Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BG, Ruigt GS, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(3):582-94.

Wycis HT, Spiegel EA. Campotomy in myoclonia. *J Neurosurg*. 1969;30(6):708-13.

Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. *Neurosurgery*. 2001;48(4):818-26.