



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Clínica Médica

Mayara Thouin Graciani

**Eletromiografia *versus* Ultrassonografia: Comparação
da Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina
Botulínica nas Distonias Cervicais**

Rio de Janeiro
2023

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Clínica Médica

**Eletromiografia *versus* Ultrassonografia: Comparação
da Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina
Botulínica nas Distonias Cervicais**

Tese de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadores:

Ana Lucia Zuma de Rosso – Staff do Serviço de Neurologia
HUCFF/UFRJ

Flávio Henrique de Rezende Costa – Professor Adjunto do
Departamento de Clínica Médica – FM/UFRJ

Gil Fernando da Costa Mendes de Salles – Professor Titular do
Departamento de Clínica Médica – FM/UFRJ

Rio de Janeiro

2023

Eletromiografia *versus* Ultrassonografia: Comparação da Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina Botulínica nas Distonias Cervicais

Mayara Thouin Graciani

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Medicina.

Rio de Janeiro

2023

“Em tudo o que fiz, mostrei a vocês que mediante trabalho árduo devemos ajudar os fracos, lembrando as palavras do próprio Senhor Jesus, que disse: ‘Há maior felicidade em dar do que em receber’.”

Atos dos Apóstolos 20:35

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”

Hipócrates

“Ao examinar a doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Ao examinar a pessoa com doença, ganhamos a sabedoria sobre a vida.”

Oliver Sacks

AGRADECIMENTOS

As pessoas que acompanharam este trabalho sabem o quão árduo foi o percurso. Diversas dificuldades encontradas desde a aprovação no Comitê de Ética à aprovação na regulação de ensaios clínicos. Trabalho ousado para uma dissertação de mestrado, muitos diziam. Meses após iniciar o estágio probatório veio a pandemia. Quem diria que duraria tanto tempo? Como fazer um ensaio clínico sem o ambulatório? Resultado: pesquisa parada por meses! Mas nada disso me esmoreceu e ainda bem que segui adiante. Hoje estamos vendo o resultado de muito trabalho e dedicação. Não poderia deixar de agradecer as pessoas que fizeram parte desse processo.

Em primeiro lugar à Deus, pois não cai uma folha de uma árvore se não for da sua vontade.

Ao meu querido esposo Vinícius, por todo apoio, paciência, compreensão e principalmente por sempre acreditar em mim, até quando eu mesma não acreditava. Você foi meu suporte e essa conquista é nossa.

À minha família, por ser meu alicerce e compreenderem a minha ausência e dedicação ao trabalho.

À professora Ana Rosso, por transmitir o seu amor pelos distúrbios do movimento, por toda ajuda com o exame físico dos pacientes e por ser uma grande referência de ser humano e mestre.

Ao professor e amigo Flávio Costa, por ter abraçado o projeto, por toda a parceria e dedicação em cada caso. Você foi a alma deste trabalho! Sua empolgação com a pesquisa é admirável e não me deixou esmorecer em nenhum momento, apesar dos percalços. Palavras não seriam suficientes para expressar minha gratidão.

Ao professor Gil Salles, por ter embarcado nesta ideia e pela orientação impecável.

Aos pacientes do ambulatório de distúrbios do movimento, por toda a confiança depositada no meu trabalho, por compartilharem suas experiências e acreditarem na ciência.

Resumo

Graciani, Mayara Thouin. **Eletromiografia versus Ultrassonografia: Comparação da Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina Botulínica nas Distonias Cervicais**. Rio de Janeiro, 2023. Tese (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Introdução: A distonia cervical é um distúrbio do movimento incapacitante. Atualmente, a toxina botulínica tipo A (BTxA) é considerada a terapia de primeira linha para essa condição.

Objetivo: Comparar, em um ensaio clínico randomizado, a eficácia de duas estratégias para guiar o tratamento de BTxA, ultrassonografia (US) e eletromiografia (EMG), em pacientes com distonia cervical idiopática.

Métodos: Quarenta pacientes (idade média de 54 anos, 45% mulheres, duração média da doença de 10,7 anos) foram randomizados para tratamento com BTxA guiado por US ou EMG, 20 em cada grupo. A eficácia do BTxA foi avaliada por mudanças nas pontuações da Escala Ocidental de Torcicolo Espasmódico de Toronto (TWSTRS) antes e 4-6 semanas após o tratamento. As diferenças nas mudanças absolutas e relativas no escore total da TWSTRS e em seus componentes (gravidade, incapacidade e dor) entre os grupos foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney ou exato de Fisher em uma análise por intenção de tratar.

Resultados: Os grupos de US e EMG foram bem equilibrados em relação às características basais e demográficas, incluindo a gravidade da doença. Após o tratamento com BTxA, houve uma redução média na TWSTRS de 8 pontos (redução relativa de 23%), igual entre os grupos US e EMG (diferença média na diminuição absoluta de 0,1 pontos, $p=0,97$; e na redução relativa de 2%, $p=0,89$). Também não houve diferenças nos declínios dos componentes da TWSTRS, nem quando as melhorias na TWSTRS foram dicotomizadas em redução na TWSTRS > 30% ou pontuação > 20 (todos os valores de $p > 0,3$).

Conclusão: Os tratamentos de BTxA guiados por US e EMG fornecem eficácia equivalente em pacientes com distonia cervical idiopática. Devido ao seu custo mais baixo, a US pode ser o método preferido.

Registro de Ensaio Clínico: Identificador ReBEC: RBR-33dd4p4

Palavras-Chave: Tratamento com toxina botulínica; distonia cervical; Eletromiografia; Ensaio clínico randomizado; Ultrassonografia.

Abstract

Background: Cervical dystonia is a disabling movement disorder. Currently, botulinum toxin type A (BTxA) is considered the first-line therapy for this condition.

Objective: To compare in a randomized trial the efficacy of two strategies to guide BTxA treatment, ultrasound (US) and electromyography (EMG), in patients with idiopathic cervical dystonia.

Methods: Forty patients (mean age 54 years, 45% females, mean disease duration 10.7 years) were randomized to either US- or EMG-guided BTxA treatment, 20 in each group. Efficacy of BTxA was assessed by changes in the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) scores pre- and 4-6 weeks post-treatment. Differences in absolute and relative changes in total TWSTRS score and in its components (severity, incapacity, and pain) between groups were evaluated by Mann-Whitney or Fisher's exact tests in an intention-to-treat analysis.

Results: US and EMG groups were well balanced in relation to baseline and demographic characteristics, including disease severity. After BTxA treatment, there was a mean reduction in the TWSTRS of 8 points (relative reduction of 23%), equal between the US and EMG groups (mean difference in absolute decrease of 0.1 points, $p=0.97$; and in relative reduction of 2%, $p=0.89$). There were also no differences in TWSTRS component declines, nor when TWSTRS improvements were dichotomized into TWSTRS reduction $>30\%$ or score >20 (all p values >0.3).

Conclusion: BTxA treatments guided by US and EMG provide equivalent efficacy in patients with idiopathic cervical dystonia. Because of its lower cost, US may be the preferred method.

Clinical Trial Registration: ReBEC Identifier: RBR-33dd4p4

Key words: Botulinum toxin treatment; Cervical dystonia; Electromyography; Randomized clinical trial; Ultrasound.

SUMÁRIO

1- Introdução	13
2- Revisão de Literatura	15
2.1 Distonias	15
2.2 Distonias Cervicais	19
2.3 Anatomia muscular e funcional do pescoço	22
2.4 Escala de Torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto (TWSTRS)	24
2.5 Tratamento das distonias cervicais	26
2.6 Toxina Botulínica	28
2.7 Desafios no Tratamento das Distonias Cervicais com Toxina Botulínica	31
2.8 Técnicas de injeção de toxina botulínica	33
2.8.1 Eletromiografia (EMG)	34
2.8.2 Ultrassonografia (US)	37
2.8.3- Comparação entre os métodos de orientação	46
3- Objetivos	53
3.1 Geral	53
3.2 Específicos	53
4- Metodologia	54
4.1 População de estudo	55
4.2 Avaliação e aplicação de toxina botulínica	55
4.3 Variáveis de Estudo	58

4.4 Análise dos Dados	59
5- Resultados	61
6- Discussão	65
7- Conclusões	59
8- Bibliografia	70
10- Anexos	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

BTxA	Toxina Botulínica tipo A
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DC	Distonia Cervical
DT	Distonia Tardia
E-stim	Estimulação elétrica
EMG	Eletromiografia
FDG	F-fluorodeoxyglucose
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i> Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA
fMRI	Ressonância magnética funcional
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IC	Intervalo de confiança
KDa	Peso molecular expresso em Daltons (Da) ou Kilo Dalton (KDa)
LoCol	<i>Longus colli</i> Longo Coli
LoCap	<i>Longus capitis</i> Longo da cabeça
NRS	Não resposta secundária
OCI	Oblíquo Capitis Inferior
PET-TC	Tomografia por emissão de pósitrons
RC	Razão de chances

RR	Risco relativo
NC	Sistema nervoso central
SNARE	<i>Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor</i> Receptor de proteína de ligação ao fator sensível à N-etilmaleimida solúvel
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i> Pacote Estatístico para as Ciências Sociais
TB	Toxina Botulínica
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TWSTRS	<i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i> Escala de Torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
US	Ultrassonografia
VAS	<i>Visual analogic scale</i> Escala visual analógica

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Músculos injetados nos grupos US e EMG

Tabela 2. Doses de BTxA (Dysport®) recomendada e utilizada para cada músculo.

Tabela 3. Principais características clínico-demográficas de 40 pacientes com distonia cervical idiopática randomizados para receber tratamento com injeção de toxina botulínica guiada por ultrassom (US) ou eletromiografia (EMG).

Tabela 4. Pontuações da *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) e seus componentes (gravidade, incapacidade e dor) imediatamente antes e 4-6 semanas após a injeção de toxina botulínica em pacientes randomizados para tratamento guiado por ultrassom (US) ou eletromiografia (EMG).

Figura 1. Anatomia Craniocervical na Distonia Cervical

Figura 2. *Collis e Caput*; rotação e lateroflexão; ante e retroflexão.

Figura 3. EMG do músculo elevador da escápula esquerdo – porção superior

Figura 4. EMG dos Músculos esplênio e semiespinhal esquerdos.

Figuras 5 e 6 - US no músculo elevador da escápula esquerdo – porção superior.

Figuras 7 e 8 - Complexo de músculos: esplênio, semiespinhal e OCI esquerdos.

Figura 9. Flowchart do estudo

1. INTRODUÇÃO

A distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes, causando movimentos, posturas anormais ou ambos, frequentemente repetitivos. Os movimentos distônicos são tipicamente em torção -podendo ser tremulantes- frequentemente iniciados ou agravados por uma ação voluntária (ALBANESE, 2013). A distonia é o terceiro distúrbio do movimento mais comum, após a Doença de Parkinson e o tremor Essencial, com uma prevalência de 164 por milhão (STEEVES, 2012).

A distonia cervical (DC), também chamada de torcicolo espasmódico, é a forma mais comum de distonia focal de início em adultos (JANKOVIC, 2006). Tipicamente tem seu início na quinta década (ALBANESE, 2013), e afeta mais mulheres do que homens (DEFAZIO, 2013). Além dos movimentos distônicos do pescoço, aproximadamente 70% dos pacientes com DC apresentam dor (JANKOVIC, 1991). O caráter e a gravidade da DC podem ser avaliados através de uma escala específica, a *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) (ALBANESE, 2013).

Em revisão sistemática da literatura, as estimativas de prevalência de DC são de 20 a 4.100 casos/milhão. A grande variação se dá devido a metodologia implementada. Os estudos baseados em dados de registros provavelmente subestimaram a prevalência da DC. Por outro lado, estudos populacionais são mais propensos a superavaliação. Os estudos metodologicamente mais robustos produziram um intervalo de estimativas de 28–183 casos/milhão. Apesar das estimativas de prevalência variáveis, uma proporção aproximada de 2:1 mulher:homem foi consistente entre muitos estudos. Três estudos estimaram a incidência, variando de 8 a 12 casos/milhão de pessoas-ano (DEFAZIO, 2013).

A toxina botulínica (TB) é o tratamento padrão-ouro para as distonias, incluindo a DC. A TB age bloqueando seletivamente a transmissão colinérgica (tem ação de bloquear a exocitose da acetilcolina na junção neuromuscular) produzindo paresias ou paralisias quando injetada em músculos estriados ou lisos e bloqueio da secreção quando injetada nas glândulas exócrinas (DRESLLER, 2012).

A TB é injetada nos músculos que se acredita estarem envolvidos na distonia, com ou sem orientação por eletromiografia (EMG) ou ultrassonografia (US).

Existem evidências de que a aplicação orientada, seja por US ou eletromiografia (EMG) é superior às injeções apenas com orientação manual e/ou anatômica. Embora exista consenso de que a orientação por US forneça maior precisão anatômica para injeções de TB, testes adicionais são necessários para avaliar a sua superioridade em relação a outras técnicas de orientação quando usadas isoladamente (ALTER, 2017).

Até o momento não existem estudos clínicos comparando a eficácia dos dois métodos (US e EMG) individualmente. Portanto o objetivo deste estudo é avaliar se há superioridade entre os dois métodos, em pacientes com DC idiopática.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1- DISTONIAS

O termo distonia foi utilizado pela primeira vez por Oppenheim em 1911 para caracterizar os movimentos anormais observados em 6 pacientes com afecção semelhante descrita em 1908 por Schwalbe como “cãibras tônicas e sintomas histéricos” em três irmãos, com transmissão autossômica dominante, e mais tarde reconhecida como distonia generalizada hereditária. Ao contrário de Schwalbe, Oppenheim procurou descartar um componente psicogênico, considerando a etiologia como provavelmente orgânica. Os movimentos foram descritos como espasmos tônicos alternados com hipotonia. Além disso, havia comprometimento da marcha, movimentos de torção do tronco e membros, abalos musculares rápidos associados e, nos casos mais graves, deformidades posturais fixas (FAHN,1988).

Com o objetivo de uniformizar alguns conceitos básicos, uma comissão constituída de membros do *Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation*, nos Estados Unidos, propôs a seguinte definição: "Distonia é uma síndrome de contrações musculares mantidas, frequentemente causando movimentos repetitivos ou de torção, ou posturas anormais". Esta definição de 1984 tem sido mantida até agora como a descrição clássica da distonia, porém ela não enfatiza o padrão de movimento anormal e não exclui vários distúrbios que demonstram posturas anormais que podem ser confundidas com distonia. Em vista dessas limitações um comitê formado por especialistas propôs a seguinte definição revisada: “A distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes causando, frequentemente, movimentos ou posturas anormais ou ambos. Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados em torção ou tremor. A distonia é, frequentemente, iniciada ou agravada por ação voluntária e na maioria dos casos, combina movimentos e posturas anormais”. Esta definição mantém suas raízes na fenomenologia dos movimentos anormais, porque a patogênese da distonia não é suficientemente bem entendida para contribuir de forma significativa para a nova definição (ALBANESE, 2013).

Comentado [AR1]: o correto é " movimentos anormais frquentemente repetitivos, posturas anormais ou ambos" . Acho que fica melhor colocar" movimentos ou posturas anormais ou ambos"

Comentado [M2]:

Qualquer região do corpo pode ser afetada e as manifestações dependem da gravidade e distribuição dos músculos envolvidos. Em suas formas mais brandas, as anormalidades aparecem como leves distorções de movimentos normais. Em pacientes que são mais afetados, os movimentos anormais têm uma aparência mais óbvia de enrijecimento ou torção. Os casos mais graves de distonia estão associados a posturas anormais fixas ou deformidades articulares com incapacidade física severa (JINNAH, 2019).

Comentado [AR3]: deficiência de quê???????

A história clínica e o exame físico de um paciente com distonia devem abordar quatro dimensões que incluem: idade de início, região do corpo afetada, características temporais específicas e comorbidades. Os aspectos temporais referem-se a variações ao longo do tempo. A distonia pode surgir ao longo de um curto período de tempo e permanecer relativamente estática depois disso. A distonia também pode progredir rapidamente ao longo de algumas horas ou dias, mais lentamente ao longo de muitos anos ou gradativamente. Finalmente, é importante determinar se a distonia ocorre isoladamente ou se é combinada com outros problemas clínicos. O termo “distonia isolada” é usado quando nenhum outro problema clínico relevante além do movimento ocorre, o que é observado em aproximadamente metade dos pacientes com distonia. O termo “distonia combinada” refere-se às síndromes em que a distonia está associada com outros problemas clínicos. Pode ser combinada com outros distúrbios do movimento, como parkinsonismo ou ataxia, com outros problemas neurológicos, como neuropatia ou retinopatia, ou com problemas sistêmicos, como doença hepática ou renal (ALBANESE, 2013; JINNAH, 2019).

A idade de aparecimento dos primeiros sintomas tem relevância, uma vez que representa o fator isolado mais importante relativo à evolução e ao prognóstico (FAHN, 1988). As distonias primárias apresentam tipicamente início focal podendo se manter de modo restrito ou progredir, envolvendo músculos contíguos e tornarem-se segmentares ou generalizadas.

Marsden et al, 1976, demonstrou em uma análise de 72 casos de distonia primária que quanto mais cedo aparecerem os primeiros sintomas, maior será a probabilidade de adquirir a forma generalizada e manifestar sintomas mais intensos.

Os casos de início precoce geralmente começam em uma região do corpo e progredem para uma área mais ampla de distribuição ao longo de meses ou anos, enquanto os casos de início tardio tendem a ter uma progressão mais lenta e limitada (JINNAH, 2019 e ALBANESE, 2013).

Distonia que começa na infância é mais provável que tenha uma causa conhecida e mais probabilidade de progredir de focal para generalizada. Distonia que surge durante o primeiro ano de vida tem uma probabilidade muito alta de ser devido a distúrbio metabólico hereditário, com diagnósticos específicos e graves consequências prognósticas. Por outro lado, distonia que surge entre 2 e 6 anos de idade pode ser mais consistente com paralisia cerebral hipercinética, forma distônica, especialmente se ocorrer após um período de atraso motor do desenvolvimento. Outras distonias, como distonia dopa-responsiva, tendem a surgir entre 6 e 14 anos de idade. Finalmente, a distonia focal esporádica geralmente surge após os 50 anos de idade (ALBANESE, 2013).

A distribuição corporal da distonia pode mudar ao longo do tempo, normalmente com progressão para o envolvimento de locais previamente não envolvidos (Weiss, 2006). Esses distúrbios neurológicos podem ser classificados, com base na distribuição topográfica, incluindo distonia focal (uma região do corpo, por exemplo distonia cervical e blefarospasmo), segmentar (duas ou mais regiões adjacentes), multifocal (duas ou mais regiões não adjacentes), hemidistonia (regiões ipsilaterais) e generalizada (tronco e duas ou mais outras regiões) (ALBANESE, 2013; TARSY, 2006).

A etiologia das distonias ainda não é totalmente compreendida. No momento, duas características complementares podem ser úteis para a classificação: alterações anatômicas identificáveis e padrão de herança. Causas anatômicas podem ser investigadas usando imagens do cérebro ou por exame patológico. A herança difere as formas herdadas das condições adquiridas por meio de testes metabólicos, genéticos ou outros (ALBANESE, 2013). O termo "primário" é atualmente usado como um descritor etiológico para casos genéticos ou idiopáticos nos quais a distonia é isolada e não há mudança patológica consistente (FAHN, 1998).

A classificação das distonias de acordo com a etiologia inclui as hereditárias (formas de distonia de origem genética comprovada), as idiopáticas (quando não há nenhuma causa identificada) e as adquiridas (com uma causa específica conhecida). Essas incluem lesão cerebral perinatal, infecções (encefalite viral, encefalite letárgica, panencefalite esclerosante subaguda, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tuberculose, sífilis), medicamentos (levodopa e agonistas da dopamina, drogas bloqueadoras do receptor da dopamina, como neurolépticos, anticonvulsivantes e bloqueadores dos canais de cálcio), intoxicações (manganês, cobalto, dissulfeto de carbono, cianeto, metanol, dessulfuram e ácido 3-nitropropilônico), doenças vasculares (isquemia, hemorragia e malformação arteriovenosa incluindo aneurisma), neoplasias, causas autoimunes (encefalite paraneoplásica), traumatismo cranioencefálico, neurocirurgias (incluindo ablações estereotáxicas) e os transtornos funcionais (psicogênico) (Albanese, 2013).

Comentado [AR4]: eu colocaria na frente das adquiridas, por que aqui ficou solta diante de tanta etiologia.

Muitos casos de distonia isolada focal ou segmentar com início na idade adulta se enquadram na categoria idiopática. A maioria das formas de distonia focal podem ser esporádicas ou ter ocorrência familiar (FUCHS, 2012, CHARLESWORTH, 2012)

Comentado [AR5]: mais autoimune do que neoplásica

As hereditárias podem ainda serem divididas em autossômico dominante, como exemplo, Distonia-parkinsonismo de início rápido (DYT12), neuroferritinopatia, atrofia dentadopalidoluseana, Doença de Huntington; autossômico recessivo, como exemplo Doença de Wilson, PKAN, PLAN, doença de Parkinson juvenil tipo 2 (PARK2), bem como numerosos distúrbios metabólicos; ligada ao X como Lubag (DYT3), síndrome de Lesch Nyhan e síndrome de Mohr-Tranebjaerg; formas mitocondriais como Síndrome de Leigh ou Atrofia Óptica e Distonia de Leber. A classificação DYT é mantida como uma lista para designar subtipos, mas não como um sistema de classificação (ALBANESE, 2013).

Comentado [AR6]: ficou confuso. Você começa com DYT, coloca os números e depois coloca a doença com o número entre parênteses, mistura as doenças metabólicas e outras. ou seja mistura distonia pura com distonia associada. mesmo sendo hereditárias ficou confuso.

O defeito fisiológico cardinal na distonia é contração excessiva dos músculos. Essa contração excessiva pode assumir a forma de força excessiva, contrações repetitivas indesejadas ou propagação das contrações aos músculos próximos. Quando esta propagação envolve músculos opostos, então pode ocorrer co-contratação dos músculos agonistas e antagonistas (CONTINUUM, 2019). A base

fisiológica para a contração excessiva dos músculos ainda não é compreendida, e três mecanismos principais foram propostos (QUARTARONE, 2013). Um mecanismo envolve uma perda de influências inibitórias no sistema nervoso central (SNC). Essa perda de inibição tem sido descrita para muitos tipos de distonia. Outro mecanismo envolve anormalidades da integração sensório-motora. Embora déficits sensoriais evidentes não sejam comuns, muitos estudos revelaram defeitos subclínicos nos limiares de discriminação somatossensorial temporal para vários tipos de distonia. Um terceiro mecanismo é a plasticidade desadaptativa, que novamente foi descrita para muitos tipos de distonia.

2.2- DISTONIA CERVICAL

A DC é um distúrbio neurológico crônico caracterizado por contrações involuntárias padronizadas da musculatura cervical resultando em movimentos anormais ou mudanças posturais da cabeça, pescoço e ombros (JANKOVIC, 2007). A DC é a forma mais comum de distonia focal (FAHN, 1988).

O variável envolvimento dos músculos da cabeça, pescoço e ombros, como esternocleidomastóideo, trapézio e cervicais posteriores, resulta em posições anormais, mais frequentemente rotação horizontal (torcicolo) e tremor da cabeça. Os tônus e o volume muscular estão aumentados nos músculos distônicos (CHAN, 1991).

A DC pode ser classificada de acordo com a posição da cabeça. O tipo mais comum é o horizontal, o chamado torcicolo rotatório (ou simples) (ALBANESE, 2013; CHAN, 1991). Outros padrões comuns incluem laterocolo (inclinação para um lateral), retrocolo (inclinação para cima, resultando em extensão do pescoço) e anterocolo (inclinação para baixo, resultando em flexão do pescoço). O torcicolo complexo, uma combinação desses padrões anormais, é encontrado com relativa frequência na prática clínica (RODRIGUES, 2020).

Apesar de algumas tentativas de determinar a epidemiologia, todos os estudos que foram realizados até o momento tinham limitações, portanto, a prevalência e incidência da DC são difíceis de determinar com precisão. Uma meta-análise publicada sobre distonia primária sugeriu uma prevalência geral de DC de cerca

de 50 por milhão (STEEVES, 2012; NUTT, 1988.). Embora algum progresso tenha sido feito na estimativa da prevalência e incidência de DC, mais pesquisas são necessárias (DEFAZIO, 2013).

A idade de início dos pacientes ocorre principalmente na quarta e quintas décadas (DEFAZIO, 2013).

A etiologia da maioria das formas de distonia ainda não é totalmente compreendida, com exceção da distonia de início precoce, para a qual uma etiologia hereditária é comum (BALINT, 2015). Na maioria dos casos de distonia focal de início no adulto, como a distonia cervical, a fisiopatologia é geralmente considerada como resultado da inibição do sistema nervoso central (SNC) em vários níveis, resultando em disfunção da integração sensorio-motora (HALLET, 1998). Acredita-se que os gânglios da base desempenham um papel proeminente na fisiopatologia da DC e também podem ser um importante centro cerebral envolvido na nocicepção (DE CEBALLOS, 1986, SINGER, 2008).

Estudos funcionais, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou ressonância magnética funcional (fMRI) evidenciaram anormalidades no metabolismo e na neurotransmissão nos gânglios da base (CONTINUUM, 2019).

Mais recentemente, diversos estudos indicaram que as distonias podem não compartilhar a mesma via anatômica. Vários trabalhos têm demonstrado a disfunção de topografias, principalmente do cerebelo (NEYCHEV, 2011). Semelhante aos gânglios da base, estudos de imagem - tanto estruturais quanto funcionais - apontaram para o cerebelo como um dos componentes disfuncionais. Além disso, sinais cerebelares subclínicos ocorrem em vários tipos de distonias (PRUDENTE, 2014) e o reconhecimento de um grande grupo de distúrbios que combinam distonia e ataxia vem crescendo (ROSSI, 2018, NIBBELING, 2014). A estrutura conceitual moderna é que a distonia resulta de disfunção de uma rede motora que envolve os gânglios da base, cerebelo e córtex (NEYCHEV, 2011; JINNAH, 2017). Outras regiões também podem desempenhar algum papel na fisiopatologia. Por exemplo, foi sugerido que a distonia cervical resulta de defeitos nos centros de controle da cabeça no mesencéfalo (SHAIKH, 2017, HUTCHINSON, 2014).

Em um estudo epidemiológico, 12% dos pacientes com DC tinham história familiar de distonia (CHAN, 1991). A prevalência de distonias focais e outros distúrbios do movimento é maior em famílias de pacientes com DC (DEFAZIO, 2003, JANKOVIC, 1991).

Dois defeitos genéticos distintos nos cromossomos 8 e 18 (DYT 6 e DYT 7, respectivamente) foram associados às distonias focais de início na idade adulta (SINGER, 2008). Ambos exibem transmissão autossômica dominante e penetrância reduzida (15% e 42-82%, respectivamente) (STACY, 2000; SINGER, 2008), com uma apresentação craniocervical ocorrendo na maioria dos pacientes com DYT 7 (ALMASY, 1997). No entanto, há uma série de outras distonias focais familiares que podem não ser associadas a DYT 6 ou DYT 7 (SINGER, 2008).

A DC também pode ser secundária a lesões cerebrais (infecções do SNC, toxinas, vasculares, neoplásicas), drogas (como levodopa ou antipsicóticos) ou psicogênicas (ALBANESE, 2013). Embora a maioria dos casos de DC sejam atualmente classificados como idiopáticos, deve-se notar que alguns podem chegar a ser reclassificados como herdado, uma vez que novas descobertas de genes estão sob investigação (ALBANESE, 2013; BALLINT, 2015).

Uma minoria de casos de DC pode estar ligada a trauma na cabeça, pescoço ou ombro (11% em um estudo) (JANKOVIC, 1991). Os dados sugerem que o momento do início dos sintomas após o trauma é um fator determinante na apresentação clínica (TARSY, 1998). Pacientes com atraso no início da DC após o trauma (3 meses a 1 ano) podem exibir uma apresentação clínica que é indistinguível da DC idiopática, enquanto aqueles com início precoce após o trauma (dentro de 4 semanas) têm uma apresentação distinta, caracterizada por mobilidade cervical reduzida, elevação proeminente do ombro, postura sustentada, ausência de movimentos involuntários e de truques sensoriais. A dor é uma característica proeminente tanto da distonia pós-traumática quanto da DC idiopática (JANKOVIC, 1994).

A DC frequentemente progride dentro dos primeiros cinco anos antes de estabilizar. A remissão espontânea ocorre em menos de 20% dos pacientes e a maioria posteriormente recai (Jankovic, 1991). A apresentação clínica em

adultos raramente progride para a forma generalizada, embora muitas vezes se estenda para regiões adjacentes (JAHNANSHANI, 1990).

Até o momento, nenhum tratamento curativo ou modificador da doença está disponível para distonia cervical.

2.3 – ANATOMIA MUSCULAR E FUNCIONAL DO PESCOÇO

Para uma análise adequada e classificação do padrão de movimento da DC é necessário o conhecimento das origens dos músculos da região craniocervical, suas inserções e suas funções.

Na DC, o conhecimento da anatomia é relevante por dois motivos: análise semiológica dos movimentos e guia para injeção de TB. Em termos gerais, as três dimensões do movimento podem ser distintas. Considera-se duas diferentes partes do complexo cabeça-pescoço que são capazes de se movimentar de forma independente. O nível superior “cabeça e C1” e nível inferior “C3-C7”. C2 é o chamado “ponto fixo”, devido aos numerosos músculos inseridos nesta região (Figura 1). Essa divisão funcional é chamada complexos *Collis* e *Caput*. A incisura jugular esternal e a proeminência laríngea são marcos anatômicos utilizados para a avaliação da fenomenologia do movimento. Nos casos de rotação ou lateroflexão, se essas estruturas permanecem alinhadas corresponde ao componente *Caput* do movimento e se estiverem desalinhadas correspondem ao componente *Collis*. No plano sagital, o meato acústico externo e a clavícula são os marcos anatômicos utilizados. Nos casos de ante ou retroflexão, se o meato acústico e a clavícula estiverem alinhados, corresponde ao componente *Caput* e se estiverem desalinhados, corresponde ao componente *Collis* (Figura 2). Outra questão semiológica frequentemente observada no DC é elevação do ombro. Em alguns casos, não deve ser visto como distônico, mas sim como um movimento compensatório. (TATU, 2015).

Figura 1- Anatomia Craniocervical na Distonia Cervical.

(Adaptado de Tatu et al, 2015).

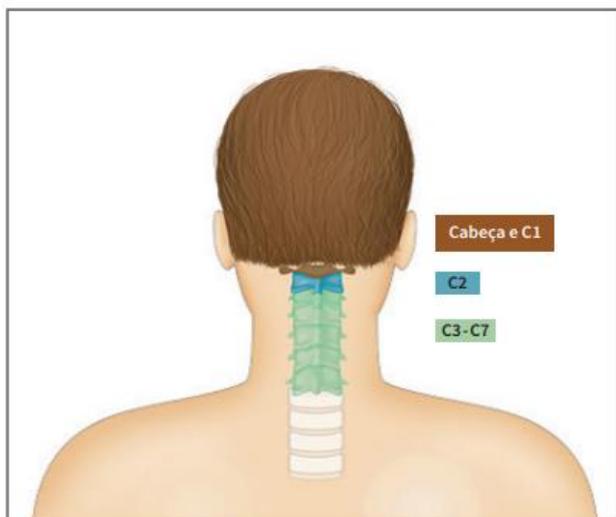
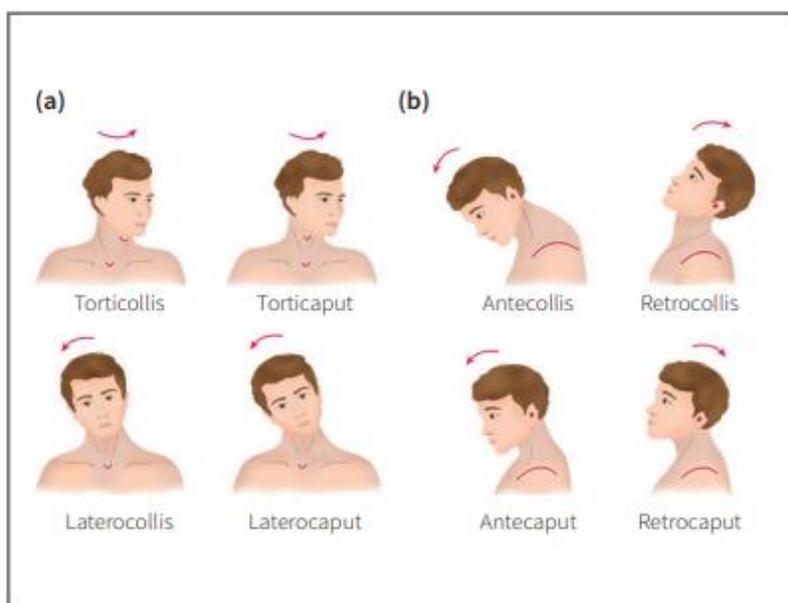


Figura 2 – Collis e Caput, rotação e lateroflexão; b ante e retroflexão.

(Adaptado de Tatu et al, 2015).

Comentado [AR7]: mesma coisa da figura 1



2.4- ESCALA DE TORCICOLO ESPASMÓDICO OCIDENTAL DE TORONTO (TWSTRS)

A escala de torcicolo espasmódico ocidental de Toronto (TWSTRS) foi desenvolvida para avaliação de distonia cervical em ensaios clínicos. É composta por 3 subescalas que medem gravidade dos sintomas, incapacidade e dor. A escala de gravidade, avaliada pelo médico, é composta por 11 itens que avalia movimentos da cabeça, duração dos sintomas, efeitos de truques sensoriais, elevação do ombro, amplitude de movimento e tempo em posição neutra; a pontuação máxima é 35. A escala de incapacidade, avaliada pelo paciente, compreende 6 itens, incluindo atividades diárias, trabalho, leitura e direção; a pontuação máxima é

30. A escala de dor, avaliada pelo paciente, é composta por 3 itens incluindo gravidade, duração e incapacidade devido a dor; a pontuação máxima é 20. Cada subescala é pontuada de forma independente e uma pontuação total da TWSTRS (de 0 a 85) é calculado.

A TWSTRS foi desenvolvida especificamente para pacientes com distonia e é a mais ampla escala de classificação usada para distonia cervical. As Sub-escalas e a pontuação total do TWSTRS foram usadas como medidas de resultados em muitos ensaios de tratamento, avaliando a terapia com TB, farmacoterapia e cirurgia.

A TWSTRS mostrou ter consistência interna e aceitável acordo entre avaliadores. A evidência de validade é mostrada por correlações moderadas dentro da escala e também apresentou forte correlação com a escala Tsui. (ALBANESE,2013).

Entre as escalas mais utilizadas em pacientes com distonia cervical encontra-se outras duas, a Escala Tsui e a Escala de Impacto da Distonia Cervical (CDIP-58).

A CDIP-58 consiste em um questionário que mede a qualidade de vida em pacientes com distonia cervical. Foi desenvolvida para uso em pesquisas clínicas, auditoria e ensaios de tratamento. É composta por 58 itens de cinco

pontos agrupados em 8 sub-escalas que medem os sintomas (movimentos de cabeça e pescoço, dor e desconforto no pescoço e ombros, distúrbios do sono como resultado de torcicolo, limitação nas atividades dos membros superiores e na caminhada, e características psicossociais, humor. Oito pontuações de sub-escalas são geradas e somando-se os itens geram um total de 0 a 100 pontos. Forças e fraquezas. O CDIP-58 é questionário específico validado. É mais sensível em detectar alterações estatísticas e clínicas do que comparar subescalas disponíveis, embora não tenha sido amplamente utilizada como uma medida de resultado. Os próprios autores sugerem estudos adicionais examinando a capacidade de resposta da CDIP-58. (ALBANESE,2013).

A escala de classificação foi originalmente projetada para classificação de vídeos que avalia amplitude e duração dos movimentos involuntários do pescoço, elevação dos ombros e tremor da cabeça. A inter-confiabilidade do avaliador usando a escala Tsui foi tão alta quanto 0,86-0,87. No entanto, a dispersão entre as pontuações dos avaliadores tem sido elevada, e em alguns estudos houveram diferenças principais entre as pontuações e as avaliações da resposta terapêutica subjetiva em pacientes. (TARZY D.,1997)

Tabela 1 Classificação das medidas de classificação aplicadas em estudos de distonia cervical.

Escola	Tipo ¹	Critério 1 ²	Critério 2 ²	Critério 3 ²	Qualificação
CDIP-58	Específica	Sim	Sim	Sim	Recomendada
Questionário de Incapacidade Funcional	Específica		Sim	Não	Sugerida
TWSTRS	Específica	Sim	Sim	Sim	Recomendada
Tsui	Específica	Sim	Sim	Não	Sugerida
Tsui modificada	Específica	Sim	Não	Não	Listada
Questionário de Freiberg para versão Distonia torcicolo	Específica	Sim	Não	Não	Listada
Questionário de incapacidade para pacientes com distonia cervical	Específica	Sim	Não	Não	Listada

¹ utilizado em pacientes com distonia; ² usado por pesquisadores além dos desenvolvedores originais; ³ testes clinimétricos bem-sucedidos.

² "Específico" indica uma medida desenvolvida especificamente para distonia.

2.5 – TRATAMENTO DAS DISTONIAS CERVICAIS

A introdução da TB na prática clínica no final da década de 1980 revolucionou o tratamento das distonias. A toxina biológica mais potente, a TB tem se tornado uma ferramenta terapêutica poderosa no tratamento de uma variedade de doenças neurológicas, oftálmicas e outras, que são manifestadas por contrações musculares anormais, excessivas ou secreções aumentadas (JANKOVIC, 1987; JANKOVIC, 2009; ALBANESE, 2011). Com o advento de terapias eficazes, especificamente injeções de TB, o curso natural da DC foi drasticamente

alterado. Dos vários tratamentos, a TB proporcionou claramente o maior benefício (JANKOVIC, 1991).

Medicamentos como drogas anticolinérgicas, moduladores de dopamina, relaxantes musculares com ação central e outros agentes farmacológicos têm sido usados por muito tempo para tratar a distonia, mas a introdução da TB e a estimulação cerebral profunda revolucionaram claramente o tratamento sintomático desse distúrbio do movimento (JANKOVIC, 2006).

O tratamento da distonia pode ser dividido nas seguintes categorias: (1) terapia física de suporte; (2) tratamento farmacológico; (3) quimiodenervação com TB; e (4) cirurgia (estimulação cerebral profunda). Com exceção de alguns casos de distonia secundária, a terapia direcionada à patogênese ou modificadora da doença não está disponível atualmente (JANKOVIC, 2013).

Recomenda-se o tratamento inicial com TB para distonia focal porque é altamente eficaz, com menos efeitos colaterais sistêmicos do que os medicamentos orais. Estes últimos podem ser usados em distonia como uma terapia complementar à TB para obter um maior alívio sintomático, mas costumam ser limitados por seus efeitos colaterais sistêmicos (THENGANATT, 2013). Muitos medicamentos orais oferecidos aos pacientes com distonia não são aprovados pela *US Food and Drug Administration* (FDA), portanto, todos os usos são *off-label*. Nenhum medicamento foi sujeito a ensaios clínicos duplo-cegos e controlados com placebo em grande escala. Embora revisões baseadas em evidências tenham sido publicadas, o uso de medicamentos orais é amplamente baseado em alguns pequenos ensaios não cegos, revisões retrospectivas e consenso de especialistas (JANKOVIC, 2013).

A fisioterapia e procedimentos relacionados como exercícios de alongamento ou fortalecimento, ioga, quiropraxia, parecem intuitivamente úteis quando os pacientes apresentam contrações musculares excessivas, levando a dores e posturas anormais. Apesar de alguns pacientes parecerem se beneficiar com esses procedimentos, os benefícios são variáveis e frequentemente de curta duração. Apesar dos muitos resultados positivos descritos em pequenos ensaios usando várias estratégias, os estudos maiores e mais rigorosos não conseguem mostrar quaisquer benefícios consistentes (PRUDENTE, 2018).

Várias opções cirúrgicas estão disponíveis para o tratamento da distonia quando as terapias conservadoras falham. Atualmente, o procedimento mais comumente oferecido envolve modulação da atividade cerebral por meio de estimulação cerebral profunda. Procedimentos ablativos envolvendo algumas regiões cerebrais selecionadas ou alvos periféricos podem ser aplicados em algumas circunstâncias (JINNAH, 2019).

2.6 TOXINA BOTULÍNICA

A TB é uma poderosa toxina biológica produzida por *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva pertencente à família *Bacillaceae*. A forma ativa da toxina botulínica é um polipeptídeo composto por duas cadeias: uma cadeia pesada (100kDa) e uma cadeia leve (50kDa), e pela associação com certas proteínas auxiliares (hemaglutininas e não-hemaglutininas), a toxina forma um complexo multimérico não covalente de variável tamanho (SIMPSON, 2004). As proteínas atóxicas auxiliam na formação de anticorpos neutralizantes, mas além disso, seu papel é obscuro (FREVERT, 2010). A toxina botulínica liga-se à periferia dos terminais nervosos colinérgicos da junção neuromuscular, bem como nos ganglionares simpáticos, ganglionares parassimpáticos e terminais pós-ganglionares (SIMPSON, 2004). Ao ser ligada a uma proteína aceptora, a TB é endocitada na membrana pré-sináptica dos terminais nervosos da acetilcolina (PELLIZZARI, 1999). Pela ação do N-terminal na cadeia pesada, um poro é formado na membrana endocítica, o que permite a liberação da cadeia leve para o citosol. Esta cadeia leve, que é uma protease de zinco, realiza a ação chave da TB, clivando a ligação do fator sensível à proteína SNARE (receptor de proteína de ligação de fator sensível a N-etilmaleimida solúvel). SNARE's são proteínas de ancoragem para as vesículas de acetilcolina que permitem a liberação de acetilcolina no terminal sináptico (PELLIZZARI, 1999). O efeito geral da TB é uma quimiodesnervação local pelo bloqueio temporário da liberação de acetilcolina nas sinapses colinérgicas; sinapses temporárias são conseqüentemente formadas através do processo de brotamento axonal (DUCHEN, 1971; HOLLAND, 1981; JUZANS, 1996).

Existem sete sorotipos de TB imunologicamente distintos (marcados de A-G). Estes diferentes sorotipos clivam proteínas SNARE's específicas. O sorotipo A cliva Proteína SNARE SNAP 25, localizada na membrana interna da célula nervosa (PELLIZZARI, 1999).

Até recentemente, as proteínas SNARE's eram consideradas o único alvo molecular da TB. Assim, era amplamente aceito que as ações terapêuticas e tóxicas da TB eram exclusivamente mediadas pela clivagem SNARE, impedindo a liberação sináptica de neurotransmissores. No entanto, estudos recentes têm sugerido que várias ações da TB podem não ser mediadas por clivagem SNARE, especificamente em relação à neuroexocitose, ciclo celular e apoptose, neurogênese e expressão gênica (MATAK, 2015). A existência de alvos moleculares e modulação de vias de sinalização desconhecidos da TB são uma possibilidade que pode provar ser farmacologicamente relevante (RODRIGUES, 2020).

Em 2000, o Botox® foi aprovado para uso em DC. Desde então, 3 outras formulações foram aprovadas pelo FDA com várias indicações: Dysport® (Ipsen, Slough, Reino Unido), Myobloc® (US World Meds, Louisville, KY, EUA) e Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Greensboro, NC, EUA). Em 2009, nomes não proprietários foram atribuídos às várias toxinas comercialmente disponíveis como segue: onabotulinumtoxina A (Botox®), abobotulinumtoxina A (Dysport®), incobotulinumtoxina A (Xeomin®), e rimabotulinumtoxina B (Myobloc®); apenas o último é do tipo B. As várias formulações não são equivalentes e o médico deve estar familiarizado com as propriedades e dosagem de cada toxina (JANKOVIC, 2013).

Estudos confirmaram a eficácia a longo prazo e a segurança da TB para tratamento da distonia (COLOSIMO, 2012; RAMIREZ-CASTANEDA, 2013). Potenciais efeitos colaterais das injeções de TB incluem hematomas locais, fraqueza excessiva e sintomas semelhantes aos da gripe (JANKOVIC, 2013). Um estudo descobriu que a taxa de reações semelhantes à gripe é relativamente baixa, ocorrendo após 14% das visitas (BAIZABAL-CARVALHO, 2013).

Desafios com a TB incluem a resistência primária e secundária. Não responsividade primária pode ser devido à seleção inadequada de músculos ou

dosagem; raramente, os pacientes previamente imunizados contra o botulismo podem apresentar imunorresistência primária (MISRA, 2012). É preciso estar familiarizado com os músculos que contribuem para o movimento anormal e injetar de acordo (NIJMEIJER, 2012). A resposta inadequada na DC também pode ser devido aos músculos profundos normalmente não acessíveis com a rotina de injeção de TB (BHIDAYASIRI, 2011).

Uma preocupação com o uso frequente ou de longo prazo da TB é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e resistência secundária (CRITCHFIELD, 2002). A incobotulinumtoxina A é livre de proteínas acessórias e contém menos toxina inativa, com especulação de que seja menos provável que causem anticorpos neutralizantes, embora faltem evidências (DRESSLER, 2011).

O intervalo entre os ciclos de injeção acima de 3 meses pode diminuir a formação de anticorpos neutralizantes (GÖSHEL, 1997). As doses específicas para os músculos injetados devem ser personalizadas de acordo com as necessidades individuais. Benefícios geralmente surgem após 2 a 7 dias e duram em média 3 meses. No entanto, a duração real do benefício varia amplamente de 8 a 16 semanas. Como resultado, é necessário personalizar não só a dose e o padrão muscular, mas também o intervalo entre as doses (SANKHLA, 1998; AOKI, 2001). Oferecer um intervalo fixo de 12 semanas para todos os pacientes é comum, mas não ideal (RAMIREZ-CASTANEDA, 2013).

Dentro de aproximadamente três meses após a injeção de TB no músculo esquelético, o terminal nervoso retoma a excitose, e o músculo retorna à sua função clínica basal, mostrando uma resposta desgastante da injeção da TB (JANKOVIK, 2004). Eventualmente, a paralisia muscular diminui; isso é associado à formação de novos brotos capazes de realizar a neurotransmissão. Com o tempo, a atividade sináptica recomeça nos terminais nervosos originais, levando à regressão dos brotos (DE PAIVA, 1999).

Um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego concluiu que pacientes tratados com toxina abobotulínica A apresentaram significativa melhora da capacidade física, dor e domínios emocionais quando comparados aos pacientes tratados com placebo ($p \leq 0,03$). O TWSTRS foi correlacionado com o

funcionamento físico e escores de dor corporal para aqueles em tratamento ativo. O estudo mostrou que a DC tem um impacto marcante na qualidade de vida dos pacientes e o tratamento com uma única injeção de toxina abobotulínica A resulta em melhora significativa na qualidade de vida desses pacientes (MORDIN, 2014).

Um estudo mostrou que o tratamento com a TB resultou em uma melhora moderada a grande do estado clínico inicial dos participantes, avaliado pelos investigadores, com uma redução média de 8,09 pontos na *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (escore total TWSTRS) na quarta semana de injeção (IC 95%: 6,22 a 9,96; I2 = 0%) em comparação com placebo. Isso correspondeu, em média, a uma melhoria de 18,4% em relação ao estado pré-tratamento. A diferença média na subpontuação de dor TWSTRS na semana quatro foi de 2,11 (IC 95%: 1,38 a 2,83; I2 = 0%) em comparação com o placebo. No geral, tanto os participantes quanto os médicos relataram uma melhora do estado clínico subjetivo. No entanto, o tratamento com BTxA aumentou o risco de ocorrência de um evento adverso (RR: 1,23; IC 95%: 1,05 a 1,43; I2 = 28%). Fraqueza no pescoço (14%; RR: 3,40; IC 95%: 1,19 a 9,71; I2 = 15%), disfagia (11%; RR: 3,19; IC 95%: 1,79 a 5,70; I2 = 0%) e fraqueza difusa ou cansaço (8%; RR: 1,80; IC 95%: 1,10 a 2,95; I2 = 0%) foram os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns. Não foram encontradas evidências que apoiem a existência de uma relação dose-resposta clara entre BTxA e melhora no comprometimento específico da distonia cervical, uma distinção entre formulações de BTxA ou uma variação com o uso de injeção guiada por EMG para resultados de eficácia (RODRIGUES, 2020).

2.7 Desafios no Tratamento das Distonias Cervicais com Toxina Botulínica

Em muitos centros, a seleção de músculos para injeções de TB baseia-se na apresentação clínica de postura anormal e músculos hipertróficos. Os efeitos das injeções de TB podem ser otimizados pela identificação precisa dos músculos distônicos e na quantificação de seu envolvimento. (ØSTERGAARD,1994).

Comentado [AR8]: repetido

A TB é de alto custo e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes é mais provável com o uso de altas dosagens. Portanto, é importante usar a menor quantidade de TB necessária (DAUER, 1998; GREENE, 1994).

Os resultados de um estudo prospectivo, realizado no Departamento de Neurologia da *Mayo Clinic and Foundation* no ano 2000, sugerem que mesmo examinadores experientes têm dificuldade em determinar clinicamente os músculos envolvidos em casos não tratados de DC. Os dados indicam que, sem o auxílio de um estudo de mapeamento com EMG, 41% dos músculos distônicos não seriam reconhecidos e 25% dos músculos inativos seriam julgados distônicos. Este estudo demonstrou que as previsões clínicas eram apenas 59% sensíveis e 75% específicas (VAN GERPEN, 2000).

As injeções de TB para DC podem evoluir com fraqueza não intencional de músculos não injetados, por exemplo, disfagia, disfonia e ptose palpebral ou cervical (LIM, 2008; COSTA, 2005; RACETTE, 2002). Embora, em alguns casos, técnicas de injeção imprecisas possam ser a causa de tal fraqueza, geralmente tem sido atribuída a difusão ou disseminação de TB após a injeção (LIM, 2008; COMELLA, 2000). Pickett defendeu que o fenômeno da fraqueza não intencional em músculos não injetados é atribuído com mais precisão à propagação física ou movimento de TB de seu local de injeção original, por exemplo, ao longo dos planos fasciais, em vez de difusão, que é a cinética de dispersão da toxina no seu ponto de injeção (PICKETT, 2009). Intuitivamente, ótimos resultados são alcançados quando a injeção é realizada com precisão e a propagação física da TB é evitada (LIM, 2011).

O desenvolvimento de não resposta secundária (NRS) à TB é considerada uma questão chave no tratamento da DC. Um estudo de caso-controle, através de análises multivariadas, identificou cinco fatores que foram significativamente associados na previsão de NRS: procedimento cirúrgico anterior para DC, evento adverso grave relacionado à TB anterior, fisioterapia, uso de neurolépticos e dose média elevada de TB. Esses achados sugerem que NRS pode não refletir a verdadeira resistência farmacológica à terapia com TB, mas pode estar relacionado à gravidade da doença subjacente (FERREIRA, 2015).

Comentado [AR9]: alta?

A seleção muscular é fundamental para um tratamento eficaz. Mesmo quando as injeções são feitas nos músculos mais ativados, mudanças posteriores no padrão de ativação muscular requer reajuste no esquema de injeção e os músculos ativados devem ser distinguidos dos músculos compensatórios (CASTAGNA, 2019).

Os músculos consistentemente ativos em relação aos movimentos e posturas são os principais responsáveis pela fenomenologia da distonia. Como consequência, os músculos antagonistas podem ser passivamente alongados (muitas vezes causando dor) ou podem, em vez disso, contrair-se ativamente, tentando compensar as posturas / movimentos ou para realinhar o olhar. Como regra, os músculos compensatórios não devem ser injetados, pois estão envolvidos secundariamente (DE PAUW, 2017).

2.8 TÉCNICAS DE INJEÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA

Quanto mais complexa a DC se torna, mais difícil é a seleção final dos músculos para tratamento. Isso requer um exame neurológico completo e, frequentemente, um exame eletromiográfico (LEE, 2004).

Os métodos de direcionamento comumente usados para procedimentos de quimiodesnervação incluem: a colocação manual da agulha com base na palpação e/ou guias de referências anatômicas, amplitude de movimento passivo/ativo, EMG e estimulação elétrica, US ou combinações dessas técnicas. Cada uma dessas técnicas tem vantagens e desvantagens, mas atualmente não há nenhuma prova incontestável de que uma técnica é superior a outra. Estudos adicionais são necessários para determinar qual técnica oferece a maior precisão e se o aumento da precisão leva a maior eficácia do tratamento e redução de eventos adversos associados à terapia com TB (LIM, 2011).

A vantagem de se usar a US é que podemos visualizar o músculo alvo e injetá-lo com controle de visão direta (SCHRAMM, 2014). A desvantagem é que não podemos decidir se o músculo está realmente envolvido na distonia, algo que é melhor detalhado usando EMG, que, no entanto, não ajuda a atribuir de forma confiável a atividade a um músculo específico. Seria uma situação ideal se os

médicos, portanto, não apenas tivessem acesso a ambas as técnicas, mas também uma vasta experiência em como usá-las (TATU, 2015).

Embora o uso de guias de referências anatômicas e palpação possa parecer simples, essas técnicas estão sujeitas a inúmeras limitações, incluindo: variações anatômicas ou rearranjos causados por espasticidade/contraturas, variação na profundidade do alvo devido à variação no tamanho do paciente, tecido adiposo, atrofia muscular, dificuldade em palpar músculos profundos ou músculos em regiões com arquitetura sobreposta complexa e limitações no posicionamento do paciente para replicar os guias de referências anatômicas.

A precisão das injeções de TB guiadas por EMG é também afetada pelas limitações inerentes à anatomia e guias de referências. Além disso, a precisão da EMG na orientação é reduzida pela presença de co-contração muscular, ou seja, uma ampla atividade dos músculos adjacentes, podendo-se atribuir falsamente o sinal/atividade eletromiográfica ao músculo alvo quando, na verdade, a agulha está em outro músculo. Embora a estimulação elétrica possa ser uma ferramenta de localização mais precisa para injeções de TB do que a EMG passiva, raramente é usada nos músculos cervicais, provavelmente por causa da dor/desconforto associado à estimulação elétrica (ALTER, 2014).

2.8.1- Eletromiografia (EMG)

A eletroneuromiografia é um estudo neurofisiológico que nos permite avaliar o estado bioelétrico de músculos e nervos. O estudo visa principalmente identificar e avaliar patologias que afetam o sistema nervoso periférico, músculos e a junção neuromuscular.

Por ser um exame funcional é rotineiramente empregado nos pacientes que apresentam quadros que levem a suspeita de comprometimento de quaisquer dos componentes das unidades motoras. Ela também pode ser útil em situações especiais como nas avaliações dos tremores e distúrbios do movimento, em algumas doenças do sistema nervoso central, bem como nos monitoramentos neurofisiológicos intraoperatórios.

Nos tratamentos da espasticidade, das distonias e de outros distúrbios do movimento com toxina botulínica, a avaliação muscular é empregada para confirmação diagnóstica, a identificação e a localização mais precisas dos músculos mais afetados, possibilitando com isso o emprego de menores doses do medicamento e a obtenção de melhores resultados.

Para a realização de uma eletroneuromiografia é necessário o emprego do eletroneuromiógrafo, que é um equipamento eletrônico que nos permite captar e registrar as trocas bioelétricas que ocorrem durante a transmissão nervosa e a contração muscular. Os aparelhos modernos costumam estar constituídos por um microcomputador, muitas vezes portátil, acoplados à uma unidade menor acessória, com pré-amplificadores, filtros, módulo de estimulação, etc., permitindo com isso detectar as trocas elétricas que ocorrem no nível celular durante a transmissão nervosa, o repouso e a contração muscular. Uma vez captados, esses fenômenos bioelétricos são transformados em sinais ou potenciais elétricos, que sofrem ampliações e são visualizados na tela do monitor do equipamento, quando então são analisados. Com também são convertidos em sinais sonoros, cada evento apresenta uma imagem e um som específico, permitindo assim identificá-los e diferenciá-los pelo seu formato, frequência e som característicos.

Após o seu registro pelos eletrodos de captação superficial ou intramuscular, os traçados com os potenciais visualizados na tela do monitor podem ser impressos ou armazenados em bancos de memória. (PINTO, LUIZ CARLOS – Neurofisiologia Clínica Aspectos Práticos – 1ª ed., 2023)

A EMG pode ser usada na fase pré-injeção, ou seja, na avaliação dos músculos distônicos e no planejamento do tratamento com TB. A EMG permite ao examinador distinguir aqueles músculos que estão se contraindo involuntariamente daqueles que não estão, onde a injeção deve ser evitada (DRESSLER, 2000; LÓPEZ, 2001).

A localização precisa dos músculos minimiza o número de injeções e a quantidade de TB, reduzindo assim o risco de desenvolvimento de anticorpos e diminuindo o efeito em músculos não injetados (DAUER, 1998; ERDAL, 1999). O objetivo da orientação por EMG é, portanto, não apenas identificar o músculo

ativo, mas também otimizar a colocação da agulha de injeção para obter os melhores resultados com a menor quantidade possível de toxina (BRANS, 1995).

Existem duas maneiras principais em que a EMG pode ser aplicada para aumentar a precisão das injeções de TB: monitoramento passivo ou EMG ativa, assim chamada porque a atividade elétrica do músculo alvo é monitorada usando EMG e "estimulação elétrica", em que uma pequena corrente elétrica é passada através de um eletrodo de agulha injetável, monopolar, revestido de teflon, para causar contração do músculo alvo (LIM, 2010).

Orientação com EMG de monitoramento passivo é melhor empregada em condições como a DC (TARSY, 2006). Os músculos contraídos inadequadamente demonstram aumento da atividade elétrica e devem ser injetados com TB. Quando o eletrodo monopolar está no músculo alvo, ocorre abundante ruído de placa final, comparado ao som de uma concha presa ao ouvido, e potenciais de ação muscular visualizados na tela. Sons abafados ou de baixa amplitude indicam mau posicionamento do eletrodo monopolar e se faz necessário ajustar sua posição até que um ruído nítido da placa final seja ouvido ou potenciais de unidades motoras bi ou trifásicos de tamanho normal sejam vistos (O'BRIEN, 1997; LIM, 2011). Outros músculos, que não contribuem para a distonia, são eletricamente silenciosos e não requerem TB (LIM, 2011).

Figura 3 - EMG do músculo elevador da escápula esquerdo – porção superior

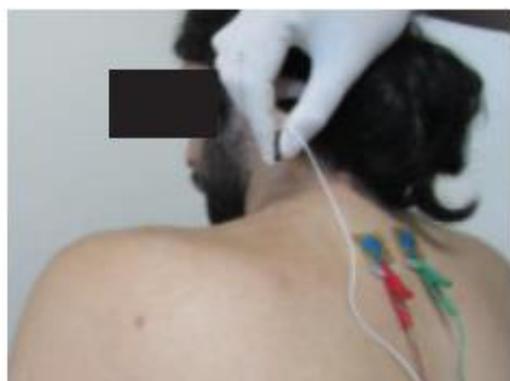


Figura 4 - EMG dos Músculos esplênio e semiespinhal esquerdos.



2.8.2 Ultrassonografia (US)

Ultrassom significa literalmente “além do som”. O som é definido como uma mecânica de energia que é transmitida por ondas de pressão longitudinais dentro de um meio. As ondas sonoras são medidas em Hertz (Hz). Um Hertz equivale a um ciclo por segundo. A maioria dos humanos pode ouvir som com frequências entre 10 Hz e 20.000 Hz. As frequências na ultrassonografia são altas, na casa de milhões de Hz. Um milhão de ciclos por segundo é um mega hertz, abreviado como MHz. A maioria das ultrassonografias neuromusculares as ondas têm frequências entre 2 MHz e 20 MHz. Além disso, existem alguns ultra-sons de ultra-alta frequência dispositivos atualmente em uso que operam na faixa de 50 a 70 MHz.

As máquinas de ultrassonografia dependem da propriedade do piezo-eletricidade. Materiais piezoelétricos, que estão contidos na sonda de ultrassom, cria ondas sonoras quando uma tensão é aplicada a eles. Assim, eles transformam energia elétrica em energia mecânica (sonora). No entanto, eles também fazem o oposto: quando a energia sonora é absorvida em material piezoelétrico, essa energia é transformada em energia elétrica. Assim, nas máquinas de ultrassonografia médica, a eletricidade é aplicada a elementos piezoelétricos na sonda, que criam ondas sonoras que viajam pelos tecidos do

corpo. As ondas sonoras viajam em velocidades diferentes por meio de mídias diferentes. Na maioria dos tecidos do corpo, o som viaja aproximadamente 1540m/s. Quando uma onda de ultrassom viaja através do tecido, ela pode fazer coisas diferentes. Em alguns casos, simplesmente continua através desse tecido e é eventualmente absorvida como calor. Na verdade, existem tratamentos em que dispositivos de ultrassom são usados propositalmente para criar calor nas profundezas dos tecidos, para fins terapêuticos.

Cada tecido tem uma “impedância acústica”. Se a onda sonora encontra uma área de dois tecidos com impedâncias acústicas diferentes ficam adjacentes umas às outras, e os ecos são criados. Esses ecos são então transmitidos de volta para os elementos piezoelétricos na sonda para serem convertidos de volta à energia elétrica. Assim, os ecos são criados quando as ondas sonoras encontram uma fronteira de dois tecidos diferentes. A intensidade do eco aumenta à medida que a diferença entre as duas impedâncias acústicas aumenta. Dessa forma, se houver uma diferença marcante na impedância entre dois tecidos, muitos ecos fortes ocorrem. Por outro lado, se houver pouca diferença entre dois tecidos adjacentes, ocorrem ecos muito fracos ou nenhum eco. Se os ecos forem direcionados de volta para a sonda, eles alcançam a sonda e podem ser gravados. Esses ecos são os que criam linhas e imagens no ultrassom. Ao conhecer a velocidade de viagem e medida da onda sonora no tecido (1540 m/s) garantindo o momento em que um eco é recebido após um pulso de ultrassom ser dado, pode-se então calcular a distância (ou seja, a profundidade) do tecido que criou o eco. A informação tanto da localização (profundidade) do tecido que cria os ecos quanto da intensidade (brilho) dos ecos de retorno ajudam a criar a imagem de ultrassom. Porque a onda sonora deve viajar até o tecido que criou o eco e voltar, o tempo em que o eco ocorre representa o dobro da distância até o tecido. Novamente, isso é importante porque a imagem do ultrassom é criada com base na distância percorrida e na intensidade do eco. No entanto, se o tecido estiver em ângulo com a onda sonora, pode refletir o eco de volta em uma direção diferente e pode nunca alcançar a sonda. Se o limite onde o eco é criado é irregular, os ecos podem se espalhar em diferentes direções. Esta retrodispersão resulta em “manchas” na imagem ultrassonográfica, o que pode interferir nos ecos de interesse.

Na ultrassonografia, as áreas brilhantes são conhecidas como hiperecóicas. Aquelas que estão escuras são hipoecóicas. Completa ausência de ecos resultando em escuridão completa é denominada anecóica.

O ultrassom pode ser usado em diferentes modos. Se uma ultra-sonda de som tiver apenas um elemento piezoelétrico, resulta em uma única linha de informações de ultrassom, conhecida como ultrassom em modo de amplitude (modo A). No modo amplitude, cada pico corresponde a um eco. A altura do pico corresponde à força do eco e o tempo do pico se correlaciona com a profundidade do tecido. Para criar uma imagem, as sondas do ultrassom contêm centenas de elementos piezoelétricos que estão dispostos em uma fileira. Assim, centenas de linhas individuais de informações de ultrassom são registradas simultaneamente, que podem ser processadas digitalmente para criar uma imagem em tons de cinza. Isso é denominado ultrassonografia em modo de brilho (modo B), que é a imagem de ultrassom mais comum usada. Além disso, o conjunto de elementos piezoelétricos e sondas de ultrassom contêm outras camadas de materiais que acoplam e focam o feixe de ultrassom além de amortecer vibrações indevidas. Os elementos piezoelétricos atuam tanto como remetente e destinatário. Eles estão continuamente enviando ondas sonoras e depois desligando, esperando receber os ecos de volta. Na verdade, a maior parte do ciclo de ultrassom ocorre com o elemento no modo receptor. Outro modo, modo de movimento (Modo M), combina Modo A e modo B. No ultrassom o modo M é um padrão A imagem exibida no modo B com uma linha colocada na estrutura de interesse (a linha de índice). Ao mesmo tempo que a imagem do modo B está sendo exibida e reproduzida, a imagem do modo M registra as informações do ultrassom da linha de índice continuamente ao longo do tempo.

Pode-se ajustar o posicionamento desta linha índice. O modo M é mais útil para observar o movimento do tecido (como na função cardíaca ou no movimento do diafragma). O modo M é mais útil na ultrassonografia neuromuscular quando avalia o movimento muscular ao longo do tempo. Por exemplo, uma medida completa da função diafragmática, a ultrassonografia neuromuscular pode medir a excursão diafragmática ao longo do tempo durante a inspiração e a expiração.

Ao realizar um estudo de ultrassonografia, existem várias escolhas e ajustes a serem feitos para otimizar as imagens. Primeiro, a sonda adequada precisa ser selecionada. Para a maioria dos estudos de ultrassonografia neuromuscular, o padrão de sonda linear é usado, com uma frequência de pelo menos 12 MHz. Ultra-gel sonoro deve ser usado entre a sonda e a pele. Uma quantidade generosa de gel deve ser usada para eliminar qualquer ar entre a sonda e a pele. O ar tem um nível incrivelmente alto de impedância acústica através da qual as ondas ultrassônicas não podem passar. A sonda deve ser mantida levemente contra a pele, com muita pressão deslocará o gel subjacente.

Para obter uma imagem de ultrassom, o primeiro passo é definir a profundidade. Se a profundidade for muito grande, grande parte da imagem será ocupada por áreas pretas abaixo da área de interesse onde o feixe de ultrassom foi completamente atenuado. Se a profundidade for muito rasa, pode-se cortar involuntariamente parte do objeto de interesse e suas estruturas circundantes. O segundo passo é ajustar o foco do ultrassom. Semelhante a uma câmera, o aparelho de ultrassonografia pode focar as ondas sonoras em uma profundidade específica, chamada profundidade focal, para melhor visualização. A profundidade focal é ajustável em todos os aparelhos de ultrassonografia. Na verdade, pode-se definir mais de uma profundidade focal. No entanto, a desvantagem de definir um número maior de profundidades focais é que diminui a taxa de quadros (a taxa na qual a imagem se atualiza). Taxas de quadros mais lentas resultam em desfoque em anel da imagem à medida que a sonda é movida. O terceiro grande ajuste é o brilho, que é basicamente um ajuste de ganho ou sensibilidade. A configuração da claridade não altera a potência das ondas de ultrassom enviadas, mas amplifica mais ou menos o retorno dos ecos. A configuração de brilho deve ser ajustada de modo que a imagem não esteja desbotada nem muito escura, que detalhes importantes não possam ser vistos.

O quarto ajuste é a frequência. A frequência mais alta resultará na melhor resolução. Porém, quanto maior a frequência, maior será a atenuação do feixe de ultrassom à medida que ele se move profundamente. Se as estruturas mais profundas não forem bem visualizadas, deve-se diminuir a frequência da sonda que está sendo usada até que as estruturas de interesse mais profundas sejam bem vistas. Todos as máquinas de ultrassonografia vêm com predefinições para

todos os parâmetros, que já estão otimizados dependendo de quais estruturas estão sendo visualizadas (por exemplo, punho, tornozelo, etc.). Essas configurações predefinidas são um excelente ponto de partida e muitas vezes precisarão de pouco ou nenhum ajuste para a maioria estudos comuns feitos.

Em seguida, deve-se usar a opção Doppler colorido. A partir do conhecimento da física básica, sabe-se que o efeito Doppler ocorre quando uma fonte que é o som redutor se move em direção a um receptor, resultando em ondas sonoras sendo comprimidas e a frequência aumentando. Por outro lado, à medida que a fonte que produz o som se afasta do receptor, a frequência diminui. O ultrassom aproveita o efeito Doppler na avaliação de tecidos em movimento. Quando um sinal Doppler está presente (ou posicionado ativo), vermelho indica que a fonte sonora está se movendo em direção a sonda e azul que ela está se afastando. Doppler colorido é especialmente útil para observar o fluxo sanguíneo. Fluxo sanguíneo nas artérias geralmente é bem visualizado no Doppler, enquanto o fluxo de sangue nas veias normalmente não é visto, a menos que a quantidade de fluxo seja substancial. Para que o ultrassom Doppler funcione, a sonda deve ser pelo menos parcialmente direcionada em um ângulo com o fluxo de sangue. Se a sonda estiver posicionada a 90° na direção de fluxo, não haverá efeito Doppler. A sonda deve ser inclinada para perto ou para longe do vaso para ver o fluxo de sangue.

Toda sonda de ultrassom possui algum tipo de saliência, botão ou símbolo em uma extremidade da sonda que corresponde ao canto superior esquerdo da tela de exibição. Por convenção, ao fazer um estudo longitudinal, a esquerda da tela deve estar sempre voltada para a cabeça. Ao obter uma imagem axial, o lado esquerdo da tela corresponde ao lado direito do paciente, semelhante a convenção para ressonância magnética e tomografia computadorizada (ou seja, a posição anatômica). Usando esta abordagem, a orientação da imagem resulta em imagens espelhadas comparando o lado esquerdo com o direito. Contudo, uma alternativa é ter o lado esquerdo da tela sempre voltado para a lateral do paciente. Ao usar esta abordagem para comparar um lado com o outro, a orientação permanecerá a mesma para a esquerda e direita.

Uma das principais vantagens do ultrassom é a sua capacidade de observar estruturas em muitos planos diferentes. Os planos convencionais são axial, sagital e coronal, que são facilmente visualizados na ultrassonografia. De fato, ao avaliar um achado na ultrassonografia, é uma boa prática que se avalie a estrutura em dois planos diferentes. Quando uma anormalidade é visualizada em mais de um plano, pode-se ter mais certeza de que as descobertas são reais. As imagens também podem ser designadas como visualizadas de um eixo curto ou longo de uma estrutura. O eixo curto também é conhecido como transversal e o eixo longo como longitudinal. Orientações entre transversais e longitudinais são conhecidos como oblíquas.

Na ultrassonografia neuromuscular o padrão do tecido conjuntivo no músculo é semelhante ao nervo. As células individuais das fibras musculares são separadas entre si por endomísio. Muitas células musculares estão agrupadas em fascículos circundados por perimísio. Cada músculo é composto por múltiplos fascículos circundados por epimísio. O epimísio de alguns músculos combina com a fáscia. A fáscia é um tecido conjuntivo espesso que separa o músculo do tecido subcutâneo acima dos outros músculos e de órgãos internos. Em imagens axiais, o músculo tem uma aparência clássica de “noite estrelada”. As fibras musculares reais são escuras. No entanto, o tecido conjuntivo do perimísio e epimísio é brilhante. Nas imagens longitudinais, uma série de ecos lineares são vistos, cada um representando as linhas paralelas de tecido conectivo. Se os fascículos musculares se ligam a uma aponeurose ou tendão central em um ângulo, um padrão “penado” ou semelhante a uma pena será visto. Se todas as fibras forem de um lado do tendão ou aponeurose, um padrão “unipenado” é formado. No entanto, os músculos que têm um tendão interno terão fibras musculares inseridas em ambos os lados do tendão central, caso que resultam em uma aparência “bipenada”. Alguns músculos têm mais de um tendão interno e são “multipenados”. Além disso, as fibras musculares podem ser organizadas em outros padrões, entre eles fusiformes, convergentes ou paralelos.

A ultrassonografia tem muitas vantagens, especialmente porque é indolor e segura. No entanto, não está isenta de limitações e desafios. Primeiro, existem certas áreas que o ultrassom não consegue detectar. Além disso, as ondas de

ultrassom são atenuadas à medida que correm através do tecido. Este é um problema maior para as frequências de ondas mais altas, sondas com resoluções mais altas que fornecem mais informações por causa de sua maior resolução. No entanto, lembre-se que quanto maior a frequência, maior será a atenuação da imagem à medida que a onda viaja através do tecido. Assim, sondas de alta frequência são usadas apenas para estruturas que estão próximas da superfície (normalmente não mais profundo que 3–4 cm), pois haverá pouca atenuação da imagem. Assim, a ultrassonografia é muito mais limitada quando se tenta avaliar tecidos profundos porque a resolução é menor. Em pacientes obesos, o tecido adiposo pode adicionar disfunções significativas na relação entre a superfície e os nervos e músculos subjacentes. Nestes pacientes, o valor do ultrassom está bastante diminuído. Além disso, a pessoa que realiza o ultrassom exame deve ter conhecimento detalhado da anatomia de nervos e músculos, isso inclui conhecimento não apenas da anatomia nervosa e muscular, mas também de ossos, artérias, veias, tendões, ligamentos e cartilagens. Alguns indivíduos têm músculos anômalos que não são mencionados no padrão dos textos de anatomia. Na mesma linha, a anatomia de alguns pacientes é distorcida por cirurgia anterior. Tecido fibroso denso da formação de cicatriz também pode interferir na visualização de um nervo ou músculo mais profundo. Todas essas circunstâncias podem tornar a ultrassonografia bastante desafiadora. (Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations - Preston & Shapiro – 2020).

A US usa ondas de alta frequência para criar imagens de tecidos moles e estruturas ósseas do corpo, para diagnosticar patologias ou orientar procedimentos intervencionistas em tempo real (LIM, 2010; SMITH, 2009).

A US confere várias vantagens sobre outras técnicas de orientação, incluindo a capacidade de acompanhar o trajeto da agulha, evitando assim, estruturas vizinhas como ossos, vasos sanguíneos, nervos e confirmar visualmente se a agulha está inserida no músculo alvo além de identificar fibrose muscular ou contraturas. Também é uma técnica economicamente vantajosa, pois não utiliza os eletrodos monopolares que são caros (LIM, 2010; ALTER, 2010). Usando um guia de anatomia de superfície ou atlas e uma sonda linear, usada para visualizar

o músculo alvo, a agulha é inserida no músculo e seu percurso é visualizado diretamente como uma estrutura ecogênica em tempo real (DELAGI, 1980; BERVECK, 2003).

EMG tem sido comumente usada para detectar os músculos distônicos ou direcionamento dos músculos adequados para injeções de TB em pacientes com DC (DRESSLER, 2000; NIJMEIJER, 2012). Não é possível, no entanto, verificar se a agulha está localizada no músculo alvo sem orientação de imagem, por exemplo, o US (HONG, 2012; SCHRAMM, 2015). Além disso, variações anatômicas, obesidade, postura anormal do pescoço e da cabeça, assim como atrofia dos músculos do pescoço também podem aumentar o risco de colocação incorreta da agulha usando EMG ou guia de palpação (SCHRAMM, 2015; BHIDAYASIRI, 2011).

Os músculos do pescoço são pequenos e finos e alguns têm uma orientação complexa em comparação com músculos das extremidades. Além disso, várias estruturas neurovasculares vitais passam através do pescoço e tórax em estreita proximidade com esses músculos. Portanto, a orientação por imagem é altamente recomendada. (ALLISON, 2016.)

Na prática clínica, devido às dificuldades em localizá-los ou acessá-los, os músculos cervicais profundos geralmente não são injetados. A melhora clínica desejável pode não ser alcançada sem injetar nesses músculos profundos, que frequentemente estão envolvidos em formas complexas de DC. A orientação com US permite o acesso, com segurança, desses músculos (GLASS, 2009.).

Figuras 5 e 6 - US no músculo elevador da escápula esquerdo – porção superior.



Figura 5



Figura 6

Figuras 7 e 8 - Complexo de músculos: esplênio, semiespinhal e OCI esquerdos.



Figura 7



Figura 8

2.8.3- Comparação entre os métodos de orientação

Nos últimos anos, um número crescente de estudos comparou a orientação da aplicação de TB guiado por US com outras técnicas. A maioria desses estudos avaliou a precisão da US comparada com outras técnicas de orientação para músculos dos membros superiores ou inferiores. Na maioria desses estudos, descobriu-se que o US é mais preciso (HENZEL, 2010; BOON, 2011; PECK, 2011; SCHNITZLER, 2012).

Método complementar comparado a anatomia

Em um estudo prospectivo, randomizado, com 52 pacientes, foi relatado melhor resultado na aplicação de TB com assistência eletromiográfica quando comparada à aplicação desarmada, provavelmente devido ao aumento da precisão na identificação dos músculos distônicos (COMELLA, 1990).

Foram estudados 60 pacientes com DC idiopática com mais de um ano de doença e sem resposta satisfatória ao tratamento com TB. Medicação adjuvante foi continuada nos primeiros meses e então, dependendo da resposta clínica à TB, diminuída se possível. Os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses e a seleção dos músculos era feita por exame clínico e EMG. O efeito do tratamento foi medido usando duas escalas: a escala delineada por Tsui et al. e a escala analógica visual. Esta última é uma escala de autoavaliação em que zero se correlaciona com o menor desconforto possível e 10 com o pior desconforto possível. Ambas as escalas foram usadas antes do tratamento inicial para obter a pontuação inicial e em cada tratamento consecutivo. A melhora média na escala de Tsui no momento de reinjeção foi de 2 pontos. Na hora da reinjeção (média de 12,6 semanas após o tratamento anterior), houve ainda uma melhora clinicamente relevante na escala de Tsui em 108 dos 240 tratamentos (45%). Assim, a duração de efeito benéfico foi de pelo menos 12 semanas em 45% dos tratamentos. A melhora média na escala visual análoga foi de 3 pontos. Uma melhora relevante ocorreu após 174 de 240 tratamentos (73%), enquanto 34 tratamentos (14%) não levaram a nenhuma melhora. O intervalo médio entre os tratamentos foi de 12,6 semanas. Não se encontrou correlação significativa entre a dosagem e taxa de melhora na escala visual analógica ($r=0,06$; IC 95%: $-0,06$ a $0,19$) e uma baixa correlação negativa entre a dosagem e taxa de melhora na escala de Tsui ($r=-0,19$; IC 95%: $-0,31$ a $-0,06$) (BRANS, 1995).

Dressler afirmou que a avaliação com EMG permite a identificação quantitativa e qualitativa dos músculos distônicos envolvidos na fenomenologia do movimento que não pode ser alcançado pelo exame clínico (DRESSLER, 2000).

Em um estudo de 2000, 40 participantes foram examinados através de exame clínico e avaliação da fenomenologia do movimento e submetidos ao mapeamento muscular com EMG. Foram classificados como distônicos 194 músculos em um total de 480 examinados. A EMG foi capaz de detectar 129 músculos clinicamente previstos como ativos e ainda detectou atividade distônica em 91 músculos que foram clinicamente previstos estarem inativos. A sensibilidade do exame clínico foi de 59% e a especificidade de 75%. (VAN GERPEN, 2000).

Em uma revisão por Comella e Pullman, os autores enfatizaram que a avaliação dos músculos cervicais profundos é particularmente difícil sem a orientação de EMG. Além disso, foi sugerido que mudanças na atividade eletromiográfica devido ao tratamento com TB podem ser usadas como uma medida de resposta ao tratamento (COMELLA e PULLMAN, 2004; FREDERIKSEN, 1998).

Jang et al. compararam o F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT e o mapeamento eletromiográfico em pacientes com DC primária. Os músculos distônicos foram definidos através de exame físico realizado por um único investigador e por um sistema de análise de rotação máxima ângulos de posturas distônicas. A sensibilidade do mapeamento com EMG foi significativamente maior do que F-FDG PET/CT. Em contraste, F-FDG PET/CT foi significativamente superior ao mapeamento com EMG para especificidade e precisão. O estudo sugere que os dois métodos de orientação são complementares para encontrar músculos cervicais superficiais distônicos (JANG, 2010).

Werdelin et al. realizaram um estudo prospectivo, cego, cujo objetivo foi comparar a resposta da aplicação de TB em pacientes com DC guiado por EMG e por avaliação clínica isolada. Vinte e seis pacientes com DC foram avaliados e tratados por um ano, com intervalo de 3 meses entre as avaliações. As avaliações clínicas foram realizadas por um neurologista experiente (A). Injeções foram aplicadas por outro neurologista (B), que não sabia as avaliações. No grupo 1, os resultados do EMG estavam disponíveis para o neurologista B responsável pelo tratamento, enquanto no grupo 2, o neurologista B estava cego. Os participantes dos dois grupos também estavam cegos. O neurofisiologista estava cego para quais músculos foram injetados. A avaliação objetiva foi

realizada de acordo com a escala de Jankovic (JANKOVIC e SCHWARTZ, 1990), onde 0 é normal e 4 indica incapacidade grave. A qualidade de vida (QoL) foi medida em uma escala analógica visual (0–100%). Quanto à classificação objetiva, 7 de 12 melhoraram, três permaneceram inalterados e dois pioraram no grupo 1, enquanto no grupo 2, apenas dois de 10 melhoraram, três permaneceram inalterados e cinco pioraram. No grupo 2, 105 músculos foram tratados com TB, destes, 37 não apresentavam atividade eletromiográfica distônica. Em pacientes tratados guiados por EMG, o resultado clínico, avaliado por classificações objetivas, foi melhor do que em pacientes tratados com base apenas no julgamento clínico ($p = 0,05$) (WERDELIN, 2011).

Comentado [AR10]: me explica como foi cego se num braço tem agulha

Wu et al. realizaram um ensaio clínico controlado, randomizado, com sessenta e oito participantes, que investigou a eficácia e segurança do tratamento da DC com TB guiado por EMG comparado à palpação desarmada. Os participantes que atenderam aos critérios do estudo foram alocados aleatoriamente, por um esquema de randomização restrito gerado pelo SPSS, em dois grupos: Grupo A recebeu injeções de TBxA guiadas por palpação (32 pacientes), enquanto o grupo B recebeu injeções de TBxA guiadas por EMG (36 pacientes). A duração total do estudo para cada paciente teve 16 semanas e as visitas de acompanhamento foram realizadas a cada 4 semanas após a injeção. Nenhuma diferença significativa foi observada no escore de Tsui entre os grupos em 12 semanas pós tratamento. No entanto, o escore de Tsui foi maior em pacientes recebendo injeções guiadas por palpação do que em pacientes recebendo injeções guiadas por EMG 16 semanas depois do tratamento. Isso pode ser devido a maior precisão na identificação de músculos distônicos facilitada pela injeção guiada por EMG. Nenhuma diferença significativa nos escores VAS foi observada. Os pacientes com DC tratados com orientação por EMG experimentaram um benefício mais prolongado, medido pela escala Tsui quando comparado a pacientes com DC tratados apenas com orientação de palpação. A injeção guiada por EMG resultou em uma menor incidência de disfagia e maior incidência de desconforto no local da injeção do que a injeção guiada por palpação (WU, 2016).

Em outro estudo, 28 participantes com DC foram alocados em dois grupos de padrões de injeção de TB: avaliação visual e guiados por EMG. As alterações na

pontuação da TWSTRS foram avaliadas ao longo de 38 semanas. No grupo EMG houve uma redução significativa de 28,8% (-11,25 pontos) na pontuação total do TWSTRS na semana 6, bem como redução significativa nas subpontuações TWSTRS de gravidade e incapacidade, com melhora mantida nas visitas subsequentes. Já para o grupo visual, os participantes tiveram uma redução significativa na pontuação total do TWSTRS em 28,5% (- 9,84 pontos) após a semana 22 (SAMOTUS, 2018).

O sucesso dos procedimentos com TB depende de muitos fatores, incluindo: reconhecimento do padrão clínico, identificação dos músculos ativos, dosagem de TB, localização e injeção segura dos músculos alvo. Em pacientes com DC, o tratamento do *anterocolis* (flexão anterior do pescoço) e *anterocaput* (flexão frontal da cabeça) são indiscutivelmente desafiadores. O *longus colli* (LoCol) e o *longus capitis* (LoCap), dois músculos da coluna cervical profunda e músculos flexores da cabeça, frequentemente contribuem para estes padrões de movimento. A orientação por US fornece visualização direta do LoCol, LoCap e outros músculos cervicais, além de estruturas adjacentes, reduzindo os riscos de efeitos colaterais, melhorando a resposta clínica à TB nessas condições. A adição de EMG fornece a confirmação de atividade muscular dentro do músculo alvo (FARREL, 2020).

Walter et al. investigaram cinco pacientes com torcicolo trêmulo com resposta apenas parcial à técnica de injeção convencional sem injeção do obliquo capitis inferior (OCI). Em comparação com a injeção de TB em músculos superficiais do pescoço, a injeção adicional guiada por US no OCI levou a um maior benefício (autoavaliação de melhora da distonia cervical, $p = 0,026$, teste de Mann-Whitney), especialmente do componente trêmulo ($p = 0,007$), embora a dose total de TB não tenha sido alterada (WALTER, 2018).

Compara método complementar com método complementar

Embora os estudos específicos para a aplicação de TB guiada por US para músculos cervicais sejam limitados, a literatura atual apoia a US como uma

técnica precisa para localização do músculo cervical (LEE, 2009). A disfagia é um efeito colateral comum após injeções de TB para DC, com incidência de 10 a 40%, dependendo do estudo e da dose utilizada. Um estudo também relatou uma incidência reduzida de disfagia para procedimentos guiados por US em comparação com procedimentos guiados por EMG para DC: houve 34 episódios de disfagia em 98 sessões de injeção usando orientação EMG e na orientação de US mais EMG houve 0% de disfagia em 27 sessões de injeção (HONG, 2012).

Em um estudo de 2009, Lee et al. relataram sua experiência inicial com US e tomografia computadorizada (TC) como guias para injeções de TB em pacientes com DC. Neste estudo 8 pacientes com distonia cervical idiopática foram avaliados por um médico com 15 anos de experiência em distúrbios do movimento através de exame físico para classificação do padrão distônico, EMG e PET-TC; 6 pacientes aplicaram TB guiada por US e 3 pacientes por TC. O resultado clínico foi avaliado usando a escala de classificação de Tsui et al. e a TWSTRS que foram avaliadas 4 semanas após a última injeção de TB, independentemente o método de injeção utilizado. Todos os oito pacientes incluídos neste estudo experimentaram redução acentuada da dor e melhora do movimento do pescoço. Baseado nas pontuações das subescalas da TWSTRS, gravidade, incapacidade e dor, as taxas de redução foram 0,14, 0,21 e 0,16, respectivamente. As técnicas de injeção guiadas por TC e US demonstraram serem mais precisas e todos os pacientes apresentaram melhora dos sintomas após a injeção com qualquer um desses sistemas de orientação. Lee et al. relataram ainda que, embora as técnicas de orientação por TC e US fossem precisas, a orientação com US foi preferida por causa de sua conveniência (LEE, 2009). Uma vantagem clara da orientação com US sobre TC ou fluoroscopia é a ausência de radiação ionizante.

Um estudo recente, cego, randomizado, avaliou 19 participantes, 10 com espasticidade de membros superiores e 9 com distonia focal na mão, comparando a aplicação de toxina botulínica guiado por EMG usando estimulação elétrica (E-stim) e US. O desfecho primário foi melhora na gravidade da distonia ou espasticidade em uma escala analógica visual (VAS; 0–100) medida 1 mês após cada injeção. O desfecho secundário foi o desconforto do

participante avaliado em uma VAS. O benefício foi equivalente entre as 2 técnicas (média dos mínimos quadrados VAS [LSmean] 51,5 mm com US e 53.1 com E-stim). O E-stim foi percebido como mais desconfortável pelos participantes (VAS LSmean 34,5 vs. 19,9 para E-stim e US, respectivamente) (LUNGU, 2022).

Após ampla revisão da literatura atual acerca do tratamento das DC com TB, foram encontrados estudos comparativos entre a aplicação de TB por técnicas complementares e por guia através da anatomia. Concluiu-se que a resposta clínica foi melhor quando algum método complementar foi utilizado como guia de orientação para a aplicação da TB e que a associação entre os dois métodos (US e EMG) otimizou ainda mais os resultados. Mas faltam, ainda, estudos que comparem as duas técnicas, US e EMG, e mostrem se existe superioridade entre elas na eficácia do tratamento das DC.

3 OBJETIVOS

3.1- GERAL:

1. Descrever o perfil clínico e sociodemográfico dos indivíduos com DC.
2. Avaliar os escores de gravidade da DC através da escala TWSTRS na visita basal.

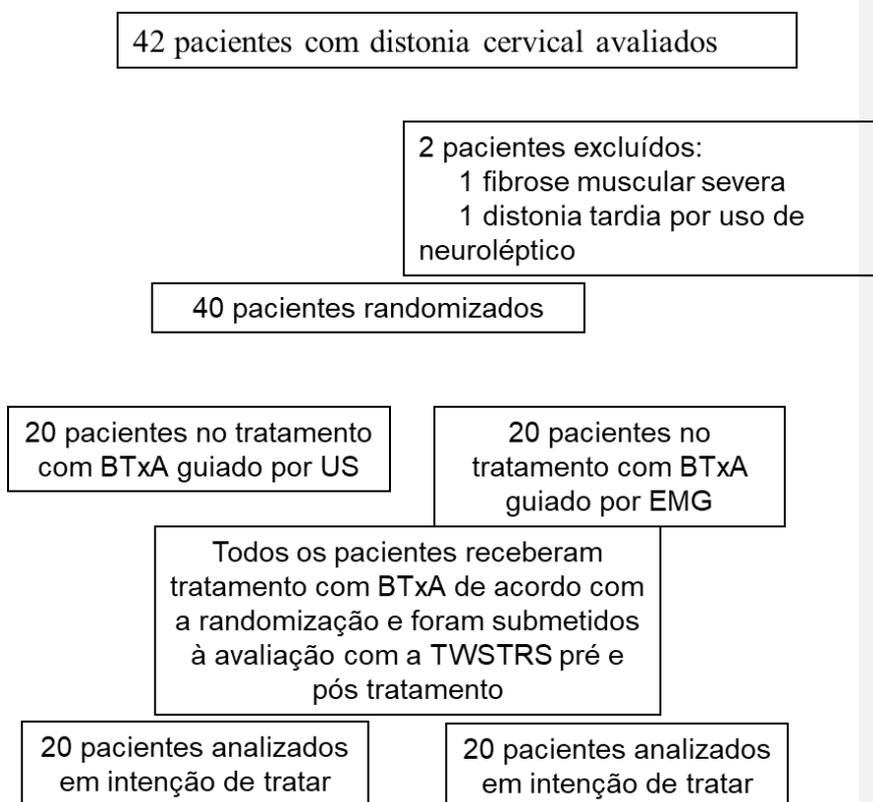
3.2- ESPECÍFICOS:

1. Estudar os resultados terapêuticos da aplicação de toxina botulínica nas DC, guiadas por US e EMG e comparar a eficácia entre os dois métodos.
2. Avaliar a variação dos escores da escala TWSTRS após quatro a seis semanas do tratamento com toxina botulínica.
3. Comparar os resultados da TWSTRS na visita basal e quatro a seis semanas após o tratamento com TB e avaliar a eficácia entre os dois métodos de orientação da aplicação (US e EMG).

4 METODOLOGIA

Estudo prospectivo, ensaio clínico, randomizado, simples cego, que incluiu pacientes com DC acompanhados no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia Prof. Sergio Novis do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). A aprovação deste estudo foi obtida no Comitê de Ensino e Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) sob a CAAE 2 8311219.6.0000.5257. A imagem 4 descreve a metodologia do estudo.

Figura 4: Flowchart



4.1- POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os indivíduos foram identificados durante as consultas ambulatoriais de rotina e foram submetidos à avaliação clínico-epidemiológica para confirmar sua elegibilidade. Eles foram avaliados, em conformidade com as exigências e cultura nacional, após o preenchimento de um formulário de consentimento escrito, assinado e datado, denominado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO 2), conforme Resolução, 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde e Resolução RDC 39/2008 da Anvisa.

- **Critérios de Inclusão:** Foram incluídos pacientes com diagnóstico de distonia cervical, com no máximo 20 anos de doença, ambos os sexos, entre 18 e 75 anos, incluindo mulheres em idade fértil, sem restrição étnica, sem história de outros distúrbios do movimento ou outras doenças que simulem distonia, sem evidência de distonia fixa por fibrose secundária ao excesso de injeções.
- **Critérios de Exclusão:** Presença de discrasias sanguíneas ou em regime de anticoagulação plena, que não possam receber injeções musculares, história de reação adversa grave à TB, incapazes de fornecer consentimento livre e esclarecido ou comprometimento cognitivo e de compreensão.

4.2 AVALIAÇÃO E APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA

Todos os pacientes com distonia cervical que compareceram ao ambulatório de distúrbios do movimento do HUCFF foram avaliados e os que cumpriram os critérios de inclusão foram submetidos a uma primeira avaliação clínica através da aplicação, pelo pesquisador principal, da escala TWSTRS (ANEXO 1), específica para avaliação da gravidade da DC e foram randomizados após a avaliação clínica. Esta escala consiste em um escore total de 85 (variação 0-85 pontos). Abrange uma subescala de gravidade, avaliada pelo investigador (0-35 pontos) e duas subescalas de incapacidade e dor, classificadas pelo paciente (0-30 e 0-20 pontos, respectivamente) (ESPAY, 2018).

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, através de sorteio em envelopes opacos separados por grupo (EMG ou US), estratificados por sexo e idade (mulheres < ou igual a 50 anos, mulheres > 50 anos, homens < ou igual a 50 anos, homens > 50 anos), com o objetivo de garantir a homogeneidade dos grupos). Um grupo recebeu aplicação de TB guiado por EMG e outro grupo guiado por US. A aplicação da TB foi realizada por um segundo pesquisador, estando o pesquisador principal cego quanto ao método de orientação realizado em cada paciente. Após 4 a 6 semanas da aplicação o paciente foi submetido à reavaliação clínica e à reaplicação da TWSTRS.

As aplicações foram realizadas no Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia Prof. Sérgio Novis do Hospital Clementino Fraga Filho. Foram utilizados um aparelho de ultrassom GE *Logiq* e um aparelho de EMG do tipo *Myoguide System*. A toxina utilizada foi abobotulinumtoxin A – Dysport® (*Ipsen Limited, Slough*, Reino Unido), 500 unidades/frasco, diluído em 2,5ml de solução salina 0,9%, na concentração de 200 unidades/ml.

Os participantes que foram randomizados no grupo EMG tiveram os músculos avaliados com aparelho de EMG, utilizando uma agulha monopolar estéril com 0,40mm de diâmetro e 25mm de comprimento, que tem função dupla, ou seja, funciona como eletrodo de captação e já permite a injeção TB. A atividade muscular foi graduada de acordo com a intensidade do som emitido pelo aparelho, que representa o grau de contração muscular anormal em repouso. Essa graduação é feita em escala de cruzes, mínimo de uma cruz e máximo de quatro cruzes. Por se tratar de uma avaliação subjetiva, depende da experiência do profissional que está avaliando. Através dessa graduação os músculos foram selecionados para a injeção e as doses foram calculadas.

Os participantes que foram randomizados no grupo US tiveram os músculos avaliados através da visualização direta por imagem, em tempo real, obtidas através de um transdutor linear GE HEALTHCARE 11L SERIE LOGIC P5 E P6 que emite ondas ultrassônicas e recebe os ecos gerados, transformando-os em sinais que foram interpretados por um computador. A injeção de TB nos músculos selecionados foi por visualização direta da agulha (preta 0,7x30mm).

Comentado [AR11]: coloca qual é o transdutor

A avaliação clínica e a aplicação da escala TWSTRS foram realizadas por uma médica neurologista experiente em distúrbios de movimento, assim como as aplicações foram realizadas por um neurologista com expertise no tratamento das distonias com TB tanto guiado por US como por EMG.

A escolha dos músculos injetados em cada paciente levou em consideração as seguintes variáveis: exame físico com avaliação da fenomenologia do movimento, grau de contração muscular no grupo EMG e os aspectos ultrassonográficos do músculo distônico no grupo US, como hipertrofia, contração visível do músculo em repouso. A tabela 1 descreve os músculos injetados em cada grupo. A dose de TB a ser utilizada depende do paciente, da indicação, da localização e da extensão do comprometimento dos músculos envolvidos. Ainda não foram estabelecidos os níveis ideais das doses nem o número adequado de locais de injeção por músculo. (Toxina Botulínica na prática clínica: atlas de pontos musculares/ Eulogio Pleguezuelos Cobo, et al: Artmed,2009). O esquema posológico foi individualizado e definido pelo médico injetor, com ajuste individual das doses. A Tabela 2 descreve as doses mínimas e máximas de BTxA (Dysport® - Ipsen), recomendadas e utilizadas neste estudo.

Tabela 1: Músculos injetados nos grupos US e EMG.

Músculos	Número de participantes	
	Ultrassonografia	Eletromiografia
Elevador da escápula	15	17
Oblíquo inferior da cabeça	5	0
Escaleno	0	1
Semiespinhal da cabeça e do pescoço	8	0
Esplênio da cabeça e do pescoço	17	18
Esternocleidomastóideo	13	13
Trapézio	8	9

Tabela 2 - Doses de BTxA (Dysport®) recomendada e utilizada para cada músculo.

Músculos	Doses mínima e máxima recomendada	Dose Mínima e máxima utilizadas
Elevador da escápula	150-300UI	100-300UI
Oblíquo inferior da cabeça	100-150UI	50-100UI
Escaleno	200-400UI	100-100UI
Semiespinhal da cabeça e do pescoço	250-350UI	50-250UI
Esplênio da cabeça e do pescoço	90-500UI	100-300UI
Esternocleidomastóideo	200-400UI	50-300UI
Trapézio	150-300UI	50-300UI

Toxina Botulínica na prática clínica: atlas de pontos musculares/ Eulogio Pleguezuelos Cobo, et al: Artmed,2009.

4.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO

O TWSTRS foi aplicado imediatamente antes da injeção de BTxA e após 4-6 semanas por um único examinador independente que não conhecia o grupo randomizado e que não participou do tratamento com BTxA. Essa escala consiste em uma pontuação total de 85 pontos (variando de 0 a 85). Compreende uma subescala de gravidade avaliada pelo investigador (0-35 pontos) e duas subescalas de incapacidade e dor avaliadas pelo paciente (0-30 e 0-20 pontos, respectivamente). A pontuação TWSTRS foi avaliada antes e depois do procedimento e incluiu a avaliação clínica da fenomenologia do movimento e classificação da gravidade da doença por um neurologista especialista em distúrbios do movimento e auto impressão do paciente sobre o impacto da distonia nas atividades da vida diária e atividades instrumentais da vida diária, bem como incapacidade secundária à dor. Foram calculadas as mudanças

absolutas e percentuais relativas entre o tratamento pré e pós-BTxA. O desfecho primário foi a diferença na mudança entre os dois grupos (US e EMG) em todo o TWSTRS, e as diferenças nas mudanças dos componentes separados do TWSTRS (gravidade, incapacidade e dor) foram considerados desfechos secundários.

Para esse estudo, consideramos como variáveis dependentes (desfechos) a pontuação total na TWSTRS e seus componentes (gravidade, incapacidade e dor) antes e 4 a 6 semanas após a aplicação de TB e o método utilizado como guia da aplicação (EMG e US). Foram selecionadas como variáveis independentes a idade, gênero, etnia, tempo de doença, número de aplicações de toxina prévias, uso de medicação adjuvante (miorrelaxantes, anticolinérgicos, analgésicos e benzodiazepínicos), total de dose de TB aplicada, e os músculos aplicados (trapézios, elevadores da escápula, escalenos, semiespinhais, OCl, esternocleidomastoídeos e esplênios).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados contínuos foram descritos como médias e desvios padrão ou intervalos de confiança de 95% e os dados categóricos como proporções. O cálculo do tamanho da amostra visou detectar uma diferença de pelo menos 6 pontos nas reduções no TWSTRS entre o tratamento com BT guiado por US e por EMG, com um DP estimado de 6 pontos, um erro α de 0,05 e um poder estatístico de 0,85. Uma redução significativa está em uma faixa de 6-10 pontos, sendo 6 pontos o mínimo para que seja clinicamente significativo; a maioria dos estudos anteriores demonstrou uma queda de 8 pontos. (CASTELÃO M., 2017). Seria necessário um total de 38 pacientes randomizados (19 em cada grupo). Terminamos randomizando 40 indivíduos, 20 em cada grupo. As comparações das características clínico-demográficas basais dos participantes nos grupos de US e EMG foram realizadas pelos testes de Mann-Whitney para variáveis contínuas e pelos testes exatos de Fisher para variáveis dicotômicas. A análise intragrupo das mudanças nas pontuações TWSTRS pré- e pós-tratamento foi realizada por testes pareados de Wilcoxon, e as comparações das mudanças

entre os grupos de US e EMG foram realizadas por testes de Mann-Whitney para as mudanças contínuas absolutas e relativas de pontuações TWSTRS, e pelos testes exatos de Fisher para as mudanças dicotomizadas (>30% de redução relativa e <20 pontos no TWSTRS pós-tratamento). As mudanças nos componentes separados do TWSTRS também foram avaliadas pelos mesmos testes estatísticos. Todas as análises estatísticas foram baseadas no princípio de intenção de tratar, foram realizadas com o pacote estatístico SPSS versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Il., EUA), e um valor de p bicaudal <0,05 foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

Quarenta pacientes (idade média de 54 anos, 45% mulheres) com DC idiopática foram randomizados para receber tratamento com injeção de BTxA guiado por US (20 pacientes) ou por EMG (20 pacientes). A Tabela 3 descreve as principais características clínico-demográficas dos participantes randomizados para os grupos de US e EMG. Os dois grupos foram bem equilibrados em relação a todas as características basais, exceto que o grupo EMG tinha uma idade não significativa de cinco anos a menos do que o grupo US. Mais importante ainda, a pontuação total do TWSTRS e seus componentes foram iguais entre os dois grupos, assim como o número de injeções e a dosagem total de BTxA administrada.

Tabela 3: Principais características clínico-demográficas de 40 pacientes com distonia cervical idiopática randomizados para receber tratamento com injeção de toxina botulínica guiada por ultrassom (US) ou eletromiografia (EMG).

Características	Grupo US (n=20)	Grupo EMG (n=20)	p-valor
Idade (anos)	56.7 (13.7)	51.6 (14.8)	0.27
Sexo feminino (n, %)	10 (50%)	8 (40%)	0.75
Cor branca/etnia (n, %)	11 (55%)	13 (65%)	0.75
Duração da doença (anos)	10.7 (6.6)	10.2 (5.4)	0.80
Tratamento Adjuvante (n, %)			
Analgésicos	1 (5%)	1 (5%)	1.00
Miorrelaxantes	4 (20%)	4 (20%)	1.00
Anticolinérgicos	4 (20%)	4 (20%)	1.00
Benzodiazepínicos	9 (45%)	8 (40%)	1.00
Total TWSTRS	35 (12)	36 (15)	0.95
TWSTRS severidade	17 (8)	18 (8)	0.51
TWSTRS incapacidade	10 (7)	8 (5)	0.44
TWSTRS dor	9 (4)	9 (6)	0.71
Número de injeções de TB	11 (7)	10 (6)	0.83
Dose total de BT (UI)	417 (215)	407 (150)	0.98

Os valores são médios (DPs) ou números absolutos (proporções), comparados pelos testes de Mann-Whitney ou pelos testes exatos de Fisher.

Abreviações: US, ultrassom; EMG, eletromiografia; TWSTRS, Escala de Classificação de Torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto; BT, toxina botulínica.

A Tabela 4 apresenta os valores pré e pós-tratamento do escore TWSTRS e seus componentes nos grupos guiados por US e EMG e suas respectivas reduções. Ambos os grupos tiveram uma redução significativa no escore total do TWSTRS, bem como em seus componentes separados, após o tratamento com BTxA. A redução absoluta média na pontuação total do TWSTRS foi de 8 pontos (IC 95%: 4-12 pontos), o que correspondeu a uma redução relativa de 22,5% (IC 95%: 15,8-29,2%). As reduções absolutas e relativas na pontuação total do TWSTRS foram iguais nos grupos de US e EMG. Quando as melhorias na pontuação total do TWSTRS foram dicotomizadas como uma redução >30% e uma pontuação pós-tratamento <20 pontos, também não houve diferenças entre os grupos de US e EMG. A mesma equivalência entre a administração de BTxA guiada por US e EMG também foi observada nas reduções dos componentes separados dos escores TWSTRS.

Tabela 4: Pontuações da Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) e seus componentes (gravidade, incapacidade e dor) imediatamente antes e 4-6 semanas após a injeção de toxina botulínica em pacientes randomizados para tratamento guiado por ultrassom (US) ou eletromiografia (EMG).

	US group (n=20)				EMG group (n=20)				Diferença média na redução (95% CI)	p-valor
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Redução média (95%CI)	p-valor	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Redução média (95% CI)	p-valor		
Total TWSTRS	35 (12)	27 (13)	8.3 (4.2 – 12.4)	<0.001	36 (15)	27 (12)	8.2 (4.2 – 12.3)	<0.001	0.1 (-5.6 – 5.5)	0.97
Redução Relativa TWSTRS (%)	--	--	23.5 (13.1 – 33.9)	--	--	--	21.5 (13.1 – 29.9)	--	2.0 (-11.9 – 15.9)	0.89
Redução na TWSTRS >30% (n, %)	--	--	6 (30%)	--	--	--	6 (30%)	--	--	1.00
Pós-tratamento TWSTRS <20 (n, %)	--	--	5 (25%)	--	--	--	4 (20%)	--	--	1.00
TWSTRS severidade	17 (8)	15 (6)	2.0 (0.3 – 3.7)	0.002	18 (8)	16 (8)	2.6 (1.4 – 3.9)	0.001	0.6 (-1.4 – 2.7)	0.60
TWSTRS incapacidade	10 (7)	7 (5)	3.6 (1.5 – 5.8)	<0.001	8 (5)	6 (4)	2.6 (1.2 – 3.9)	0.002	1.0 (-1.3 – 3.5)	0.37
TWSTRS dor	9 (4)	6 (4)	2.5 (0.9 – 4.2)	0.004	9 (6)	6 (5)	3.1 (1.0 – 5.2)	0.003	0.6 (-2.1 – 3.2)	0.67

Os valores são as médias (DPs ou intervalos de confiança de 95%) ou proporções. Comparações intergrupos por testes de Wilcoxon e comparações intergrupos por testes de Mann-Whitney e testes exatos de Fisher.

6 DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo randomizado direto comparando a eficácia de duas técnicas de orientação de injeção de BTxA - US versus EMG - em pacientes com DC idiopática. Estudos anteriores em distonias demonstraram maior eficácia na aplicação de BTxA guiada por algum método complementar - em comparação com a simples orientação anatômica. Por outro lado, não há publicações que compararam diferentes métodos especificamente na distonia cervical – isso por justifica a iniciativa deste ensaio clínico. (ESPAY, 2018, WALTER, 2014, ALTER, 2014, SCHRAMM, 2015, ALLISON, 2016, WALTER, 2018, ALTER, 2018, FIETZEK, 2021).

O perfil clínico-demográfico da amostra estudada foi homogênea em ambos os grupos, com discreto predomínio do sexo masculino (55%), idade acima dos 50 anos e de etnia caucasiana (60%). Essas características estão em acordo com os dados encontrados em revisão literária, exceto pela maior prevalência do sexo masculino encontrada na nossa amostra (DEFAZIO, 2013; WERDELIN, 2011; HUANG, 2015; WU, 2016; SAMOTUS, 2018; LUNGU, 2022).

Neste estudo, foram incluídos 5 pacientes sem tratamento prévio (*'naïves'*) (2 no grupo UG e 3 no grupo EMG). Os demais participantes encontravam-se em tratamento regular, com a última aplicação pelo menos há 16 semanas. A metodologia foi congruente com a maioria dos estudos anteriores, que incluíram pacientes *naïves* ou em tratamento com BTxA - sem aplicação nas últimas 16 a 18 semanas - ou não fizeram distinção (COMELLA, 1990; BRANS, 1995; SUNG, 2007; WERDELIN, 2011; HUANG, 2015; WU, 2016; SAMOTUS, 2018).

O benefício do tratamento das distonias cervicais com toxina botulínica já é bem estabelecido na literatura. Um estudo mostrou uma média redução de 8,09 pontos no escore total da *TWSTRS* na quarta semana de injeção (IC 95%: 6,22 a 9,96) em comparação com placebo. Isso correspondeu, em média, a uma melhoria de 18,4% em relação à linha de base (RODRIGUES, 2020). Nossos resultados demonstraram uma queda de 8 pontos em ambos os grupos, com redução de 23% em relação a linha de base, o que é compatível com os ensaios já publicados.

Existem muitos desafios no tratamento das distonias cervicais. A seleção dos músculos envolvidos na fenomenologia do movimento é falha quando realizada apenas pelo exame físico. Estudos prévios mostraram que até examinadores experientes têm dificuldade em determinar os músculos distônicos envolvidos sem o auxílio de algum método complementar (VAN GERPEN, 2000).

A orientação anatômica dos músculos cervicais é complexa, os músculos são pequenos, de espessura finas, alguns profundos e próximos a estruturas neurovasculares importantes, portando a orientação por imagem é altamente recomendada (ALLISON, 2016).

Diversos estudos prévios demonstraram que as técnicas guiadas por algum método complementar como EMG, US, TC, PET-TC, aumentaram a eficácia do tratamento com BTxA, permitiram a seleção muscular acertada dos músculos distônicos, evitando assim a aplicação inadvertida nos músculos compensatórios, aumentaram o perfil de segurança do tratamento com redução dos efeitos colaterais associados, além de diminuir a dose de BTxA utilizada, quando comparados à aplicação desarmada. No entanto, estes estudos anteriores não avaliaram a superioridade entre os métodos (COMELLA, 1990; BRANS, 1995; SUNG, 2007; WERDELIN, 2011; HUANG, 2015; WU, 2016; SAMOTUS, 2018).

Poucos estudos anteriores compararam os métodos complementares disponíveis para guia da aplicação da BTxA, a maioria teve amostra pequena e utilizou questionários ou escalas clínicas de avaliação subjetivas (LEE, 2009; HONG, 2012; LUNGU, 2022).

Demonstramos que as melhorias 4-6 semanas após o tratamento com BTxA, avaliadas por reduções nos escores TWSTRS, foram equivalentes entre pacientes tratados com administração guiada por US e EMG.

Um estudo comparou a aplicação de BTxA guiado por EMG isolada e por EMG associado a algum exame de imagem, que poderia ser US, TC ou US associado à TC; a redução da taxa de pontuação (taxa pré-tratamento – taxa pós-tratamento / taxa pré-

tratamento) nas subescalas de gravidade, incapacidade e dor da TWSTRS foi respectivamente 0,74, 0,65 e 0,45 (LEE, 2009).

Um outro estudo comparou a aplicação de BTxA guiada por EMG com estimulação elétrica e por US em pacientes com espasticidade de membro superior e distonia focal de membro; o benefício foi equivalente entre as 2 técnicas (média dos mínimos quadrados VAS [LSmean] 51,5 mm com US e 53,1 com E-stim). O E-stim foi percebido como mais desconfortável pelos participantes (VAS LSmean 34,5 vs. 19,9 for E-stim e US, respectivamente). Não houve eventos adversos graves relacionados a nenhuma das abordagens (LUNGU, 2022).

As doses de Abobotulinumtoxina A (Dysport®) utilizada neste estudo variou de 25-200UI por músculo e uma média de 414,2 na dose total. A maioria dos outros estudos utilizaram Onabotulinumtoxina A (Botox®) na dose 40-120U por músculos com média total de 370U (COMELLA, 1990), 20-90U por músculo (LEE, 2009), 199-230U na dose total (HONG, 2012). LUNGU et al (2022) utilizaram uma dose média de Onabotulinumtoxina A (Botox®) de 15,2 para distonia e 75,5 para espasticidade e uma dose total de 25U para distonia e 300U para espasticidade.

Outro estudo ainda comparou a prevalência de disfagia após aplicação de BTxA guiada por EMG isolada e EMG associada ao US, em 5 pacientes com distonia cervical, demonstrou prevalência de 34,7% de disfagia na aplicação com EMG isolada e nenhum episódio de disfagia quando o US foi associado à EMG (HONG, 2012).

No presente estudo não foram observadas complicações como disfagia, fraqueza muscular excessiva ou lesão inadvertida de estruturas nobres, corroborando a hipótese do estudo anteriormente citado que utilizar um método de imagem reduz o risco de complicações inerentes tanto à injeção quanto à toxina.

Este estudo tem algumas limitações que merecem discussão. Primeiro, foi um estudo unicêntrico com uma amostra relativamente pequena de pacientes com DC. Com a presente amostra, fomos capazes de demonstrar diferenças, se existissem, de pelo menos 6 pontos nas melhorias do TWSTRS entre tratamentos de BTxA guiados por US e EMG. Encontramos uma diferença de ≤ 1 ponto entre os dois grupos, sugerindo que nossos resultados são consistentes em apoiar a equivalência dos dois métodos

de guiar o tratamento de BTxA. Por outro lado, mesmo que estudos maiores – multicêntricos - possam vir a acessar novamente o tema, devido a mínima diferença observada entre os grupos neste trabalho, estamos bastante seguros em afirmar que a diferença inexistente entre os métodos estudados. Em segundo lugar, ambos os métodos de orientação do tratamento de BTxA são dependentes do operador. Todos os tratamentos de injeção de BTxA em nosso estudo, guiados por US ou EMG, foram realizados pelo mesmo neurologista independente, experiente em ambos os métodos. Portanto, esses resultados podem variar - de acordo com *expertise* profissional. Finalmente, nossos pacientes eram principalmente de meia-idade, com duração média da doença de 11 anos; portanto, nossos achados podem não ser extrapoláveis para grupos mais jovens ou para pacientes com DC de duração mais curta.

7 CONCLUSÕES

Este ensaio clínico randomizado não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nas melhorias, avaliadas pelo TWSTRS, entre as técnicas guiadas por US versus guiadas por EMG para tratamento de DC com BTxA. Devido ao seu menor custo a longo prazo, maior disponibilidade e mais fácil treinamento, a US pode ser o método preferido para orientar o tratamento de BTxA em pacientes com DC idiopática.

8 BIBLIOGRAFIA

Albanese A. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* (2013); 28(7): 863–873; 10.1002/mds.25475.

Albanese A. Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* (2011); 305:89–90.

Allison S. Ultrasound and Electromyography Guidance for Injection of the Longus Colli with Botulinum Toxin for the Treatment of Cervical Dystonia. *Ultrasound Q.* (2016), 32, 302–306.

Alter K. High-frequency ultrasound guidance for neurotoxin injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am* (2010); 21:607e30.

Alter K. Ultrasound guidance for botulinum neurotoxin therapy: Cervical dystonia. *Manual of Botulinum Toxin Therapy* (pp. 46-59) (2014) 10.1017/CBO9781139178068.008.

Castagna A. Management of cervical dystonia with botulinum neurotoxins and EMG/ultrasound guidance. *Neurology: Clinical Practice Month* (2019) 10.1212/CPJ.0000000000000568.

Aoki K. Comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon* (2001) 39(12), 1815–1820. 10.1016/s0041-0101(01)00101-5.

Arnt J. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* (1998); 18:63-101.

Balint B. Isolated and combined dystonia syndromes – an update on new genes and their phenotypes. *European Journal of Neurology* (2015); 22(4):610-7.

Berweck S. Treatment of cerebral palsy with botulinum toxin. *Ad principles, clinical practice, atlas*. Bonn: Child & Brain; (2003). p. 1e142

Baizabal-Carvalho. Flu-like Symptoms and Associated Immunological Response Following Therapy with Botulinum Toxins. *Neurotoxicity Research* (2013). 24(2), 298–306. 10.1007/s12640-013-9400-9.

Brans J. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. *J Neurol* (1995); 242:529–34.

Bhidayasiri R. Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: Involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism & Related Disorders* (2011). 17, S20–S24. 10.1016/j.parkreldis. 06.015.

Burke R. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* (1982); 32:1335-46.

Castelão, M. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2017); 29230798.

Colosimo, C. Efficacy and Safety of Long-term Botulinum Toxin Treatment in Craniocervical Dystonia: A Systematic Review. *Neurotoxicity Research* (2012), 22(4), 265–273. 10.1007/s12640-012-9314-y.

Comella C. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* (2000); 55(12 Suppl. 5): S15e21

Comella C. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* (1992). 42:878–82.

Comella C. Botulinum toxins in neurological disease. *Muscle Nerve* (2004); 29:628–44.

Costa J. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst* (2005), Rev;1. CD003633.

Chan, J. Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Movement Disorders* (1991), 6(2), 119–126. 10.1002/mds.870060206.

Charlesworth. Mutations in ANO3 Cause Dominant Craniocervical Dystonia: Ion Channel Implicated in Pathogenesis. *The American Journal of Human Genetics* (2012), 91(6), 1041–1050. 10.1016/j.ajhg. 10.024.

Critchfield, J. Considering the Immune Response to Botulinum Toxin. *The Clinical Journal of Pain* (2002), 18(Supplement), S133–S141. 10.1097/00002508-200211001-00004.

Dauer WT. Current concepts on the clinical features, etiology, and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* (1998) 121:547–560.

Defazio G. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (2013); 3: tre-03-193-4374-2. 10.7916/D80C4TGJ.

De Ceballos. Do enkephalins in basal ganglia mediate a physiological motor rest mechanism? *Mov Disord* (1986) 1:223-33.

De Paiva A. Functional repair of motor endplates botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (1999); 96:3200–5.

De Pauw. Cervical sensorimotor control in idiopathic cervical dystonia: a cross-sectional study. *Brain Behav* (2017). 7: e00735.

Defazio G. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (2013); 3:193.

Defazio G. Frequency of familial aggregation in primary adult-onset cranial cervical dystonia. *Neurol Sci* (2003); 24:168-9.

Dressler, D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *European Journal of Neurology* (2011). 19(3), 385–389. 10.1111/j.1468-1331.2011.03559. x.

Dressler D. Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy. *Eur J Neurol* (2000); 7:713e8.

Duchen LW. An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse. *Journal of the Neurological Sciences* (1971). 14:47-60.

Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations - Preston & Shapiro – 2020.

Elovic EP. Chemodenervation and nerve blocks in the diagnosis and management of spasticity and muscle overactivity. *PM R* (2009), 1, 842–51.

Erdal J. Long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia—EMG changes in injected and noninjected muscles. *Clin Neurophysiol* (1999); 110:1650–4.

Erro R. The role of polmyography in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* (2016); 263:1663–1664.

Espay, A. Minimal clinically important change in the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale. *Parkinsonism & Related Disorders* (2018). 52, 94–97. 10.1016/j.parkreldis.2018.03.00

Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Advances in Neurology*, New York: Raven Press (1988), 50:1-8.

Farrell M. Management of Anterocapitis and Anterocollis: A Novel Ultrasound Guided Approach Combined with Electromyography for Botulinum Toxin Injection of Longus Colli and Longus Capitis. *Toxins* (2020), 12(10), 626. 10.3390/toxins12100626.

Ferreira, J. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders* (2015), 21(2), 111–115. 10.1016/j.parkreldis. 09.034.

Frevert J. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics: Targets & Therapy* (2010); 4:325-32.

Fuchs, T. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nature Genetics*, (2012) 45(1), 88–92. 10.1038/ng.2496.

Fuglsang-Frederiksen A. Quantitative electromyography as a guidance for botulinum toxin treatment in torticollis patients. *Muscle Nerve* (1991); 14:895.

Fung, V. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: An update on dystonia syndromes. *Movement Disorders*, (2013) 28(7), 889–898. 10.1002/mds.25549.

Göschel, H. Botulinum A Toxin Therapy: Neutralizing and Nonneutralizing Antibodies—Therapeutic Consequences. *Experimental Neurology* (1997) 147(1), 96–102. 10.1006/exnr.1997.6580.

Glass G. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. *Parkinsonism Relat Disord* (2009); 15:610–3.

Greene P. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* (1994); 9:213–217.

Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Archives of Neurology* (1998) 55(5):601-3.

Hong J. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve* (2012); 46:535–9.

Hutchinson M. Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Front Neurol* (2014). 5:54. 10.3389/fneur.2014.00054.

Jang, S. Comparison between 18F-FDG PET/CT and EMG Mapping for Identifying Dystonic Superficial Muscles in Primary Cervical Dystonia: Preliminary Results. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2010) 44(1), 33–38. 10.1007/s13139-009-0004-5.

Jankovic J. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* (1991); 41:1088-91.

Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* (2006); 5:864–872.

Jankovic, J. Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders* (2013) 28(7), 1001–1012. 10.1002/mds.25552.

Jankovic J. *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science*. Elsevier (2009), 1–492.

Jankovic J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* (1987); 37:616–623.

Jankovic J. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord* (2007); 13:411–416, 10.1016/j.parkreldis.02.005.

Jankovic J. Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology* (1994); 44:2006-14.

Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (2004). 75:951–7

Jahnanshani M. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Archives of Neurology* (1990); 47:548-52.

Jinnah H. The anatomical basis for dystonia: the motor network model. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (2017); 7:506. 10.7916/D8V69X3S.

Jinnah H. Movement Disorders. *CONTINUUM* (2019); 25(4) 976–1000.

Jost, W. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Movement Disorders Clinical Practice* (2015), 224–226. 10.1002/mdc3.12172.

Juzans P. Nerve terminal sprouting in botulinum type-A treated mouse levator auris longus muscle. *Neuromuscular Disorders* (1996); 6(3):177-85.

Katharine E. Ultrasound Guidance for Botulinum Neurotoxin Chemodenervation Procedures. *Toxins* (2018), 10.3390/toxins10010018.

Lee L. Initial Experience with Imaging-Guided Intramuscular Botulinum Toxin Injection in Patients with Idiopathic Cervical Dystonia. *American Journal of Roentgenology*, (2009): 192(4), 996–1001. 10.2214/ajr.08.1535.

Lee L. The finding and evaluation of EMG guided BOTOX injection in cervical dystonia. *Acta Neurol Taiwan* (2004); 13:71–76.

Lim E. Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion. *Acta Neurol Scand* (2008); 117:73e84.

Lim, E. Accurate targeting of botulinum toxin injections: How to and why. *Parkinsonism & Related Disorders* (2011), 10.1016/j.parkreldis. 06.016.

Lim E. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol* (2010); 6:624e36.

Lim E. Accurate targeting of botulinum toxin injections: how to and why. *Parkinsonism Relat Disord*, (2011) 17(Suppl 1), S34–9.

Lungu C. Quantifying muscle asymmetries in cervical dystonia with electrical impedance: a preliminary assessment. *Clin Neurophysiol* (2011). 122(5): 1027e31.

Lungu C. Comparison of Ultrasound and Electrical Stimulation Guidance for Onabotulinum Toxin-A Injections: A Randomized Crossover Study – *Movement Disorders Clinical Practice* (2022); 9(8): 1055–1061. 10.1002/mdc3.13546

Marsden C. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv Neurol* (1976); 14:177-87.

Matak I. Botulinum neurotoxin type A: actions beyond SNAP-25? *Toxicology* (2015); 335:79-84.

Misra V. Factors influencing response to Botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study. *BMJ Open* (2012). 10.1136/bmjopen-2012-000881.

Molloy F. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* (2002). 58, 805–7.

Mordin, M. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* (2014) 4(10), e005150. 10.1136/bmjopen.2014.005150.

Neychev V. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* (2011). 42(2):185–201. 10.1016/j.nbd.2011.01.026.

Nibbeling E. Using the shared genetics of dystonia and ataxia to unravel their pathogenesis. *Neurosci Biobehav Rev* (2017); 75:22–39. 10.1016/j.neubiorev.2017.01.033

Nijmeijer S. Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin – A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* (2012) 18(6), 731–736. 10.1016/j.parkreldis.2012.04.005.

Nutt, J. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders* (1988) 3(3), 188–194. 10.1002/mds.870030302.

O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Muscle Nerve* (1997); 6(Suppl): S176e80.

Østergaard L. Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994); 93: 434–9.

Pellizzari R. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Biological Sciences* (1999). 354:259–68.

Pickett A. Dysport: pharmacological properties and factors that influence toxin action. *Toxicon* (2009); 54:683e9.

Luiz Carlos Pinto – *Neurofisiología Clínica Aspectos Prácticos – 1ª ed.* (2023).

Prudente, C. Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations. *Movement Disorders Clinical Practice* (2018) 5(3), 237–245. 10.1002/mdc3.12574.

Prudente C. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience* (2014); 260:23–35. 10.1016/j.neuroscience.2013.11.062.

Quartarone A. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* (2013) 28(7):958–967. 10.1002/mds.25532.

Ramirez-Castaneda. Long-Term Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Dystonia. *Toxins*, (2013) 5(2), 249–266. 10.3390/toxins5020249.

Rodrigues F. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2020). 10.1002/14651858.CD003633.pub4.

Rupniak N. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology* (1986); 88:403-19.

Rossi M. Genetic dystonia-ataxia syndromes: clinical spectrum, diagnostic approach, and treatment options. *Mov Disord Clin Pract* (2018). 5(4):373–382. 10.1002/mdc3.12635.

Samotus, O., Lee, J. & Jog, M. Personalized botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia based on kinematic guidance. *J Neurol* 265, 1269–1278 (2018); Doi: 10.1007/s00415-018-8819-6

Sankhla, C. Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Movement Disorders*, (1998) 13(1), 150–154. 10.1002/mds.870130128.

Smith J. Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound. *Clinical applications*. *PM R* (2009); 1:162e77.

Shaikh A. Cervical dystonia: a neural integrator disorder. *Brain* (2017); 139(pt 10):2590–2599. 10.1093/brain/aww141.

Schramm A. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm* (2015); 122:1457–63.

Schramm A. Relevance of ultrasonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia – an expert recommendation. *J Neural Transm* (2014). 10. 1007/s00702-014-1356-2.

Simpson L. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2004); 44:167-93.

Stacy M. Idiopathic cervical dystonia: an overview. *Neurology* (2000); 55(Suppl 5):2-8.

Steeves T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* (2012); 27: 1789–1796. 10.1002/mds 25244.

Speelman J. Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary? *Mov Disord*, (1995) 10, 802.

Tarsy D. Dystonia. *N Engl J Med* (2006); 355:818e29.

Toxina Botulínica na prática clínica: atlas de pontos musculares/ Eulogio Pleguezuelos Cobo, et al: Artmed,2009.

Thenganatt, M. Treatment of Dystonia. *Neurotherapeutics* (2013) 11(1), 139–152. 10.1007/s13311-013-0231-4.

Traba López A. Botulinum toxin in motor disorders: practical considerations with emphasis on interventional neurophysiology. *Neurophysiol Clin* (2001); 31:220e9.

Van Gerpen. Utility of an EMG mapping study in treating cervical dystonia. *Muscle & Nerve* (2000) 23(11), 1752–1756. 10.1002/1097-4598(200011)23:11.

Van Harten. Tardive dystonia. *Schizophr Bull* (1999); 25:741-8.

Weiss, E. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Movement Disorders* (2006) 21(8), 1175–1181. 10.1002/mds.20919.

Walter, U. A simplified ultrasonography-guided approach for neurotoxin injection into the obliquus capitis inferior muscle in spasmodic torticollis. *Journal of Neural Transmission* (2018) 125(7), 1037–1042. 10.1007/s00702-018-1866-4.

Walter U. *Journal of Neural Transmission* (2018). 10.1007/s00702-018-1866-4.

Werdelin, L. The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: A randomized, controlled and blinded study. *Clinical Neurophysiology* (2011) 122(11), 2305–2309. 10.1016/j.clinph.2011.04.012.

Wu, C. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *SpringerPlus*, (2016) 5(1). 10.1186/s40064-016-2967-x.

9 ANEXOS

Anexo I- TWSTRS versão em português

ESCALA DE TORONTO MODIFICADA PARA AVALIAÇÃO DE DISTONIA CERVICAL
SEKEFF-SALLEM *ET AL.*, 2015

Nome do paciente:

Data:

Escala de Toronto para Avaliação de Torcicolo Espasmódico

I. Escala de intensidade do torcicolo

A. Desvio máximo possível

1. Rotação (para a esquerda ou para a direita)

0 = Nenhuma (0°)

1 = Discreta (<1/4 da amplitude máxima, 1° - 22°)

2 = Leve (1/4 - 1/2 da amplitude máxima, 23° - 45°)

3 = Moderada (1/2 - 3/4 da amplitude máxima, 46° - 67°)

4 = Acentuada (> 3/4 da amplitude máxima, 68° - 90°)

2. Laterocolo (inclinação: direita ou esquerda. Excluir elevação do ombro)

0 = Nenhum (0°)

1 = Leve (1° - 15°)

2 = Moderado (16° - 35°)

3 = Acentuado (>35°)

3. Anterocolo/retrocolo (a ou b)

a. Anterocolo

0 = Nenhum

1 = Leve desvio do queixo para baixo

2 = Moderado desvio do queixo para baixo (aproxima-se de 1/2 da excursão máxima possível)

3 = Acentuado (queixo aproxima-se do tórax)

b. Retrocolo

0 = Nenhum

1 = Leve desvio para trás do topo da cabeça com elevação do queixo

2 = Moderado desvio para trás (aproxima-se de ½ do máximo desvio possível)

3 = Acentuado (aproxima-se do máximo desvio possível)

4. Deslocamento lateral (direita ou esquerda)

0 = Ausente

1 = Presente

5. Deslocamento vertical (para frente ou para trás)

0 = Ausente

1 = Presente

B. Fator Duração (multiplicar valor por 2)

0 = Nenhuma

1 = Desvio ocasional (<25% do tempo, com intensidade mais freqüentemente submáxima)

2 = Desvio ocasional (< 25% do tempo, com intensidade mais freqüentemente máxima) ou desvio intermitente (25 a 50% do tempo, com intensidade mais freqüentemente submáxima)

3 = Desvio intermitente (25 a 50% do tempo, com intensidade mais freqüentemente máxima) ou desvio freqüente (50 a 75% do tempo, com intensidade mais freqüentemente submáxima)

4 = Desvio freqüente (50 a 75% do tempo, com intensidade mais freqüentemente máxima) ou desvio constante (>75% do tempo, com intensidade mais freqüentemente submáxima)

5 = Desvio constante (> 75% do tempo, com intensidade mais freqüentemente máxima)

C. Efeito de truques sensitivos

0 = Alívio completo com um ou mais truques

1 = Alívio parcial ou limitado com truques

2 = Pouco ou nenhum alívio com os truques

D. Elevação/Deslocamento anterior do ombro

0 = Ausente

1 = Leve (< 1/3 do desvio máximo possível, intermitente ou constante)

2 = Moderada (movimento constante, >75% do tempo e 1/3 - 2/3 do desvio máximo possível) ou Acentuada (movimento intermitente, >2/3 do desvio máximo possível)

3 = Acentuado e constante

E. Amplitude de movimento (sem a ajuda de truques sensitivos)

0 = Capaz de mover a cabeça para o extremo da posição oposta

1 = Capaz de mover a cabeça bem além da linha média, mas não para o extremo da posição oposta

2 = Capaz de mover a cabeça, mas pouco passa da linha média

3 = Capaz de mover a cabeça em direção à linha média mas não a ultrapassa

4 = Quase incapaz de mover a cabeça além da postura anormal

F. Tempo (até 60 segundos) durante o qual o paciente é capaz de manter a cabeça dentro de 10° da posição neutra sem fazer uso de truques sensitivos (média de duas tentativas)

0 = > 60 segundos

1 = 46 - 60 segundos

2 = 31 - 45 segundos

3 = 16 - 30 segundos

4 = < 15 segundos

II. Escala de incapacidade (máximo = 30)**A. Trabalho fora ou dentro de casa**

0 = O torcicolo não atrapalha em nada nem incomoda

1 = Você pode fazer tudo tão bem como antes, mas o torcicolo atrapalha um pouco

2 = Você consegue fazer bem a maior parte das tarefas. O torcicolo atrapalha bastante algumas tarefas, mas você ainda consegue fazê-las bem

3 = O torcicolo atrapalha quase todas as atividades. Você consegue trabalhar, mas não tão bem como antes

4 = Não consegue trabalhar por causa do torcicolo, mas ainda faz algumas coisas em casa

5 = Por causa do torcicolo, já não consegue fazer quase nada ou nada em casa

B. Atividades da vida diária (isto é, alimentar-se, vestir-se, banhar-se, barbear-se, maquiar-se, etc)

0 = O torcicolo não atrapalha nenhuma atividade

1 = Você pode fazer tudo tão bem como antes, mas o torcicolo atrapalha um pouco

2 = O torcicolo atrapalha muito algumas atividades, mas ainda consegue fazê-las bem com a ajuda de truques simples

3 = O torcicolo atrapalha muito a maioria das atividades, mas ainda consegue fazê-las. Pode usar truques mais complexos

4 = O torcicolo atrapalha todas as atividades. Algumas são impossíveis ou você precisa da ajuda de alguém

5 = Depende da ajuda de alguém para se cuidar

C. Dirigir

0 = O torcicolo não atrapalha (ou nunca dirigiu um carro)

1 = O torcicolo incomoda, mas consegue dirigir

2 = Consegue dirigir, mas precisa usar truques para controlar o torcicolo (tocar, segurar o rosto, manter a cabeça contra o encosto do assento)

3 = Pode dirigir somente por curtas distâncias

4 = Geralmente não consegue dirigir por causa do torcicolo

5 = O torcicolo o impede de dirigir ou mesmo de andar como passageiro por longas distâncias

D. Leitura

0 = O torcicolo não atrapalha em nada nem incomoda

1 = O torcicolo incomoda, mas consegue ler sentado

2 = O torcicolo incomoda, mas só consegue ler sentado segurando a cabeça ou usando outros truques parecidos

3 = Ler sentado é muito difícil ou só consegue ler deitado ou em pé

4 = O torcicolo atrapalha bastante para ler, mesmo usando truques

5 = O torcicolo atrapalha tanto que só consegue ler algumas linhas por causa dele

E. Televisão

0 = O torcicolo não atrapalha em nada nem incomoda

1 = O torcicolo incomoda, mas consegue assistir à televisão sentado

2 = Você consegue assistir à televisão sentado, mas precisa segurar a cabeça ou usar outros truques parecidos

3 = Assistir à televisão sentado é muito difícil ou você só consegue assistir deitado ou em pé

4 = O torcicolo atrapalha demais para assistir à televisão

5 = Não consegue assistir à televisão por causa do torcicolo

F. Atividades fora de casa (fazer compras, caminhar, ir ao cinema, jantar fora, e outras atividades de lazer)

0 = O torcicolo não atrapalha em nada nem incomoda

1 = Faz todas as atividades, mas o torcicolo incomoda um pouco

2 = Para fazer as atividades, precisa usar truques simples, como segurar o rosto, por exemplo

3 = Precisa de ajuda de outras pessoas para fazer as atividades por causa do torcicolo

4 = Por causa do torcicolo, tem coisas que você não consegue fazer ou desiste de fazer

5 = Quase ou nunca faz nada fora de casa por causa do torcicolo

III. Escala de dor (máximo = 20)

A. Intensidade da dor no pescoço pelo torcicolo

De 0 a 10, qual foi o mínimo de dor, o máximo de dor, e a média de dor que você sentiu na última semana?

Escore calculada como: $[\text{máximo} + \text{mínimo} + (2 \times \text{média})]/4$

Mínimo de dor _____

Média de dor _____

Máximo de dor _____

B. Duração da dor

0 = Nenhuma dor

1 = Sente dor por menos de 3 horas por dia (ou dor presente por poucas horas do dia)

2 = Sente de 3 a 6 horas de dor por dia (ou dor presente por algumas horas do dia)

3 = Sente de 6 a 12 horas de dor por dia (ou dor presente durante quase a metade do dia)

4 = Sente de 12 a 18 horas de dor por dia (ou dor presente em mais da metade do dia, mas não o dia todo)

5 = Sente mais de 18 horas de dor por dia (ou dor presente o dia todo, ou quase o dia todo)

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
SERVIÇO DE NEUROLOGIA PROF. SERGIO NOVIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eletromiografia versus Ultrassom: Comparação da Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina Botulínica nas Distonias Cervicais

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada “Eletromiografia versus Ultrassom: Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina Botulínica nas Distonias Cervicais”. Antes de decidir, é importante que você entenda o porquê a pesquisa está sendo feita. Por favor, dedique tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes e discuti-las com os outros, se desejar. Pergunte-nos se há alguma coisa que não esteja clara. Tire um tempo para decidir se deseja ou não participar. O propósito deste estudo é avaliar a melhora clínica de participantes com distonia cervical, comparando-se dois métodos utilizados para orientação da aplicação da toxina botulínica (Eletromiografia e Ultrassom). Você foi escolhido por ter sido diagnosticado com Distonia Cervical primária, ou seja, que não apresenta nenhum fator secundário como causa e apresenta boa resposta ao tratamento com toxina botulínica. Cabe a você decidir se quer ou não participar. Sua participação no estudo é totalmente voluntária. Se você decidir participar você ainda está livre para se retirar a qualquer momento e sem necessidade de justificativa. A decisão de se retirar a qualquer momento, ou a decisão de não participar, não afetará o tipo de atendimento que você receberá. Neste estudo teremos dois grupos de participantes: um grupo que realizará a aplicação de toxina botulínica guiado por eletromiografia (um eletrodo em forma de agulha é inserido na pele até alcançar o músculo, para avaliar diretamente a atividade) e o outro grupo realizará a aplicação de toxina botulínica guiado por ultrassom (exame de imagem que permite a visualização direta do músculo). Você será sorteado para um ou outro grupo e realizará a aplicação de toxina com um ou outro método de orientação. Serão realizadas avaliações clínicas, baseada em resposta a um questionário, antes da aplicação e 4 semanas após a mesma. O pesquisador principal não saberá para qual grupo você será selecionado, somente um dos pesquisadores saberá. Os riscos relacionados são fraqueza muscular, edema (inchaço), equimoses (manchas arroxeadas na pele), dor e irritação no local da

aplicação. Os estudos científicos já existentes mostram uma superioridade na aplicação da toxina botulínica guiada, quando comparada à técnica manual. No entanto, ainda não há estudos que comparem estes dois métodos mais utilizados. Esperamos que o conhecimento adquirido neste estudo nos permita realizar de forma mais eficaz e segura o tratamento das distonias cervicais. Você responderá perguntas sobre os seus sintomas e os pesquisadores farão o exame físico para avaliação dos sintomas da Distonia cervical, além disso usarão escalas para avaliar sua resposta clínica. Você será filmado antes e depois do uso da medicação para que os pesquisadores avaliem a sua melhora. Se você necessitar de mais informações sobre este estudo entre em contato com Dra. Mayara Thouin Graciani (21-999514134). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco nº 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão, 7º andar, Ala E, pelo telefone 3938-2480, de segunda à sexta-feira, das 8 às 16 horas, ou por e-mail: cep@hucff.ufrj.br. O CEP avalia os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos e julga se esses protocolos estão compatíveis com a ética e o interesse público nas questões de saúde. Você receberá uma via deste termo de consentimento, assinada por você (ou pelo seu representante legal) e pelo pesquisador principal e rubricada em todas as páginas por ambos. Obrigada por considerar participar deste projeto de pesquisa. A sua participação neste estudo em nada afeta os seus direitos legais. Se você tem uma preocupação com qualquer aspecto deste estudo, você deve pedir para falar com os pesquisadores que farão o seu melhor para responder às suas perguntas. Seu nome, número do registro hospitalar, data de nascimento, endereço e número de telefone serão guardados em uma base de dados segura. Os vídeos gravados serão somente usados pelos pesquisadores e não serão distribuídos a ninguém. Somente esta equipe de neurologistas terá acesso aos seus dados e será responsável pela proteção e segurança dos dados. Todas as informações coletadas sobre você durante o curso da pesquisa serão mantidas estritamente confidenciais. Qualquer informação sobre você utilizada fora do hospital terá o seu nome e endereço, data de nascimento e todas as informações de identificação removidas para que você não seja identificado. Os resultados deste estudo podem ser publicados em revistas científicas. Eles não são susceptíveis de ser publicado antes do final de 2020. Uma cópia dos resultados publicados estará disponível para você, caso deseje. Você não será identificado em qualquer relatório ou publicação. Sua participação no estudo é inteiramente voluntária.

Você é livre para se recusar a entrar ou de se retirar do estudo a qualquer momento sem ter que dar uma razão. Se você optar por não entrar no estudo, ou se retirar, isso em nada prejudica os seus cuidados médicos. Seus registros médicos podem ser inspecionados pelas autoridades competentes e pessoas devidamente autorizadas, mas toda informação será lançada de uma forma codificada, para que a confidencialidade seja estritamente mantida. Todos os resultados da pesquisa se tornarão públicos e o Sr. (a) terá acesso de forma irrestrita, tendo acesso também aos resultados parciais em qualquer etapa da pesquisa. 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. Ressaltamos que qualquer despesa do participante e seu acompanhante, incluindo despesas de alimentação e transporte, quando necessárias serão ressarcidas aos mesmos através de verbas do orçamento da pesquisa de financiamento próprio. Nos comprometemos em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa, podendo ser divulgado aos participantes da pesquisa e instituição onde os dados foram obtidos. Os pesquisadores e a instituição (HUCFF) se responsabilizarão pela assistência integral e multidisciplinar aos participantes em caso de danos ou complicações decorrentes da pesquisa, mesmo após a finalização do estudo. Em caso de necessidade de internação, o participante será acompanhado no HUCFF, sob responsabilidade dos pesquisadores. Você terá garantido o seu direito a buscar indenização por danos decorrentes da pesquisa" (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406 de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil".

Anexo III – Parecer Consubstanciado

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eletromiografia versus Ultrassom: Eficácia na Orientação da Aplicação de Toxina Botulínica nas Distonias Cervicais.

Pesquisador: MAYARA THOUIN GRACIANI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28311219.6.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.007.393

Apresentação do Projeto:

Protocolo 017-20. Respostas recebidas em 20.4.2020.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1464300.pdf", postado em 20/04/2020.

Introdução

Distonia é uma síndrome caracterizada por contração muscular involuntária e sustentada, levando a posturas anormais e movimentos torcionais. Distonia cervical (DC), também chamada de torcicolo espasmódico, é a forma mais comum de distonia primária, com prevalência estimada variando de 5,7/100.000 a 400/100.000 [1-2]. Além dos movimentos distônicos do pescoço, aproximadamente 70% dos pacientes com DC apresentam dor [3]. O caráter e gravidade da DC podem ser avaliados através de uma escala específica de classificação, a Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) [5]. A toxina botulínica (TB) é o tratamento padrão-ouro para as distonias, incluindo a DC. A TB age bloqueando seletivamente a transmissão

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 05 de Maio de 2020

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Anexo IV – Artigo**(1) Title Page**

Title: EMG versus US: A Randomized Trial Comparing the Efficacy in Guiding the Injection of Botulinum Toxin

Authors: Mayara T Graciani, MD^{1,2}; Flávio H R Costa PhD^{1,2,3}; Ana Lucia Rosso PhD^{1,2}; Gil F Salles PhD³.

Affiliation:

¹Movement Disorders Sector, Clementino Fraga Filho University Hospital, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

²Department of Neurology, Clementino Fraga Filho University Hospital, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

³Department of Internal Medicine, Clementino Fraga Filho University Hospital, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Clementino Fraga Filho University Hospital - R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 - University City of Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ, Brazil. ZIP:21941-617, Department of Neurology, room 10E34 10° floor. E-mail: mayara.neurologia@yahoo.com

Funding Sources: The study was supported by the Clementino Fraga Filho University Hospital (Universidade Federal do Rio de Janeiro) and own funding by the main author.

Conflicts of Interest: None

(2) **Abstract**

Background: Cervical dystonia is a disabling movement disorder. Currently, botulinum toxin type A (BTxA) is considered the first-line therapy for this condition.

Objective: To compare in a randomized trial the efficacy of two strategies to guide BTxA treatment, ultrasound (US) and electromyography (EMG), in patients with idiopathic cervical dystonia.

Methods: Forty patients (mean age 54 years, 45% females, mean disease duration 10.7 years) were randomized to either US- or EMG-guided BTxA treatment, 20 in each group. Efficacy of BTxA was assessed by changes in the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) scores pre- and 4-6 weeks post-treatment. Differences in absolute and relative changes in total TWSTRS score and in its components (severity, incapacity, and pain) between groups were evaluated by Mann-Whitney or Fisher's exact tests in an intention-to-treat analysis.

Results: US and EMG groups were well balanced in relation to baseline and demographic characteristics, including disease severity. After BTxA treatment, there was a mean reduction in the TWSTRS of 8 points (relative reduction of 23%), equal between the US and EMG groups (mean difference in absolute decrease of 0.1 points, $p=0.97$; and in relative reduction of 2%, $p=0.89$). There were also no differences in the declines of the TWSTRS components, nor when the improvements in the TWSTRS were dichotomized as more significant or lower reductions (all p -values >0.3).

Conclusion: BTxA treatments guided by US and EMG provide equivalent efficacy in patients with idiopathic cervical dystonia. Because of its lower cost, US may be the preferred method.

(3) **Clinical Trial Registration:** ReBEC Identifier: RBR-33dd4p4

Key words: Botulinum toxin treatment; Cervical dystonia; Electromyography; Randomized clinical trial; Ultrasound.

(4) Introduction

Cervical dystonia (CD) is the most common form of focal dystonia and is a highly disabling condition characterized by involuntary, twisting, sometimes tremulous head and neck movements, usually painful.^{1,2}

Currently, botulinum toxin type A (BTxA) is considered the first-line therapy for this condition.³ BTxA blocks acetylcholine exocytosis at the neuromuscular junction with the onset of effect after 7 to 10 days of injection, a maximum peak in 2 to 6 weeks, and begins to wear-off in 2 to 3 months after injection.⁴ The success of BTxA injection for treatment of cervical dystonia depends on precise identification of the dystonic muscles and the quantification of their dystonic involvement^{5,6} as well as involvement of deep-cervical muscle.⁷

BTxA-guided injections, either by ultrasound (US) or electromyography (EMG), are superior to injections performed using anatomical guidance. While there is general agreement that US guidance provides greater anatomical accuracy for BTxA injections, additional data is needed to assess its superiority over other guidance techniques.⁸ To date, no head-to-head clinical trials compared the efficacy of the two methods (US and EMG), so it is not known whether there is a method superiority concerning the efficacy of BTxA injections in CD.

The severity and features of CD are typically assessed using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS).⁹ It is composed of 3 subscales that measure symptom severity, disability, and pain. The TWSTRS has been developed specifically for patients with CD.¹⁰ The main goal of this study is to compare in a randomized trial the efficacy of two well-recognized BTxA injection-guided techniques, US and EMG, in subjects with idiopathic CD.

Methods

(5) Study overview

This is a unicenter randomized open-label parallel-group clinical trial with a blinded assessment of outcomes, conducted at a tertiary-care University Hospital to evaluate the efficacy, by using the TWSTRS, of two strategies for guiding BTxA injections in patients with idiopathic CD: US and EMG. All treatments were administered by a neurologist who did not participate in the investigation procedures. Physician raters were blinded to treatment assignment. After obtaining baseline measurements, patients meeting the study criteria were randomly divided into two groups. Group A received BTxA injections guided by US, whereas group B received BTxA injections guided by EMG. Enrolled patients were randomized to either US- or ENMG-guided BTxA injection treatment by sorting sealed opaque envelopes in blocks of 4 participants stratified by sex and age ($>50, \leq 50$ years). The study flowchart is shown in Figure 1. The patient's follow-up visits were conducted 4-6 weeks after the injection. Patients were free to discontinue the trial at any time during the study. Patients who were on anticholinergics, benzodiazepines, muscle relaxants, or analgesic medications were requested to remain on baseline medication doses for the duration of the study. Inclusion criteria were idiopathic CD, of both sexes and ages between 18 and 75 years, and with maximum disease duration of 20 years. Exclusion criteria were the presence of other movement disorders, fixed dystonia due to injection-related fibrosis, any cognitive impairment, any medical condition or use of any agent that might put them at increased risk if exposed to BTxA (e.g., neuromuscular disorders or agents that might interfere with neuromuscular function), and conditions that increase the risk of adverse effects, such as clotting disorders, use of anticoagulants, or previous adverse reactions to BTxA injections.

BTxA injections were performed using abobotulinumtoxin A – Dysport® (Ipsen Limited, Slough, United Kingdom), 500 units/vial, diluted in 2.5ml of 0.9% saline solution, at a concentration of 200 units/ml.

All enrolled patients provided written and signed informed consent. The local Ethics Committee had previously approved the study protocol (CAAE 28311219.6.0000.5257) and it was registered at the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC, identifier number RBR33dd4p4, available at <https://ensaiosclinicos.gov.br>). The study started recruitment in September 2019 and ended in December 2022.

BTxA treatment guided by US or EMG.

US-guided injections were performed using a GE Logiq machine and a 7.5 Mhz linear transducer. The muscles were scanned in the axial plane, and the injection was performed in an out-of-plane technique. The needle was inserted into the skin and accompanied by direct US muscle visualization. After the target muscle was identified, the BT units were injected safely according to each patient's programed dose. One or more injection points were performed according to the size of the muscle and the purpose of spreading the toxin. Doppler mode could be used, if necessary, to assess vascular structures, specifically vertebral artery visualization in obliquus capitis inferior (OCI) muscle injections. EMG-guided injections were performed using the MyoGuide System®. The injections were performed with a sterile monopolar needle with 0.40 mm of diameter and 25 mm of length, which works as an electrode and injection needle. Prior to needle insertion, the skin was cleaned per institutional protocol. The needle insertion point was determined by palpation and anatomical references. Muscle activity was graded according to the intensity of the sound emitted by the device, which represents the degree of abnormal muscle contraction at rest. Through this subjective grading, the muscles were selected and BTxA doses were calculated and injected. This process was repeated in each dystonic muscle and at multiple points according to each patient's individual protocol.

(6) **Outcome assessment**

The TWSTRS was applied immediately before the BTxA injection and after 4-6 weeks by a single independent examiner unaware of the randomized group and who did not participate in BTxA treatment. This scale consists of a total score of 85 points (range 0 to 85). It comprises an investigator-rated severity subscale (0-35 points) and two patient-rated disability and pain subscales (0-30 and 0-20 points, respectively).¹¹ The TWSTRS score was evaluated before and after the procedure and included the clinical evaluation of the phenomenology of movement and classification of disease severity by a neurologist expert in movement disorders and the patients' self-impression of the impact of dystonia on activities of daily living and instrumental activities of daily living, as well as disability secondary to pain. Both absolute and relative percentage changes between pre- and post-BTxA treatment were calculated. The primary outcome was the difference in change between the two groups (US and EMG) in the whole TWSTRS, and the differences in changes of the separate components of the TWSTRS (severity, incapacity and pain) were considered secondary outcomes.

(7) **Statistical analysis**

Continuous data were described as means and standard deviations or 95% confidence intervals, and categorical data as proportions. Sample size calculation aimed to detect a difference of at least 6 points in reductions in the TWSTRS between BT treatment guided by US and EMG groups, with an estimated SD of 6 points, an α error of 0.05 and a statistical power of 0.85. A total of 38 randomized patients (19 in each group) would be necessary. We finished by randomizing 40 individuals, 20 in each group. Comparisons of baseline clinical-demographic characteristics of participants in the US and EMG groups were performed by

Mann-Whitney tests for continuous variables and by Fisher's exact tests for dichotomical variables. Intra-group analysis of changes in pre- and post-treatment TWSTRS scores was

performed by Wilcoxon signed rank tests, and comparisons of changes between the US and EMG groups were performed by Mann-Whitney tests for continuous absolute and relative TWSTRS scores changes, and by Fisher's exact tests for dichotomized changes (>30% relative reduction and <20 points in post-treatment TWSTRS). Changes in the separate components of the TWSTRS were also evaluated by the same statistical tests. All statistical analyses were based on the intention-to-treat principle, were performed with the SPSS statistical package version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and a 2-tailed p-value <0.05 was regarded as significant.

(8) Results

Forty patients (mean age 54 years, 45% females) with idiopathic CD were randomized to receive BTxA injection treatment either guided by US (20 patients) or by EMG (20 patients).

Table 1 outlines the main clinical-demographic characteristics of participants randomized to US and EMG groups. The two groups were well balanced regarding all baseline characteristics, except that the EMG group had a non-significant five years younger age than the US group. Most importantly, the total TWSTRS score grading and its components were equal between the two groups, as well as the number of injections and the total dosage of BTxA administered.

Table 2 presents the pre-and post-treatment values of the TWSTRS score and its components in the US- and EMG-guided groups and their respective reductions. Both groups had a significant reduction in total TWSTRS score, as well as in its separate components, after BTxA treatment. The mean absolute reduction in total TWSTRS score was 8 points (95% CI: 4-12 points), which corresponded to a relative reduction of 22.5% (95% CI: 15.8-29.2%). Absolute and relative reductions in total TWSTRS score were equal in US and EMG groups. When the improvements in total TWSTRS score were dichotomized as a >30% reduction and as a post-treatment score of <20 points; also, there were no differences at all between the US and EMG groups. The same equivalence between US- and EMG-guided BTxA administration was also observed in reductions of separate TWSTRS scores components.

(9) Discussion

To the best of our knowledge, this is the first head-to-head randomized trial comparing two BTxA guiding techniques in patients with idiopathic CD. Previous studies have shown greater effectiveness in the application of BTxA guided by some complementary method compared to anatomical guidance.¹²⁻¹⁹ We demonstrated that the improvements 4-6 weeks after

BTxA treatment, as assessed by reductions in the TWSTRS scores, were equivalent between patients treated with US- and EMG-guided administration.

A recent, single-blinded, randomized study evaluated 19 participants, 10 with spasticity of the upper limbs and 9 with focal hand dystonia, comparing the botulinum toxin injection guided by EMG using electrical stimulation (E-stim) versus US. The primary outcome was the improvement in the severity of dystonia or spasticity on a visual analog scale (VAS; 0–100) measured one month after each injection. The secondary outcome was participant discomfort assessed on a VAS. The benefit was equivalent between the two techniques (VAS least squares mean [LSmean] 51.5 mm with US and 53.1 with E-stim). E-stim was perceived as more uncomfortable by participants (VAS LSmean 34.5 vs. 19.9 for E-stim and US, respectively).²⁰

In a 2009 study, Lee et al. reported their initial experience with US and computed tomography (CT) as guides for BTxA injections in patients with CD. In this study, eight patients with idiopathic CD were evaluated by a physician with 15 years of experience in movement disorders through a physical examination to classify the dystonic pattern, EMG, and PET-CT; 6 patients underwent US-guided and three patients CT-guided BTxA injections. Clinical outcome was assessed using the Tsui Scale and the TWSTRS that were evaluated four weeks after the last BTxA injection, regardless of the injection method used. All eight patients included in this study experienced a marked reduction in pain and improved neck movement.

Based on TWSTRS subscale scores, severity, disability, and pain, the reduction rates were 0.14, 0.21, and 0.16, respectively²¹, comparado aos resultados do presente estudo, 0,20, 0,26 e 0,25 respectivamente.

A randomized controlled trial 68 patients with CD received BTxA guided by palpation or EMG. The primary endpoint was defined as the difference in Tsui score between groups at 16 weeks. CD patients treated with EMG guidance experienced a prolonged benefit as measured by the Tsui scale when compared to CD patients treated with palpation guidance alone.²²

This study has some limitations that warrant discussion. First, it was a unicenter trial with a relatively small sample of patients with CD. With the present sample, we were able to demonstrate differences, if they existed, of at least 6 points in improvements of the TWSTRS between US- and EMG-guided BTxA treatments. We found a ≤ 1 point difference between the two groups, suggesting that our results are consistent in supporting the equivalence of the two methods of guiding BTxA treatment. Even though these findings shall be confirmed in larger, possibly multicenter, trials. Second, both methods of guiding BTxA treatment are highly operator-dependent. All BTxA injection treatments in our study, either guided by US or EMG, were performed by the same independent neurologist, experienced in both methods. However, these results may vary according to different examiners. Finally, our patients were mainly middle-aged with a mean disease duration of 11 years; hence, our findings may not be generalizable to younger patients or to patients with a shorter duration of CD.

In conclusion, this randomized clinical trial did not demonstrate statistically significant differences in improvements, assessed by the validated TWSTRS, between US-guided versus EMG-guided techniques for BTxA treatment of CD. Because of its lower cost in the long term and increasing availability, US may be the preferred method of guiding BTxA treatment in patients with idiopathic CD.

(10) Disclosures

Ethical Compliance Statement: All enrolled patients provided written and signed informed consent. The local Ethics Committee had previously approved the study protocol (CAAE

28311219.6.0000.5257) and it was registered at the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC, identifier number RBR-33dd4p4, available at <https://ensaiosclinicos.gov.br>). The study started recruitment in September 2019 and ended in December 2022.

Funding Sources: The study was supported by the Clementino Fraga Filho University Hospital (Universidade Federal do Rio de Janeiro) and own funding by the main author. **Conflicts of**

Interest: None

(11) **Author Roles**

- (12) Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution;
- (13) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique;
- (14) Manuscript Preparation: A. Writing of the First Draft, B. Review and Critique.
 - 1) Mayara Thouin Graciani – 1A, 1B, 1C, 2A, 3A
 - 2) Flávio Henrique de Rezende Costa – 1A, 1C, 3B
 - 3) Gil Fernando da Costa Mendes de Salles – 2A, 2B, 2C, 3B 4) Ana Lúcia Zuma de Rosso – 1A, 1B, 1C

(15) **References**

1. Jankovic, J., Leder, S., Warner, D., & Schwartz, K. (n.d.). *Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders*.
2. Jankovic, J. (2013). Medical treatment of dystonia. In *Movement Disorders* (Vol. 28, Issue 7, pp. 1001–1012).
<https://doi.org/10.1002/mds.25552>
3. Costa, J., Espirito-Santo, C. C., Borges, A. A., Ferreira, J., Coelho, M. M., Moore, P., & Sampaio, C. (2005). Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003633.pub2>
4. Nijmeijer, S. W. R., Koelman, J. H. T. M., Kamphuis, D. J., & Tijssen, M. A. J. (2012). Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin - A systematic review. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 18, Issue 6, pp. 731–736).
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.005>
5. Dressler, D. (2012). Clinical applications of botulinum toxin. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 15, Issue 3, pp. 325–336).
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.012>
6. Dressler, D. (2000.). *Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy*. *European Journal of Neurology*2000,7:713-718.

7. Jost, W. H., & Tatu, L. (2015). Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. In *Movement Disorders Clinical Practice* (Vol. 2, Issue 3, pp. 224–226). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12172>
8. Bhidayasiri, R. (2011). Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: Involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.015>
9. Alter, K. E., & Karp, B. I. (2018). Ultrasound guidance for botulinum neurotoxin chemodenervation procedures. In *Toxins* (Vol. 10, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxins10010018>
10. Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W., & Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. In *Movement Disorders* (Vol. 28, Issue 7, pp. 863–873). <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
11. Consky ES and AE Lang (1994) Clinical assessments of patients with cervical dystonia, In: *Therapy with Botulinum Toxin* (Jankovic J and M Hallett, Eds.) (Marcel Dekker: New York, NY),pp 211–237.
12. Espay, A. J., Trosch, R., Suarez, G., Johnson, J., Marchese, D., & Comella, C. (2018). Minimal clinically important change in the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, 52, 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.002>
13. Walter, U., & Dressler, D. (2014). Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: Technique, indications and future perspectives. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 14, Issue 8, pp. 923–936). Expert Reviews Ltd. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.936387>
14. Alter, K. E. (2014). Ultrasound guidance for botulinum neurotoxin therapy: cervical dystonia. In *Manual of Botulinum Toxin Therapy* (pp. 46–59). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9781139178068.008>

15. Schramm, A., Bäumer, T., Fietzek, U., Heitmann, S., Walter, U., & Jost, W. H. (2015). Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 122, Issue 10, pp. 1457–1463). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1356-2>
16. Allison, S. K., & Odderson, I. R. (2016). *Ultrasound and Electromyography Guidance for Injection of the Longus Colli With Botulinum Toxin for the Treatment of Cervical Dystonia*. www.ultrasound-quarterly.com
17. Walter, U., Dudesek, A., & Fietzek, U. M. (2018). A simplified ultrasonography-guided approach for neurotoxin injection into the obliquus capitis inferior muscle in spasmodic torticollis. *Journal of Neural Transmission*, 125(7), 1037–1042. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1866-4>
18. Alter, K. E., & Karp, B. I. (2018). Ultrasound guidance for botulinum neurotoxin chemodenervation procedures. In *Toxins* (Vol. 10, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxins10010018>
19. Fietzek, U. M., Nene, D., Schramm, A., Appel-Cresswell, S., Košutzká, Z., Walter, U., Wissel, J., Berweck, S., Chouinard, S., & Bäumer, T. (2021). The role of ultrasound for the personalized botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Toxins*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/TOXINS13050365>
20. Lungu, C., Nmashie, A., George, M. C., Karp, B. I., Alter, K., Shin, S., Tse, W., Frucht, S. J., Wu, T., Koo, V., Considine, E., Norato, G., Hallett, M., & Simpson, D. M. (2022). Comparison of Ultrasound and Electrical Stimulation Guidance for Onabotulinum Toxin-A Injections: A Randomized Crossover Study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(8), 1055–1061. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13546>
21. Lee, I. H., Yoon, Y. C., Sung, D. H., Kwon, J. W., & Jung, J. Y. (2009). Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection in patients with idiopathic cervical dystonia. *American Journal of Roentgenology*, 192(4), 996–1001. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1535>
22. Wu, C., Xue, F., Chang, W., Lian, Y., Zheng, Y., Xie, N., Zhang, L., & Chen, C. (2016). Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *SpringerPlus*, 5(1).

Table 1: Main clinical-demographic characteristics of 40 patients with idiopathic cervical dystonia randomized to receive botulinum toxin injection treatment either guided by ultrasound (US) or by electromyography (EMG).

Characteristics	US group (n=20)	ENMG group (n=20)	p-value
Age (years)	56.7 (13.7)	51.6 (14.8)	0.27
Female sex (n, %)	10 (50%)	8 (40%)	0.75
White race/ethnicity (n, %)	11 (55%)	13 (65%)	0.75
Disease duration (years)	10.7 (6.6)	10.2 (5.4)	0.80
Adjuvant treatment (n, %)			
Analgesics	1 (5%)	1 (5%)	1.00
Myorelaxants	4 (20%)	4 (20%)	1.00
Anticholinergics	4 (20%)	4 (20%)	1.00
Benzodiazepines	9 (45%)	8 (40%)	1.00
Total TWSTRS	35 (12)	36 (15)	0.95
TWSTRS severity	17 (8)	18 (8)	0.51
TWSTRS incapacity	10 (7)	8 (5)	0.44
TWSTRS pain	9 (4)	9 (6)	0.71
Number of BT injections	11 (7)	10 (6)	0.83
Total BT dosage (UI)	417 (215)	407 (150)	0.98

Values are means (SDs) or absolute numbers (proportions), compared by Mann-Whitney tests or by Fisher's exact tests.

Abbreviations: US, ultrasound; ENMG, electroneuromyography; TWSTRS, Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; BT, botulinum toxin.

Table 2: Scores of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) and its components (severity, incapacity, and pain) immediately before and 4-6 weeks after botulinum toxin injection in patients randomized to ultrasound (US) or electromyography (EMG) guided treatment.

	US group (n=20)				EMG group (n=20)				Mean difference in reduction (95%CI)	p-value
	Pretreatment	Posttreatment	Mean reduction (95%CI)	p-value	Pretreatment	Posttreatment	Mean reduction (95%CI)	p-value		
Total TWSTRS	35 (12)	27 (13)	8.3 (4.2 – 12.4)	<0.001	36 (15)	27 (12)	8.2 (4.2 – 12.3)	<0.001	0.1 (-5.6 – 5.5)	0.97
Relative TWSTRS reduction (%)	--	--	23.5 (13.1 – 33.9)	--	--	--	21.5 (13.1 – 29.9)	--	2.0 (-11.9 – 15.9)	0.89
Reduction in TWSTRS >30% (n, %)	--	--	6 (30%)	--	--	--	6 (30%)	--	--	1.00
Post-treatment TWSTRS <20 (n, %)	--	--	5 (25%)	--	--	--	4 (20%)	--	--	1.00
TWSTRS severity	17 (8)	15 (6)	2.0 (0.3 – 3.7)	0.002	18 (8)	16 (8)	2.6 (1.4 – 3.9)	0.001	0.6 (-1.4 – 2.7)	0.60
	10 (7)	7 (5)	3.6 (1.5 – 5.8)	<0.001	8 (5)	6 (4)	2.6 (1.2 – 3.9)	0.002	1.0 (-1.3 – 3.5)	0.37

TWSTRS
incapacity

TWSTRS pain	9 (4)	6 (4)	2.5 (0.9 – 4.2)	0.004	9 (6)	6 (5)	3.1 (1.0 – 5.2)	0.003	0.6 (-2.1 – 3.2)	0.67
-------------	-------	-------	-----------------	-------	-------	-------	-----------------	-------	------------------	------

Values are means (SDs or 95% confidence intervals) or proportions. Intra-group comparisons by Wilcoxon signed rank tests and inter-group comparisons by Mann-Whitney tests and Fisher's exact tests.

(16) **Figure Legend**

Figure 1: The study flowchart. Abbreviations: BTxA, botulinum toxin type A; US, ultrasound; EMG, electromyography; TWSTRS, Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale.