

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Distonias e Espasmo Hemifacial

Nº 252
Fevereiro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 50ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distonias e Espasmo Hemifacial segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 50ª Reunião do plenário, realizada nos dias 09 e 10 de novembro de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública esteve disponível para contribuições entre os dias 02/12/16 a 21/12/16. No total foram 13 manifestações, sendo que 9 responderam “sim” as perguntas “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e/ou “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”. As contribuições foram agrupadas de acordo com o assunto específico.

2 contribuições questionavam sobre a habilitação de odontólogos na aplicação de toxina botulínica. Resposta: O protocolo é referente a distonias e espasmos hemifaciais. Ambas condições requerem investigação e tratamento médico pelo neurologista e fisiatra e que embora o odontólogo possa atuar na área de bruxismo, conforme parecer da diretoria



executiva da Academia Brasileira de Neurologia, o referido protocolo não foi voltado para tal condição clínica.

Outras 4 contribuições mencionavam às diferentes formas de apresentações de toxina botulínica, consideradas produtos biológicos com apresentações comerciais e formulações diferentes e os dados de eficácia e segurança únicos, não sendo possível generalizar as apresentações de toxinas botulínicas principalmente no que se refere à apresentação de 100U. Resposta: Não há evidências de superioridade de uma forma em relação a outra. Uma vez que a toxina seja eficaz para o fenômeno distônico e espasmo hemifacial não há razões que a eficácia varie de acordo com segmento corporal.

3 contribuições questionavam sobre a segurança e imunogenicidade dizendo que as toxinas botulínicas não devem ser consideradas intercambiáveis, fato esse que é respaldado por diversas agências sanitárias (incluindo ANVISA, FDA e EMEA) e publicações. No entanto, o texto não estabelece limites ou condições para que os gestores públicos possam transitar entre diferentes fornecedores de toxinas botulínicas, permitindo que os pacientes sejam expostos a riscos inerentes a essa “intercambialidade forçada” e que dada a complexidade relacionada ao uso das toxinas botulínicas, deveria existir um anexo ao PCDT que tornasse mais fácil o relato de eventos adversos, incluindo falha terapêutica, dirigindo esses relatos para a ANVISA. Resposta: As contribuições são todas baseadas em argumentos teóricos. Faltam estudos mostrando maior segurança de uma forma de apresentação em relação à outra. Não há relatos de avaliações de farmacovigilância mostrando maior risco de uma em relação à outra forma de apresentação.

Uma última contribuição sugeria mudar o texto do protocolo, onde se lê: o comitê de especialistas deve ser constituído por 2 médicos neurologistas, deve-se inserir o médico fisiatra, com especialização no manejo de TBA. Resposta: Sugestão acatada e o texto do PCDT foi alterado.



DELIBERAÇÃO FINAL

Ao 1º (primeiro) dia do mês de fevereiro de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação da Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 234/2016.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DISTONIAS E ESPASMO HEMIFACIAL

1 INTRODUÇÃO

A distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que produzem movimentos anormais, posturas anormais ou ambos. Os movimentos são tipicamente estereotipados, em torção, podendo ser tremulantes. A distonia é com frequência iniciada ou exacerbada por movimento ou postura, e associada a transbordamento da ativação muscular (1).

As distonias são classificadas, segundo a Movement Disorders Society (1), em dois eixos baseados nas características clínicas (Eixo 1) e na etiologia (Eixo 2). O principal objetivo dessa classificação é facilitar o reconhecimento clínico, o diagnóstico e, por consequência, uma escolha terapêutica adequada.

O Eixo 1, que enfoca as manifestações clínicas das distonias, inclui quatro características baseadas nos seguintes fatores: idade de início, distribuição corporal, padrão temporal e qualquer manifestação clínica associada.

1. Idade de início

Do nascimento aos 2 anos

Crianças de 3-12 anos

Adolescentes de 13-20 anos

Adultos de 21-40 anos

Adultos acima de 40 anos

2. Distribuição corporal

Focal: afeta uma região isolada do corpo

Segmentar: envolve duas partes vizinhas: por exemplo, o pescoço e um braço; tronco e região cervical; um braço e ombro, ou ambos os braços; uma perna (ou ambas) e tronco

Multifocal: afeta duas ou mais partes não vizinhas do corpo

Generalizada: tronco e pelo menos dois outros sítios

Hemidistonia: braço e perna ipsilateral



3. Padrão temporal

Curso: estático ou progressivo

Variabilidade: persistente, ação-específica, flutuação diurna ou paroxística

4. Coexistência de outros movimentos anormais

Isolada

Combinada com outro distúrbio do movimento

Associada a outras manifestações neurológicas

Associada a manifestações sistêmicas

O Eixo 2, baseado na etiologia presumida, é classificado de acordo com evidência de patologia do sistema nervoso (processo degenerativo, lesão estrutural ou ambos) e hereditariedade (hereditária ou adquirida). Quando a etiologia não é definida, é classificada como idiopática.

A incidência das formas focais de distonia é estimada em dois novos casos por milhão de habitantes por ano, resultando em uma prevalência de 29,5 casos por 100.000 habitantes (1, 2). Esses números são maiores do que de outras doenças neurológicas bem conhecidas, como doença do neurônio motor, miastenia *gravis* ou doença de Huntington.

O tratamento das distonias é essencialmente sintomático e se baseia no alívio das contrações musculares, revertendo os movimentos e as posturas anormais e a dor associada, e prevenindo contraturas e deformidades. A toxina botulínica tipo A (TBA) representa uma opção reconhecida para esse tratamento, sendo considerada o tratamento de escolha na maioria das distonias (2).

O espasmo hemifacial é definido como uma condição na qual ocorrem contrações involuntárias clônicas irregulares ou movimentos tônicos dos músculos inervados pelo sétimo nervo craniano ipsilateral. Os espasmos geralmente começam como "espasmos" da pálpebra inferior, seguidos pelo envolvimento periorbital e dos músculos faciais, periorais e platisma. Essa condição, muitas vezes, leva ao constrangimento social e interfere na visão por fechamento involuntário dos olhos. Embora o espasmo hemifacial seja, muitas vezes, atribuído a uma compressão vascular do nervo facial ipsilateral, outras etiologias devem ser



consideradas no diagnóstico diferencial, visto que esse espasmo pode ser confundido com outros distúrbios do movimento, como blefaroespasma, miocímia facial, tiques, distonia oromandibular e espasmo hemimastigatório (3).

O tratamento sintomático não invasivo mais eficaz do espasmo hemifacial consiste em injeções de TBA em intervalos de 3 a 4 meses, conforme a resposta clínica. Em casos graves e refratários, a cirurgia de descompressão vascular está indicada (4).

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

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

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico sindrômico das distonias é baseado nos achados clínicos. Em algumas situações específicas, o diagnóstico depende da realização de um exame confirmatório. Esse é o caso das distonias laríngeas, quando a realização da videolaringoscopia é necessária para diagnóstico e aplicação de toxina botulínica. A investigação de um diagnóstico etiológico deve ser sempre perseguida, com o intuito de proporcionar um tratamento mais adequado aos pacientes portadores de distonia. No entanto, a maior parte das distonias focais será de etiologia idiopática.

As características clínicas que constituem os critérios diagnósticos para as distonias focais passíveis de tratamento com toxina botulínica são descritas abaixo. Nas formas segmentares, ocorre o envolvimento de duas partes vizinhas: por exemplo, o pescoço e um braço; tronco e região cervical; um braço e ombro, ou ambos os braços; uma perna (ou ambas) e tronco. Portanto, as distonias segmentares são, na realidade, uma combinação de distonias focais adjacentes, e o tratamento com toxina botulínica também pode ser utilizado com eficácia e segurança.



3.1 DISTONIAS CRANIOFACIAIS

Blefaroespasma

Blefaroespasma é a contração espasmódica involuntária e bilateral do músculo orbicular dos olhos que causa fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado. Contrações da musculatura frontal e de músculos médios e inferiores da face podem ocorrer concomitantemente, na chamada síndrome de Meige (5). Os primeiros sintomas costumam ser sensação de irritação ocular ou hipersensibilidade à luz, ocasionando aumento da frequência do piscamento. A intensidade vai aumentando gradualmente até se tornar uma contratura espasmódica, dificultando a abertura ocular. Em alguns casos, pode haver grande dificuldade de visão (cegueira funcional) devido aos espasmos, sendo necessária ajuda para a realização das atividades habituais (6, 7).

Distonia oromandibular

Distonia oromandibular caracteriza-se por contrações espasmódicas da musculatura mastigatória (temporal e masseter), facial inferior (orbicular da boca, complexo submentoniano, pterigóideos lateral e medial), lingual, labial e, esporadicamente, cervical (platisma). Os espasmos causam dificuldade de abrir ou fechar a boca devido ao desvio lateral da mandíbula, trismo ou bruxismo e desvio lateral ou superior ou protrusão da língua (2, 8). Dessa forma, dificultam a mastigação, deglutição e articulação das palavras e causam limitação funcional e embaraço social para muitos pacientes (9).

3.2 DISTONIA LARÍNGEA OU DISFONIA ESPASMÓDICA

Distonia laríngea é uma forma de distonia focal que compromete os músculos da prega vocal, da laringe e da faringe envolvidos no processo de vocalização. Pode estar associada à distonia de outros músculos faciais. Existem duas formas de distonia laríngea: distonia adutora e abduutora.

Na distonia adutora, ocorre adução exagerada e irregular da prega vocal, que determina um padrão de voz cansado, com timbre metálico, áspero, tenso-estrangulado, do tipo sufocado, com início e término abruptos (voz entrecortada), devido a quebras curtas na



fonação. A fala tem redução da maciez e se torna menos compreensível, embora o canto seja usualmente menos afetado do que a fala propriamente dita, exceto nos casos severos.

Na distonia abduutora (forma menos frequente), ocorre contração sustentada dos músculos cricoaritenóideos posteriores, com abdução exagerada da prega vocal. A voz fica reduzida em volume, assoprada ou sussurrada, e é produzida com esforço, resultando em segmentos afônicos e dificultando a compreensão (10, 11).

3.3 DISTONIA CERVICAL

Distonia cervical, previamente chamada de torcicolo espasmódico, é o tipo mais comum de distonia focal. Caracteriza-se por contração involuntária de músculos da região cervical de forma assimétrica, ocasionando alterações da postura cefálica, como desvio lateral, para frente, para trás, rotação ou ainda uma combinação desses movimentos. Além disso, é comum a variação na intensidade dos espasmos, que costumam piorar durante períodos de estresse e de cansaço e melhorar com o repouso ou quando em decúbito. A dor é uma manifestação comum das distonias cervicais, presente em cerca de dois terços dos pacientes (2, 12, 13).

A distonia cervical pode ser classificada quanto ao tipo de movimento cervical em:

- Tipo I: cabeça rotada para um lado, com elevação do ombro ipsilateral
- Tipo II: cabeça rotada para um lado
- Tipo III: cabeça inclinada para um lado, com elevação do ombro ipsilateral
- Tipo IV: cabeça inclinada para trás

No entanto, frequentemente ocorre combinação de movimentos em vários planos (50% dos indivíduos apresentam movimentos involuntários em dois planos, 35% em um plano, e 11% em três planos). A forma com inclinação anterior da cabeça do tipo *anterocolis* puro, por exemplo, é uma condição rara, mas cerca de 1-24% dos casos de distonias cervicais complexas apresentam um componente *anterocolis*. Aplicando o conceito *colis-caput*, as distonias cervicais podem ser subdivididas em *anterocolis*, *anterocaput* e mudança sagital da cabeça para frente. O mesmo é válido para as formas de inclinação lateral (*laterocolis*, *laterocaput* e desvio lateral) e formas de desvio posterior (*retrocollis* e *retrocaput*). O reconhecimento dessas diferentes formas de distonia cervical e a caracterização se o componente predominante é *colis* ou *caput* são fundamentais para a seleção correta



dos músculos a serem injetados com toxina botulínica. Em caso de insucesso do tratamento inicial, os músculos injetados devem ser reavaliados e reconsiderados. Em alguns casos complexos, para identificação correta dos músculos distônicos é necessária a utilização de eletromiografia (EMG) ou tomografia computadorizada (14).

3.4 DISTONIA DE MEMBRO

Nesse tipo de distonia focal, ocorre envolvimento de um dos membros. Uma forma comum de distonia de membro é a distonia tarefa-específica, também conhecida como câibra do escrivão, ocupacional ou de tarefa. Nela, ocorre uma excessiva contração muscular simultânea de músculos antagonistas do antebraço apenas durante um ato específico, em geral o de escrever. Normalmente, costuma permanecer restrita ao membro que está sendo utilizado, afetando mais frequentemente o grupo de músculos flexores do antebraço (15), mas o compartimento extensor também pode estar envolvido. Pode ocorrer evolução do quadro, com as contrações musculares sendo desencadeadas pela realização de outros movimentos ou surgindo mesmo durante o repouso. É possível que esse distúrbio seja consequência da atividade repetitiva do membro em indivíduos geneticamente predispostos (16).

3.5 ESPASMO HEMIFACIAL

Espasmo hemifacial é um dos distúrbios mais comuns dos movimentos craniofaciais e consiste em movimentos involuntários irregulares tônicos ou clônicos dos músculos de um só lado da face (orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior), além do platisma. O espasmo hemifacial caracteriza-se por espasmos musculares frequentemente associados à compressão do nervo facial por estruturas vasculares, na saída do tronco cerebral (17). Quando ocorre contração do orbicular dos olhos e fechamento do olho, parte da musculatura frontal usualmente se contrai. Esse sinal, descrito por Babinski, é tipicamente presente no espasmo hemifacial, mas não no blefaroespasmo. Embora quase sempre unilaterais, casos raros de espasmo hemifacial bilateral têm sido descritos (3).



4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes que apresentarem uma das formas abaixo, de acordo com os critérios diagnósticos descritos no item 4 deste protocolo:

Distonias focais:

- Blefaroespasma
- Distonia oromandibular
- Distonia laríngea
- Distonia cervical
- Distonia de membro
- Distonias segmentares
- Espasmo hemifacial

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Gravidez;
- Amamentação;
- Hipersensibilidade à TBA ou a um de seus componentes;
- Doença neuromuscular associada (por exemplo, doenças do neurônio motor, miastenia *gravis*);
- Uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular, como aminoglicosídeos;
- Presença provável de anticorpos contra a TBA, definida por perda de resposta terapêutica após um determinado número de aplicações em paciente com melhora inicial;
- Perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

6 TRATAMENTO

O tratamento das distonias e do espasmo hemifacial é feito com a TBA, que é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, que é o principal neurotransmissor da placa motora. A TBA promove a interrupção da transmissão neuronal com consequente bloqueio



neuromuscular e, por esse motivo, é usada em condições que se caracterizam por atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias. Após a aplicação local, a TBA difunde-se pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância em relação a esse ponto. A difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados, podendo ocasionar eventos adversos (18).

O uso clínico da TBA teve início na década de 1980 e, desde então, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados e metanálises, têm demonstrado sua eficácia e segurança no tratamento das distonias focais. Este protocolo inclui as apresentações atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e que, individualmente, tiveram sua eficácia clínica demonstrada no tratamento das distonias focais. As apresentações comerciais de TBA têm formas de armazenamento e diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos que apresentam o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. O médico deverá conhecer suas similaridades e diferenças, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas. Não existem unidades-padrão internacionais, e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outra, ou seja, as unidades de uma formulação de TBA são exclusivas para aquele produto. As formulações existentes devem ser tratadas como produtos biológicos quanto à equivalência de doses, e estas devem ser definidas conforme as características individuais de cada produto.

As doses e os pontos de aplicação são diferentes entre as formulações de TBA-1 e TBA-2 (19). Até o momento, apesar da dificuldade de estabelecer um consenso sobre a proporção mais adequada, a literatura internacional aceita uma proporção de 1:3 ou 1:4 entre a TBA-1 e a TBA-2 (20-23).

A forma farmacêutica e o número de unidades/frasco das apresentações de TBA são reproduzidas na Tabela 1.

Tabela 1: Forma farmacêutica e apresentação da TBA

	TBA-1	TBA-2
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável
Número de unidades/frasco	100 U	500 U

TBA: toxina botulínica tipo A.



Blefaroespasma

Existem vários estudos avaliando a eficácia da TBA no tratamento do blefaroespasma. Uma revisão que analisou 55 estudos, com mais de 2.500 pacientes no total, concluiu ser a TBA altamente efetiva no tratamento dessa condição, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 90% e duração média de efeito entre 2 e 3,5 meses (24). Uma metanálise concluiu por um grau de recomendação B (dois estudos de nível II) para o tratamento do blefaroespasma com TBA (20, 25).

Usualmente, administra-se a TBA em três a cinco pontos do músculo *orbicularis oculi*, bilateralmente (26). Deve-se evitar a porção central da pálpebra superior, para que não ocorra a indesejada difusão para o músculo elevador da pálpebra superior, com risco de ptose palpebral. Injeções centrais na pálpebra inferior também devem ser evitadas, sendo que, quanto mais próximo da borda palpebral for injetada a toxina, maior o risco de efeitos adversos oculares (21). As doses recomendadas para aplicação no músculo *orbicularis oculi* encontram-se reproduzidas na Tabela 2 (18).

Tabela 2: Doses recomendadas de TBA para blefaroespasma por aplicação

	TBA-1 (U)	TBA-2 (U)
Dose por ponto	2,5-5	20
Dose total por olho	10-30	40-140

TBA: toxina botulínica tipo A.

Se a resposta clínica inicial for inadequada, a dose total pode ser aumentada em cerca de duas a quatro vezes, evitando doses maiores que 30 U no total por olho. Doses maiores que 5 U de TBA-1 por ponto de aplicação não trazem benefício adicional e não devem ser utilizadas (27, 28). Em pacientes com contração concomitante da região da sobrancelha ou dos demais músculos faciais (síndrome de Meige), pontos adicionais de injeção podem ser aplicados nos músculos corrugador, frontal, zigomático, risório ou platisma (29, 30), em doses semelhantes.

Espasmo hemifacial



Poucos ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram o uso de TBA nesse caso. No entanto, há evidências de que o tratamento com TBA melhora cerca de 88% dos casos de espasmo hemifacial (24). Trata-se de uma das condições clínicas mais frequentes em ambulatórios de distúrbios do movimento, que ocasiona desconforto e perda funcional da visão decorrente da contração da musculatura orbicular dos olhos. De acordo com o Subcomitê de Avaliação da Academia Americana de Neurologia, há uma recomendação de grau C para o tratamento do espasmo hemifacial com TBA (um estudo classe II e um estudo classe III) (25).

As injeções podem ser administradas tanto por via subcutânea quanto intramuscular. A literatura não é conclusiva com relação aos locais de aplicação e às doses padrão empregadas, mas, usualmente, doses similares às utilizadas no blefaroespasmo são aplicadas no músculo *orbicularis oculi* (29), e doses adicionais de 2,5-5 U são administradas nos demais músculos faciais, em geral ao nível do malar e da musculatura zigomática (31). A resposta clínica começa a ser observada cerca de 2 a 4 dias após as injeções e atinge um pico de ação ao fim da primeira semana (32), e o efeito persiste por aproximadamente 16 semanas (30, 32, 33). A dose total utilizada é 17,5-50 U de TBA-1 ou 50-200 U de TBA-2.

Distonia oromandibular

O tratamento dessa condição com TBA requer um detalhado conhecimento da anatomia local. Nos casos em que há abertura da boca, os principais músculos envolvidos são aqueles do complexo submentoniano e pterigóideo lateral. Quando o espasmo é de fechamento da boca, os principais músculos são o masseter, o pterigóideo medial (ou interno) e o temporal.

O tratamento com TBA, em estudos não controlados, promoveu melhora em até dois terços dos pacientes (34). As doses recomendadas para esse tratamento estão reproduzidas na Tabela 3 (27, 34).

Tabela 3: Doses recomendadas de TBA para distonia oromandibular por aplicação

Músculos/doses totais	TBA-1 (U)	TBA-2 (U)
Complexo submentoniano	12,5-50	40-200
Masseter	25-75	75-300



TBA: toxina botulínica tipo A.

Distonia laríngea ou disfonia espasmódica

Antes que um paciente seja considerado candidato a injeções com TBA, o diagnóstico de distonia laríngea deve ser confirmado por avaliação neurológica e otorrinolaringológica. Os achados clínicos devem ser documentados por videolaringoscopia, e a administração da TBA deve ser executada pelo ou com acompanhamento do otorrinolaringologista.

Na disfonia espasmódica adutora (forma mais comum), o músculo tireoaritrnóideo deve ser localizado, e injeções percutâneas de TBA devem ser realizadas através da membrana cricotireoideia, com uma dose recomendada de TBA-1 entre 4-10 U por aplicação, de acordo com a severidade da distonia (35).

Os benefícios verificados do tratamento com TBA envolvem melhora significativa da gravidade dos sintomas sob vários aspectos, conforme demonstrado por diversos estudos, incluindo metanálises (36, 37) e estudos de coorte (38). A melhora nos parâmetros fisiológicos, acústicos e de autopercepção foi estatisticamente significativa, com variação de cada medida entre 74-91%, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada entre injeções uni ou bilaterais. A melhora da voz observada começa após 24-72 horas da aplicação e dura cerca de 4 meses (39). O tratamento da distonia laríngea com TBA possui recomendação de grau B (um estudo classe I) (25).

Distonia cervical

O tratamento da distonia cervical com TBA possui recomendação de grau A (estudos de nível I) (25). Ocasionalmente melhora significativa da posição anormal da cabeça e da dor, quando comparado com placebo (40, 41). Cerca de 80% dos pacientes apresentam melhora do desvio postural e 76-93% têm melhora da dor. A melhora clínica tende a ser observada em torno de 7 dias após a aplicação, mas, em alguns casos, pode levar até 4-8 semanas para aparecer (42). O pico de resposta ocorre em 4 a 6 semanas, e a duração do efeito é de cerca de 3 meses (43, 44). A correta seleção dos músculos envolvidos, de acordo com o tipo de distonia cervical, é o fator mais importante para a adequada resposta ao tratamento. As doses e os músculos são sumarizados na Tabela 4 (18):



Tabela 4: Doses recomendadas de TBA para distonia cervical por aplicação

Tipos	Músculos	Pontos de aplicação	TBA-1 (U)	TBA-2 (U)
Tipo I: cabeça girando para o lado e elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	Mínimo 2	50-100	150-400
	Elevador da escápula	1-2	50	200
	Escaleno mínimo	2	25-50	75-200
	Esplênio	1-3	25-75	75-300
	Trapézio	1-8	25-100	75-400
Tipo II: cabeça rotada para um lado	Esternocleidomastóideo	Mínimo 2, se dose maior que 25 U	25-100	75-400
Tipo III: cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	Mínimo 2	25-100	75-400
	Elevador da escápula	Mínimo 2	25-100	75-400
	Escaleno	Mínimo 2	25-75	75-300
	Trapézio	1-8	25-100	75-400
Tipo IV: cabeça inclinada para trás	Esplênio bilateral	2-8	50-200	150-800
	Trapézio	1-8	25-100	75-400

TBA: toxina botulínica tipo A.

Como mencionado previamente, nas distonias cervicais, frequentemente se encontra uma combinação de movimentos em vários planos. Essas formas são, inclusive, mais comuns que formas isoladas de distonias. É importante também identificar se o componente predominante é *colis* ou *caput*, e se desvios do plano sagital da cabeça também não estão associados (14, 45-48).

Distonia de membro

Três ensaios clínicos demonstraram uma melhora significativa da postura ou da dor associada à distonia de membro em pelo menos uma das aplicações (49-51), determinando uma recomendação de grau B para o uso da TBA no tratamento dessa condição (um estudo de nível I e três estudos de nível III) (25). A resposta clínica se inicia, aproximadamente, 1 semana após a injeção, com efeito máximo em 2 semanas e duração em torno de 3 meses. No entanto, apesar do benefício inicial, somente um terço dos pacientes permanece em tratamento continuado por mais de 2 anos (52). Pacientes do sexo feminino e aqueles com punho em flexão têm melhor prognóstico, enquanto os com tremor distônico associado



apresentam pobre resposta (15). Não há estudos comparativos entre TBA-1 e TBA-2 para essa distonia. As doses recomendadas para o tratamento da distonia de membros estão descritas na Tabela 5 (18).

Tabela 5: Doses recomendadas de TBA para distonia de membros por aplicação

Músculos	TBA-1 (U)	TBA-2 (U)
Flexor profundo dos dedos	20-40	60-120
Flexor ulnar do carpo		
Flexor superficial dos dedos	25-50	75-150
Flexor radial do carpo		
Flexor longo do polegar	10-20	30-50
Extensor longo do polegar		
Pronador redondo	20-30	60-100
Lumbricais/extensor do dedo índice	5-10	15-30
Extensor comum dos dedos	15-25	50-75

TBA: toxina botulínica tipo A.

Com relação às aplicações em músculos de membros superiores e inferiores, assim como ocorre com as distonias segmentares, diferentes grupos musculares devem ser injetados. A dose total por sessão de tratamento deve seguir as recomendações das bulas oficiais dos medicamentos, dividida entre os músculos selecionados. A determinação das doses baseia-se nos seguintes fatores: intensidade da distonia do segmento atingido, comprometimento funcional, peso corporal, tamanho e número de músculos a serem tratados.

6.1 FÁRMACO

- Toxina botulínica: frasco-ampola de 100 e 500 UI

6.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Com relação às técnicas de aplicação da TBA, são feitas as seguintes recomendações:

- A aplicação deve ser realizada por médico capacitado;



- Utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para reconstituição;
- Evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e a aspiração do medicamento para a seringa de injeção;
- Indicar e modificar as injeções (doses e pontos de aplicação) de acordo com o resultado terapêutico obtido após cada aplicação;
- Aplicar as injeções em múltiplos pontos em cada músculo (pelo menos dois pontos, podendo ser mais nos músculos grandes);
- Em adultos, recomenda-se uma dose máxima por aplicação de TBA-1 = 360 U e de TBA-2 = 1.000 U;
- Em crianças, recomenda-se uma dose máxima, por sessão de aplicação, de 6 U/kg ou 300 U de TBA-1. A TBA-2 não foi registrada para tratamento das distonias em menores de 2 anos;
- Administrar a TBA em todos os músculos desejados na mesma sessão de aplicação;
- Respeitar um intervalo mínimo de 3 meses entre as aplicações de TBA (para diminuir o risco de formação de anticorpos contra a toxina), mesmo que sejam em músculos diferentes;
- Considerar o uso de EMG para as aplicações de TBA: segundo a literatura (53), as taxas de melhora são semelhantes entre as aplicações guiadas ou não por EMG, concluindo que seu uso não é necessário na maioria dos pacientes. Mesmo assim, para casos especiais, quando determinados músculos não podem ser adequadamente palpados ou quando o paciente é refratário à abordagem convencional, pode-se utilizar EMG ou eletroestimulação para otimizar a administração da toxina, a critério do Comitê de Especialistas.

6.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento é indeterminado e deve ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica e não houver nenhum dos critérios de exclusão. As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. Será considerada falha terapêutica o fato de os pacientes não obterem os benefícios esperados com o tratamento ou apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram em suas atividades habituais.



6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não há um tratamento que resulte na cura definitiva das distonias, sendo possível apenas promover um alívio sintomático. Os principais benefícios esperados do tratamento com TBA são:

- Diminuição da frequência e da gravidade dos espasmos;
- Diminuição da dor ou do desconforto ocasionados pelos espasmos;
- Melhora da atividade funcional e da qualidade de vida dos pacientes.

7 MONITORIZAÇÃO

7.1 EFEITOS ADVERSOS

As injeções de TBA são geralmente bem toleradas, e não há diferenças significativas entre as apresentações comerciais de TBA com relação a seus efeitos adversos. Os mais comuns estão relacionados aos locais de injeção ou à fraqueza excessiva dos músculos injetados, a qual, em geral, é transitória, mas que pode ter variados graus de intensidade (28, 33). O uso repetido da TBA pode causar fraqueza e atrofia dos músculos estriados (28, 54).

Efeitos adversos sistêmicos são raros e consistem de um quadro semelhante ao viral, que é transitório, mas que pode persistir por algumas semanas. Injeções intravasculares acidentais podem ocasionar fraqueza muscular generalizada (44). Abaixo estão relacionados alguns dos principais efeitos adversos da TBA:

- Relacionados aos locais da injeção: sensação dolorosa e equimoses ou hematomas locais;
- Relacionados aos músculos periorbitais: os mais comuns são lacrimejamento, fotofobia e irritação ocular. Pode ocorrer fraqueza muscular excessiva, que impossibilita o fechamento ou a abertura dos olhos. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem ptose palpebral, que melhora espontaneamente em menos de 2 semanas (33). Outras complicações incluem visão turva, equimoses locais, exotropia ou endotropia (estrabismo) e diplopia. Alguns pacientes relatam redução acentuada do piscamento, levando a olho seco e queratite;
- Relacionados aos músculos cervicais: disfagia é o efeito adverso mais comum (55,



56). Parece haver relação entre o surgimento de disfagia e a difusão de TBA, seja pela aplicação de altas doses, seja pelos músculos injetados. Boca seca, paralisia da prega vocal e fraqueza da musculatura cervical também podem ocorrer. Comprometimento respiratório é um evento adverso grave que pode ocorrer com injeções na região cervical, em torno da boca e nas cordas vocais. Pneumotórax é uma complicação rara, potencialmente grave, que pode ocorrer por penetração pleural ao serem aplicadas injeções cervicais baixas ou na região dorsal.

7.2 CONTRAINDICAÇÕES

Entre as contraindicações à TBA, incluem-se a hipersensibilidade a ela ou a um de seus componentes, o diagnóstico de miastenia *gravis* ou doenças do neurônio motor. Deve-se evitar a utilização em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, assim como em pacientes em uso de aminoglicosídeos e outros potencializadores do bloqueio neuromuscular. Não se deve administrar TBA a pacientes com infecção local na área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes com coagulopatia ou em uso de anticoagulantes. Tais medidas incluem maior compressão do local da injeção e, sempre que possível, correção de distúrbios da coagulação previamente às injeções.

7.3 DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS CONTRA TBA

Embora a maioria dos pacientes continue a responder às injeções de TBA, alguns se tornam menos responsivos ao longo do tempo, ou até mesmo refratários ao tratamento. Ainda que problemas técnicos, como local de aplicação ou dose insuficiente, possam justificar a perda do benefício de resposta, é frequente, entre os médicos aplicadores, atribuir-se o fracasso terapêutico ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a TBA. Não existem dados comparando a probabilidade de desenvolver anticorpos anti-TBA entre as diferentes preparações de TBA disponíveis. Um produto comercial cuja formulação é livre de complexos proteicos acessórios não levou à produção de anticorpos neutralizadores em estudos clínicos, mas não demonstrou maior eficácia ou redução de efeitos adversos em relação aos demais (57-59). Dessa forma, a melhor estratégia para evitar a formação de anticorpos neutralizantes da TBA ainda é buscar sempre a menor dose e o maior intervalo interdoses possível, independentemente da apresentação comercial que



estiver em uso.

8 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Como o tempo de tratamento é indeterminado e o intervalo de aplicação depende do tipo de distonia e da resposta do paciente, o acompanhamento pós-tratamento deve ocorrer a cada aplicação, podendo o paciente ter ou não a aplicação subsequente, conforme o item Monitorização.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que a confirmação do diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com distonias e espasmo hemifacial sejam feitos em serviços especializados e com profissionais capacitados para a aplicação de TBA. A equipe deve ser constituída por, no mínimo, dois médicos com especialidade em neurologia, neurocirurgia ou fisiatria.

O objetivo desses serviços é viabilizar uma estrutura de apoio para o SUS para o atendimento dos pacientes com a aplicação da TBA e o acompanhamento da resposta terapêutica, promovendo, assim, o uso racional do medicamento e dos recursos humanos e materiais.

A experiência com a criação de um serviço especializado em distonias e espasmo hemifacial e com a implantação dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde para o tratamento com TBA levou, ao longo dos anos, a uma redução significativa nos gastos públicos com esse tratamento, além de permitir uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos (60).

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 DECISÃO



Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre as distonias e espasmo hemifacial no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estes distúrbios;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação No 234/2017, o Relatório de Recomendação no 252 - Fevereiro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Distonias e Espasmo Hemifacial.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral de distonias e espasmo hemifacial, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das distonias e espasmo hemifacial.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com esses distúrbios em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 376/SAS/MS, de 10 de novembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 215, de 11 de novembro de 2009, seção 1, páginas 61-64.



FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
2. Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(4):468-76.
3. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord.* 2011;26(9):1582-92.
4. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):27-31.
5. Maurri S, Brogelli S, Alfieri G, Barontini F. Use of botulinum toxin in Meige's disease. *Riv Neurol.* 1988;58(6):245-8.
6. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):767-72.
7. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol.* 1983;13(4):402-11.
8. Tolosa E, Martí M. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders: neurologic principles and practice.* New York: McGraw-Hill; 1997. p. 429-41.
9. Yébenes J, Pernaute R, Tabernero C. Symptomatic Dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders: neurologic principles and practice.* New York: McGraw-Hill; 1997. p. 455-75.
10. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases. *Laryngoscope.* 1988;98(6 Pt 1):636-40.
11. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. *Adv Neurol.* 1988;49:317-27.
12. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord.* 1991;6(2):119-26.



13. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991;41(7):1088-91.
14. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, Reichel G, Truong D. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci*. 2015;355(1-2):37-43
15. Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 1:55-9.
16. Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol*. 1998;55(5):601-3.
17. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1740-7.
18. Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2003. p. 463.
19. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord*. 2005;20(8):937-44.
20. Nussgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235(4):197-9.
21. Sampaio C, Ferreira J, Simões F, Rosas M, Magalhães M, Correia Aea. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A--Dysport and Botox--assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*. 1997;12(6):1013-8.
22. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):6-12.
23. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas J, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):459-62.
24. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 1:21-4.



25. Simpson D, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-706.
26. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 1:21-9.
27. Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol*. 1988;50:583-91.
28. Patrinely JR, Whiting AS, Anderson RL. Local side effects of botulinum toxin injections. *Adv Neurol*. 1988;49:493-500.
29. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987;2(4):237-54.
30. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci*. 1988;15(3):276-80.
31. Tolosa E, Marti MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. *Adv Neurol*. 1988;49:479-91.
32. Mauriello JA Jr, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmology*. 1987;94(8):976-9.
33. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1529-34.
34. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology*. 1999;53(9):2102-717.
35. Teive HA, Scola RH, Werneck LC, Quadros Ad, Gasparetto EL, Sá DS, et al. [Use of botulinum toxin in the treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): preliminary study of twelve patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(1):97-100.
36. Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res*. 2002;45(3):469-81.
37. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *Int J Lang Commun Disord*. 1998;33 Suppl:327-9.



32. Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, Orloff LA. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. *J Voice*. 2004;18(3):415-22.
39. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope*. 1998;108(10):1435-41.
40. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD003633.
41. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40(8):1213-8.
42. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(8):633-9.
43. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40(2):277-80.
44. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J R Soc Med*. 1992;85(9):524-9.
45. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, Marti MJ, Maisonobe P, Om S. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):111-5.
46. Finsterer J, Revuelta GJ. Anterocollis and anterocaput. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;127:44-53.
47. Mordin M, Masaquel C, Abbott C, Copley-Merriman C. 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 16;4(10):e005150.
48. Rodrigues FB, Duarte G, Marques R, Castelão M, Ferreira JJ, Moore P, et al. Botulinum toxins type A and B for cervical dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm-an update of cochrane movement disorders group systematic reviews. *Mov Disord*. 2015; 30 Suppl 1: S203-4.



49. Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology*. 1993;43(1):183-5.
50. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):627-30.
51. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord*. 1995;10(4):466-71.
52. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology*. 1994;44(1):70-6.
53. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*. 1992;42(4):878-82.
54. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(7):920-3.
55. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin "A" in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):813-6.
56. Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(12):1699-707.
57. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A, et al. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(9):1345-53.
58. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S; U.S. XEOMIN Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):103-9.
59. Comella C. Treatment of dystonia [Internet]. UpToDate; 2014. [cited 2016 Jan 6]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dystonia>.
60. Picon P, Guarany F, Socal M, Leal M, Laporte E, Schestatsky P, et al. Implementation of Brazilian Guidelines for Botulinum Toxin: a three-year follow-up of a cost-reduction strategy in the public health system of Rio Grande do Sul. Oral presentation, 4th HTAI (Health Technology Assessment International) Annual Meeting; 2007 Jun 17-20; Barcelona, Spain.





APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura obedeceu a uma estratégia de busca realizada na PubMed/MEDLINE em 01/10/2009. As palavras-chave (em inglês) utilizadas na busca foram: “dystonia, torticollis, cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, writer`s cramp, Meige syndrome, essential tremor, laryngeal dystonia, spasmodic dysphonia, e orofacial dystonia”. As buscas foram realizadas combinando cada uma das palavras-chave com o termo *botulinum toxin*, restringindo-se a pesquisa a ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises, sem limite de tempo.

Dos 90 artigos identificados, foram excluídos os estudos metodologicamente inadequados ou com tamanho amostral muito reduzido, sendo selecionadas cinco revisões sistemáticas/metanálises e 18 ensaios clínicos.

Para a atualização deste PCDT em 06/01/2016, foi realizada nova busca da literatura.

Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia: ““Dystonia”[Mesh]) OR “Meige Syndrome”[Mesh]) OR “Torticollis”[Mesh]) OR “Cervical Dystonia, Primary” [Supplementary Concept]) OR “Blepharospasm”[Mesh]) OR “Hemifacial Spasm”[Mesh]) OR “Dystonic Disorders”[Mesh]) OR “Essential Tremor”[Mesh]) OR “laryngeal dystonia” OR “spasmodic dysphonia” OR “orofacial dystonia” AND “Therapeutics”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Guideline, Meta-Analysis, From 2009/10/02, Humans, English, Portuguese, Spanish”. Foram localizadas 206 referências; dessas, 16 foram selecionadas para leitura na íntegra.

Na base EMBASE, foi utilizada a estratégia: “‘dystonia’/exp OR ‘torticollis’/exp OR ‘cervical dystonia’/exp OR ‘blepharospasm’/exp OR ‘hemifacial spasm’/exp OR ‘writer`s cramp’/exp OR ‘meige syndrome’/exp OR ‘essential tremor’/exp OR ‘spasmodic dysphonia’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2-10-2009]/sd NOT [10-10-2014]/sd”. Foram localizados 388 estudos; desses, foram selecionados 13 para leitura na íntegra.



Na biblioteca Cochrane, foi utilizada a estratégia: “dystonia OR torticollis OR cervical dystonia OR blepharospasm OR hemifacial spasm OR writer`s cramp OR Meige syndrome OR essential tremor OR laryngeal dystonia OR spasmodic dysphonia OR orofacial dystonia in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2016 in Cochrane Reviews”. Foram localizadas 31 revisões sistemáticas da Cochrane; nenhuma foi selecionada.

Foi ainda consultado o capítulo atualizado sobre o tema da publicação eletrônica UpToDate, versão 19.3.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, bem como estudos avaliando abordagens cirúrgicas ou intervenções não disponíveis ou não aprovadas no Brasil.

A revisão da literatura resultou na exclusão de quatro artigos e inclusão de 13 referências bibliográficas relevantes para o presente protocolo.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

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

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

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

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

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

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

Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada, e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

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



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

() Sim () Não

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