

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Julho/2022

Estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.098/2022, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz

respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

VERSÃO PRELIMINAR

TABELAS

Tabela 1- Proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após 1, 3 e 5 anos da estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS)	53
Tabela 2- Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS) + Melhor Prática Clínica (MPC) versus Melhor Prática Clínica (MPC)	54
Tabela 3- Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da distonia generalizada	55
Tabela 4- Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Generalizada	56
Tabela 5- Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Cervical.....	58
Tabela 6- Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS).	60
Tabela 7- Estimativa do número de pessoas com distonia generalizada e distonia cervical no Brasil elegíveis para o tratamento com estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS)	61
Tabela 8- Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.	62
Tabela 9- Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da DBS para distonia no SUS.	62

QUADROS

Quadro 1- Ficha com a descrição técnica da tecnologia	15
Quadro 2 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	17
Quadro 3- Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia primária generalizada.....	18
Quadro 4 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia cervical.....	19
Quadro 5 – Resultados da avaliação da distonia primária generalizada pela escala Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale de acordo com o delineamento dos estudos.	20
Quadro 6 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com distonia primária generalizada tratados com estimulação cerebral profunda, de acordo com delineamento de estudo.	29
Quadro 7 - Resultados da avaliação da distonia cervical pela escala Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale de acordo com o delineamento dos estudos.	33
Quadro 8 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com distonia cervical de acordo com delineamento de estudo e instrumento utilizado.	40
Quadro 9 – Quantidade de eventos adversos dos estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.	42
Quadro 10 – Quantidade de eventos adversos dos estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.	43
Quadro 11 – Certeza da evidência para estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.	45
Quadro 12 – Certeza da evidência para estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical.	47
Quadro 13- Características do modelo de análise de custo-utilidade da estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical.....	52
Quadro 14- Características da análise de impacto orçamentário.	60
Quadro 15 - Dados encontrados sobre a tecnologia DBS para distonia primária generalizada e cervical.	64
Quadro 16 - Patentes dispositivos para DBS.	66

FIGURAS

Figura 1 – Modelo de Markov	51
Figura 2 - Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia generalizada.	57
Figura 3 - Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia generalizada.....	58
Figura 4 - Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia cervical	59
Figura 5 - Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia cervical.....	59
Figura 6 - Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade.	63

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Tratamento recomendado.....	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1 Preço disponível para a tecnologia	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Perguntas de pesquisa.....	18
6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	19
6.2.1 Distonia primária generalizada	19
6.2.2 Distonia cervical.....	32
6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	42
6.3.1 Distonia primária generalizada	42
6.3.2 Distonia cervical.....	43
6.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	43
6.4.1 Distonia primária generalizada	44
6.4.2 Distonia cervical.....	47
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	51
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	51
7.1 Avaliação econômica	51
7.2 Impacto orçamentário	60
8. ACEITABILIDADE.....	63
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	64
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	64
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	66
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	67
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	73
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	141
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	160

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da ampliação de uso da estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation* – DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários ao tratamento convencional no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical nas populações adulta e pediátrica refratárias ao tratamento convencional, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Estimulação cerebral profunda – *Deep Brain Stimulation* (DBS)

Indicação: Dystonia primária generalizada e dystonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários ao tratamento convencional.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A dystonia é um distúrbio neurológico caracterizado por contrações musculares involuntárias, responsáveis por posturas e movimentos anormais. Sua expressão clínica é determinada pela gravidade e distribuição dos músculos envolvidos, desde variações focais e segmentares mais leves, a casos mais graves de manifestação generalizada. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre o cuidado de Dystonia e Espasmo Hemifacial que preconiza a utilização da Toxina Botulínica Tipo A (TBA). A estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS) é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de várias doenças neurológicas, normalmente em casos refratários à terapia usual. A DBS consiste na implantação de um dispositivo médico para fornecer estimulação elétrica a regiões específicas do cérebro. Tendo em vista que existem produtos de saúde aprovados pela Anvisa para realização da DBS e que o procedimento já está disponível no SUS para determinadas condições, o presente relatório foi desenvolvido com o objetivo de compreender a viabilidade de ampliação de uso desse procedimento no SUS para o tratamento de dystonia primária generalizada e dystonia cervical.

Pergunta: O uso da DBS é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de dystonia primária generalizada e dystonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários ao tratamento convencional?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, IBECs, BRISA (via BVS), considerando o tratamento de dystonia primária generalizada e dystonia cervical com o procedimento de estimulação cerebral profunda. Foram estabelecidos critérios de elegibilidade abrangentes devido à escassez de estudos disponíveis na literatura científica. Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB 2.0 para Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) para os estudos observacionais. A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Para dystonia primária generalizada, foram incluídos 17 estudos que envolveram 350 pacientes, entre crianças e adultos. Entre os estudos identificados um era ensaio clínico randomizado (ECR) que comparou DBS e *sham*; os demais estudos eram ensaios clínicos não randomizados (n=4) ou observacionais (estudos de coorte (n=10) e séries de casos (n=2)). O ECR analisado incluiu tanto crianças quanto adultos e avaliou no total 40 pacientes. Os resultados apresentados foram positivos na redução do comprometimento motor (redução de 39,3%) e da incapacidade (redução de 37,5%) em pacientes que realizaram a DBS, avaliados pela escala *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS). É importante destacar a consistência em relação aos resultados de sempre mostrarem benefício e a magnitude do efeito, que é relevante clinicamente. Os estudos observacionais incluídos também sugerem resultados positivos com o uso da DBS, com qualidade geral da evidência variando de baixa a muito baixa devido ao risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de potenciais fatores de confundimento e/ou problemas relacionados ao cegamento (ausência de descrição ou relato inadequado). Para dystonia cervical, foram incluídos 13 estudos que envolveram 300 pacientes, a maioria dos estudos incluíam apenas adultos. Entre os estudos identificados um era ECR comparando a DBS com procedimento *sham*; os demais estudos clínicos eram não randomizados (n=2) ou observacionais (estudos de coorte (n=9) e caso-controle (n=1)). O ECR avaliou 62 pacientes adultos e os resultados, avaliados pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), indicam que a DBS reduz o comprometimento motor (redução média de 5,1 pontos), a incapacidade (redução média de 5,6 pontos) e dor (redução média de 4,4 pontos) em pacientes com dystonia cervical refratária ao tratamento farmacológico quando comparado com a estimulação simulada. Novamente é importante ressaltar que os resultados foram clinicamente relevantes e observou-se consistência entre os achados no ECR e nos demais estudos. Os estudos observacionais incluídos também relatam resultados positivos com o uso da DBS.

Avaliação econômica: A razão de custo-efetividade incremental da incorporação da DBS foi de R\$ 4.378,58 por QALY na dystonia generalizada e de R\$46.119,11 por QALY na dystonia cervical, com a maior parte dos resultados demonstrando

superioridade clínica da tecnologia avaliada na análise de sensibilidade. Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão abaixo de R\$7.000 para a distonia generalizada e abaixo de R\$1.000.000,00 para a cervical.

Análise de impacto orçamentário: Estima-se que 945 pessoas possuem distonia generalizada e 10.698 distonia cervical no Brasil e que 482 pacientes sejam passíveis de serem tratados com DBS em 2022. Considerando a participação de mercado do procedimento, 72 pacientes fariam a DBS em 2022, 124 em 2023, 131 em 2024, 98 em 2025 e 55 em 2026. Isso corresponde, em uma incorporação progressiva, um impacto orçamentário de, aproximadamente, R\$7.710.181,32 em 5 anos.

Recomendações internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso da DBS para tremor e distonia (excluindo a doença de Parkinson), sendo essa decisão suportada pelo fato de que as evidências sobre a segurança e eficácia “parecerem adequadas para apoiar o uso do procedimento” (segundo o NICE). No entanto, o documento do NICE ressalta que a seleção e o manejo dos pacientes devem ser realizados no contexto de uma equipe multidisciplinar especializada no cuidado de pacientes com distúrbios do movimento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: No Monitoramento do Horizonte Tecnológico foram encontradas 2 novas tecnologias com registros ANVISA e FDA (Percept PC Brain Sense e Vercise Genus). Em relação aos depósitos e patentes concedidas foi possível evidenciar 1 documento patentário, com depósito em 2021, referente a métodos e sistemas para estimulação cerebral profunda focalizada não invasiva.

Considerações finais: As evidências disponíveis para a comparação entre DBS e estimulação simulada para os tipos de distonia avaliadas foram baseadas apenas em dois ECRs. Os resultados dos ECRs mostraram resultados favoráveis à intervenção. Os estudos observacionais identificados, ainda que apresentem limitações metodológicas, também apoiam os resultados dos ECRs avaliados. Como o cuidado da distonia em casos refratários ao tratamento usual carece de alternativas terapêuticas é possível que os pacientes com distonia já façam uso desse procedimento por meio dos CIDs do grupo R (R250, R251, R252, R253 e R258), para os quais o procedimento já está disponível no SUS.

Recomendação Preliminar: Os membros presentes no Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia. Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do procedimento são escassas, mas provém de ensaios clínicos randomizados com resultados clinicamente relevantes, o quadro clínico que exige seu uso seria para aqueles pacientes refratários a todos os demais tratamentos.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A distonia é um distúrbio neurológico caracterizado por contrações musculares involuntárias, de forma sustentada ou intermitente, responsáveis por posturas e movimentos anormais¹. Sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida, mas considera-se que alterações nos processos de inibição neuronal e plasticidade sensorio motora, contribuam para a consumação do distúrbio motor².

A expressão clínica da distonia é determinada pela gravidade e distribuição dos músculos envolvidos, desde variações focais e segmentares mais leves promovidas por ações específicas, a casos mais graves, nos quais a progressão se manifesta de maneira generalizada, persistente e com deformidades fixas³.

Essa condição acomete a musculatura das regiões craniana, dorsal, cervical, laríngea, membros superiores e inferiores, tornando-se muitas vezes incapacitante e afetando significativamente o quadro clínico do paciente. Além disso, pode estar associada a outros distúrbios do movimento e manifestações neurológicas, que contribuem não apenas na intensificação das limitações funcionais, mas também na estigmatização social e psicológica⁴.

Existem diversos fatores responsáveis pelo desenvolvimento do distúrbio motor. Os termos “primária” e “secundária” são amplamente utilizados para fazer referência à etiologia da distonia. Quando se apresenta de forma primária, a distonia é o único sinal clínico, tem origem em distúrbios idiopáticos ou genéticos e não há anormalidades neuropatológicas. Na distonia secundária, estão presentes causas adquiridas (ex: lesões cerebrais) ou condições genéticas de curso progressivo associadas à neurodegeneração⁵.

Por ser uma condição rara, dados nacionais e globais referentes a incidência e prevalência da distonia são escassos e normalmente divergentes, principalmente devido às diferenças metodológicas inerentes entre os estudos epidemiológicos. Segundo o Ministério da Saúde, existem cerca de 65 mil casos diagnosticados no Brasil e a incidência mundial chega a sete mil casos para cada milhão de habitantes.⁶ De acordo com uma revisão sistemática com meta-análise de 2012, estima-se que a prevalência da distonia primária na população seja de 16,43 casos a cada 100.000 pessoas no mundo (IC 95%: 12,09–22,32)⁷.

Os coeficientes de incidência e prevalência também variam de acordo com a idade de início e distribuição corporal. Distonias de início na fase adulta são mais frequentes, comparadas às distonias de início na infância ou precoces, as quais possuem uma prevalência global de 7,6 casos a cada 100.000 pessoas⁵.

Com relação às distonias focais e segmentares, a prevalência identificada corresponde a 15,36 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95%: 12,06–19,55), sendo destas a distonia cervical a mais prevalente, com 4,98 casos a cada 100.000

pessoas no mundo (IC 95%: 3,58-6,94). Em comparação, a distonia generalizada, por sua vez, é menos frequente, com uma prevalência global de 0,44 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95%: 0,26–0,74)⁷.

O diagnóstico da distonia pode variar dependendo da etiologia, distribuição corporal e idade de início. De maneira geral é realizado através da análise das manifestações clínicas, como a identificação de posturas e movimentos anormais específicos em diferentes tipos de distonia, truques sensoriais e características de transbordamento⁸. Após o diagnóstico clínico, outras características podem demandar investigações mais pontuais, como a aplicação de testes genéticos. A avaliação genética normalmente é recomendada em pacientes com idade inferior a 30 anos, ou seja, que apresentam distonias de início precoce, uma vez que a probabilidade da causa ser genética é superior em relação a distonias de início na idade adulta⁹. Outras ferramentas podem ser utilizadas para auxílio do diagnóstico, como exames de imagem, especialmente para identificação de lesões cerebrais em distonias secundárias e eletromiografia⁸.

O prognóstico pode estar relacionado à idade de início da distonia, e variar de acordo com a severidade das manifestações clínicas ou associações com outros distúrbios do movimento e neurológicos. Distonias de início precoce geralmente progridem rapidamente para um estado generalizado, enquanto distonias de início na idade adulta permanecem mais localizadas nas regiões craniana, cervical ou músculos braquiais. Em casos mais leves, a distonia normalmente é manifestada de forma focal e incentivada por ações específicas, mas se não tratada as expressões clínicas se tornam ainda mais incapacitantes, acometendo regiões corporais previamente não envolvidas, de maneira persistente e dolorosa. Em associação a outros distúrbios motores e neurodegenerativos, além da intensificação de sintomas extrapiramidais, a apresentação de deficiências cognitivas contribui para agravamento do quadro clínico do paciente e redução da qualidade de vida¹.

4.2 Tratamento recomendado

Uma vez que ainda não existe uma cura definitiva para a distonia, os tratamentos disponíveis objetivam amenizar os sintomas. No SUS, está vigente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Distonias e Espasmo Hemifacial¹⁰, focado no tratamento da condição com a toxina botulínica tipo A (TBA). No documento, não são preconizadas outras alternativas terapêuticas como os medicamentos triexifenidil, levodopa, baclofeno, tetrabenazina, diazepam, entre outros citados em diretrizes clínicas internacionais⁵. Em geral, a TBA é o tratamento de primeira escolha em pacientes com distonia focal e segmentar, sendo também usada em parte dos casos de distonia generalizada. A TBA é administrada diretamente no músculo envolvido na contração ou movimento distônico, o benefício clínico pode ser observado dentro de alguns dias e geralmente persiste por 3-4 meses. Os efeitos adversos mais comuns da TBA são transitórios e estão associados à fraqueza muscular focal, e podem incluir ptose (queda da pálpebra superior) em pacientes com blefaroespasma ou fraqueza cervical e disfagia em pacientes com distonia cervical⁵.

Empregados concomitante ou individualmente, tratamentos não farmacológicos como terapias físicas e cirurgias também podem ser utilizadas para melhoria postural e da amplitude dos movimentos⁵. A palidotomia e a talamotomia foram alternativas cirúrgicas utilizadas como tratamento da distonia, mas entraram em desuso devido aos efeitos colaterais permanentes e debilitantes, passando a ser substituídas pela cirurgia de DBS, uma metodologia reversível¹¹. De forma geral, cirurgias invasivas são preferencialmente direcionadas para pacientes refratários a terapia medicamentosa convencional, que apresentam reações adversas medicamentosas, resistentes à TBA ou em estágios avançados de distonia, onde o distúrbio motor se torna um fator suficientemente debilitante, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente¹². Uma vez que os procedimentos cirúrgicos exigem cautela, uma equipe multidisciplinar qualificada composta por neurologistas, psiquiatras, farmacêuticos, enfermeiros, fisioterapeutas e ortopedistas é imprescindível¹³.

A avaliação da eficácia das terapias disponibilizadas é desafiadora devido a heterogeneidade das manifestações clínicas da distonia, foram então desenvolvidas diversas escalas de mensuração motora. A *Burke–Fahn–Marsden Dystonia Scale* (BFMDs) é a escala mais utilizada para avaliação da eficácia terapêutica em todos os tipos de distonia. Possui classificação máxima de 120 pontos, resultantes da análise motora em 9 regiões corporais e de desabilidade, baseada no ponto de vista do paciente em relação a suas limitações durante as atividades do dia a dia. A *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) é outra escala de avaliação de eficácia bastante utilizada, especificamente em distonias cervicais, composta por três seções que avaliam a gravidade, incapacidade e a dor¹⁴.

O EuroQol-5D (EQ-5D) é um instrumento que avalia a qualidade de vida genérica e engloba cinco domínios que incluem mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão¹⁵. A *Medical Outcomes Study Short-Form 36* (SF-36) é um instrumento que avalia a qualidade de vida, consiste em 36 itens que avaliam o bem-estar físico e mental em contextos sociais e individuais. Abrange oito subescores referindo-se a conceitos de saúde: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental¹⁶.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A *Deep Brain Stimulation* (DBS), traduzida para português como Estimulação Cerebral Profunda, é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de diversas doenças neurológicas. Esta técnica foi utilizada pela primeira vez em 1986 como tratamento de tremores na doença de Parkinson, e sua utilização vem sendo expandida para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e outros distúrbios motores, como a distonia¹⁷.

Seus princípios fisiológicos básicos correspondem na promoção de efeitos elétricos e neuroquímicos em todas as redes de estimulação, modulação da atividade oscilatória, plasticidade sináptica e em mecanismos de neuroproteção e neurogênese, que variam de importância dependendo da condição em tratamento e do alvo estimulado. Essas modulações são realizadas por um sistema de eletrodos estereotaticamente implantados nos núcleos da base, como o

globo pálido interno (GPi), núcleo subtalâmico (NST) e tálamo. Os eletrodos são conectados via subcutânea por um fio a um gerador de impulsos elétricos, normalmente localizado na parte superior do peito¹⁸.

Os parâmetros de estimulação elétrica como frequência, amplitude, intensidade e voltagem variam de acordo com o paciente, patologias, manifestações clínicas, alvos, entre outros fatores¹⁹. São regulados por um controle remoto que se comunica com o dispositivo gerador de impulsos elétricos, garantindo um tratamento customizado para cada paciente¹⁸.

A utilização dessa tecnologia é recomendada para pacientes com distonia refratária à terapia convencional ou que possuem estágios avançados e limitantes¹², mas normalmente é contraindicada em casos onde a distonia pode estar associada a demência, distúrbios psiquiátricos descontrolados e comorbidades com alto risco de evolução. Uma vez que o sucesso da terapia depende da integridade dos núcleos basais e de outras estruturas cerebrais, distonias de caráter lesional, como algumas distonias secundárias tendem a obter resultados menos satisfatórios, sendo necessária uma avaliação de risco-benefício mais cautelosa nesses pacientes²⁰.

A implantação de um sistema de estimulação cerebral profunda envolve alguns riscos comumente associados ao próprio procedimento cirúrgico, a problemas nos dispositivos e desencadeados pela estimulação. Portanto, podem ocorrer problemas de hemorragia, infecções, alergias, falha e migração dos dispositivos, efeitos colaterais como disartria, disfagia, intensificação de sintomas extrapiramidais, entre outros²¹. Nesse sentido, é de suma importância que este procedimento seja realizado em ambientes hospitalares esterilizados e com equipe multidisciplinar qualificada, a fim de diminuir danos possivelmente evitáveis¹³.

A DBS foi aprovada como tratamento de distonias pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA) em 2003²². No Brasil, foi incluída em 2011 como procedimento cirúrgico no Sistema Único de Saúde (SUS) e faz parte do rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS)²³, onde sua indicação está atualmente regulamentada para o tratamento de Parkinson, tremor essencial, distonia e epilepsia.

Existem diversos dispositivos e kits de eletrodos e extensões para DBS registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O Vercise GENUS™, sob registro 10341350990, é o dispositivo aprovado mais recentemente no país, fabricado pela Boston Scientific Neuromodulation Corporation – Estados Unidos.

Quadro 1– Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Produtos para a saúde
Princípio do teste/método diagnóstico/procedimento	Dispositivos de estimulação cerebral profunda

Nome comercial/Fabricante/Registro na Anvisa	• Estimulação Cerebral Profunda Kits De Eletrodos E Extensão - Abbott Medical - Estados Unidos Da América - 10332340271 • Vercise Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América - 10341350803 • Vercise™ Pc - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América; Boston Scientific Limited – Irlanda; Guidant Puerto Rico (Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation) - Porto Rico (Estados Unidos); Cardiac Pacemakers Incorporated (Uma Subsidiária Da Guidant Corporation/Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350858 • Vercise Gevia™ - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América; Boston Scientific Limited – Irlanda; Guidant Puerto Rico (Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation) - Porto Rico (Estados Unidos); Cardiac Pacemakers Incorporated (Uma Subsidiária Da Guidant Corporation/Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350931 • Vercise Genus™ - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350990 • Kit De Extensão DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349000874 • Eletrodo Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001126 • Kit Cateter Eletrodo DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001142 • Neuroestimulador Implantável Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic, Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001213 • Eletrodo DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001217 • Sceneray Gerador De Pulso Implantável Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900057 • Sceneray Sistema De Eletrodos E Extensões Para Estimulação Cerebral Profunda 4 Canais - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900059 • Sceneray - Gerador De Pulso Externo Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900060 • Sceneray Gerador De Pulso Implantável Recarregável Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular - 80410900067
Indicação aprovada na Anvisa	• Vercise: Doença de Parkinson responsiva à levodopa que não é controlada adequadamente com medicamento; distonia primária e secundária intratável, em pessoas com idade de 7 anos ou mais velhas; supressão do tremor não controlado adequadamente pelos medicamentos em pacientes diagnosticados com tremor essencial ou doença de Parkinson; • Sceneray - gerador de pulso implantável recarregável: indicado como terapia adjuvante na redução de alguns sintomas da doença de Parkinson avançada e sensível a levodopa, que não são adequadamente controladas com medicamento; • Sceneray - sistema de eletrodos e extensões para estimulação cerebral profunda 4 canais: indicado como terapia para pacientes com doença de Parkinson primária, média e avançada, que não são adequadamente controlada com medicação, e onde os sintomas das discinesias constitua uma significativa incapacidade funcional;
Indicação proposta	Tratamento de distonia primária generalizada e distonia cervical nas populações adulta e pediátrica refratárias ao tratamento convencional.
Contraindicações	Distonias associadas a demência, distúrbios psiquiátricos descontrolados e comorbidades com alto risco de evolução.

Cuidados e precauções	Pacientes que usam um neuroestimulador recarregável devem verificar se há irritação ou vermelhidão na pele próximo ao neuroestimulador durante ou após a recarga e entrar em contato com seu médico se os sintomas persistirem. Os pacientes devem evitar atividades que possam prejudicar o funcionamento do sistema de neuroestimulação, podendo resultar em perda de estimulação, estimulação intermitente, rompimento ou cirurgia adicional para substituir ou reposicionar o sistema de neuroestimulação. Os pacientes não devem mergulhar abaixo de 10 metros (33 pés) de água ou entrar em câmaras hiperbáricas acima de 2,0 atmosferas absolutas (ATA), pois isso pode danificar o sistema de neuroestimulação, antes de mergulhar ou usar uma câmara hiperbárica, os pacientes devem discutir os efeitos da alta pressão com seu médico.
Eventos adversos	Podem estar associados ao próprio procedimento cirúrgico, a problemas nos dispositivos e desencadeados pela estimulação. Os eventos adversos mais comuns identificados são infecção, disartria, migração de eletrodos, quebra dos fios conectores, feridas, disfagia, piora da distonia, depressão, bradicinesia, parestesias, hematomas, fadiga, hemorragia, ansiedade, alterações de humor, dor, epilepsia, falha nos dispositivos, alterações no padrão de sono, micrografia e psicose.

Fonte: Anvisa. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeProduto=Estimula%C3%A7%C3%A3o%20cerebral%20profunda>

5.1 Preço disponível para a tecnologia

O quadro 2 traz um resumo dos valores previstos para ressarcimento do procedimento no SUS quando usado para as indicações já aprovadas.

Quadro 2 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Valor praticado em compras públicas <i>Preço do procedimento</i> <i>Tabela SIGTAP</i>
04.03.08.001-0 - IMPLANTE DE ELETRODO PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$1.988,31
04.03.08.002-9 - IMPLANTE DE GERADOR DE PULSOS P/ARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL (INCLUI CONECTOR)	R\$ 434,80
04.03.08.010-0 - TROCA DE GERADOR DE PULSOS PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$ 434,80
07.02.01.010-3 - CONJUNTO DE ELETRODO E EXTENSAO P/ ESTIMULACAO CEREBRAL	R\$ 4.600,00
07.02.01.015-4 - GERADOR P/ ESTIMULACAO CEREBRAL	R\$ 11.500,00

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (2021).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram analisadas as evidências científicas sobre eficácia e segurança da DBS em pacientes adultos e pediátricos com distonia primária generalizada e distonia cervical refratários à terapia convencional, visando avaliar a possibilidade

de ampliação do seu uso no SUS. Foram elencados os desfechos que podem ser considerados clinicamente relevantes e priorizadas as medidas objetivas de desfechos. Optou-se pela inclusão de todos os delineamentos de estudo (estudo clínico, coortes, séries e relatos de caso) desde que incluíssem mais de 10 participantes diagnosticados com a distonia específica em avaliação.

Para distonia primária generalizada foram incluídos 17 estudos, dentre esses, foi identificado apenas um ECR. Os demais estudos eram não randomizados (n=4) ou observacionais (estudos de coorte (n=10) e séries de casos (n=2). Para distonia cervical foram incluídos 13 estudos, dentre esses, foi identificado apenas um ECR. Os demais estudos eram não randomizados (n=2) ou observacionais (estudos de coorte (n=9) e caso-controle (n=1).

Os resultados encontrados foram descritos de acordo com os desfechos da pergunta de pesquisa e priorizando a hierarquia das evidências, sempre com apresentação no formato narrativo diante da impossibilidade de gerar metanálises devido à heterogeneidade (diferentes formas de apresentação dos resultados), ausência de grupo comparador na maior parte dos estudos identificados e limitação de relato dos desfechos nos estudos primários. Como uma parcela dos estudos incluídos foi publicada como resumo de congresso, nem sempre relatam todas as informações relevantes e/ou o relato é muito subjetivo.

6.1. Perguntas de pesquisa

Pergunta 1: O uso da estimulação cerebral profunda é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de distonia primária generalizada em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional?

Quadro 3- Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia primária generalizada.

População	Pacientes adultos e pediátricos com distonia primária generalizada refratários a terapia convencional.
Intervenção (tecnologia)	Estimulação cerebral profunda – DBS.
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	(i) Avaliação da distonia por escala <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i> (BFMDRS) (ii) Qualidade de vida – SF-36 ou EQ-5D (iii) Segurança – ocorrência de infecção e problemas com equipamento (por exemplo, deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).
Delineamento de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

DBS: *Deep Brain Stimulation*; EQ5D: *EuroQol*; SF-36: *Short Form-36*;

Pergunta 2: O uso da estimulação cerebral profunda é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional?

Quadro 4 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia cervical.

População	Pacientes adultos e pediátricos com distonia cervical refratários a terapia convencional
Intervenção (tecnologia)	Estimulação cerebral profunda – DBS.
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	(i) Avaliação da distonia por escala <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i> (TWSTRS) (ii) Qualidade de vida – SF-36 ou EQ-5D (iii) Segurança – ocorrência de infecção e problemas com equipamento (por exemplo, deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).
Delineamento de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

DBS: *Deep Brain Stimulation*; EQ5D: *EuroQol*; SF-36: *Short Form-36*;

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.2.1 Distonia primária generalizada

Avaliação da distonia pela *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*

A *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) é um instrumento universalmente aplicado para a avaliação quantitativa da distonia em crianças e adultos²⁴. Todos os estudos incluídos (n=17) que avaliaram o uso de DBS para o tratamento de distonia primária generalizada refratária ao tratamento convencional utilizaram essa escala como forma de mensurar o resultado obtido. Foi identificado um ECR²⁵ que avaliou DBS em pacientes com diagnóstico de distonia primária generalizada ou segmentar - embora este ECR especifique o número de participantes com cada tipo de distonia, os resultados não são apresentados de acordo com a classificação. No **quadro 5** são descritos os resultados para a avaliação da distonia pela escala BFMDRS de acordo com o delineamento do estudo.

Quadro 5 – Resultados da avaliação da distonia primária generalizada pela escala *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* de acordo com o delineamento dos estudos.

Estudo	População	Escala motora (0-120)	Escala de incapacidade (0-30)	Escala total	Discussão
Estudo clínico randomizado e controlado					
Kupsch, 2006 ²⁵	Pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar (n total=40; n pacientes com distonia primária generalizada=24) Crianças e adultos	GRUPO DBS Linha de base (média±DP): 40,2 ± 24,9 Pós-DBS (3 meses): 24,5 ± 22,8 mudança em relação a linha de base: - 15,8 ± 14,1 (redução de 39,3%) GRUPO SHAM Linha de base: 32,6 ± 24,3 Pós-DBS (3 meses): 31,7 ± 25,2 mudança em relação a linha de base: - 1,6 ± 4,0 (redução de 4,9%) Fase aberta (extensão) Linha de base: 36,4 ± 24,6 Pós-DBS (6 meses): 20,2 ± 18,0 mudança em relação a linha de base: - 16,7 ± 13,0, p <0,001	GRUPO DBS Linha de base: 10,4 ± 6,2 Pós-DBS (3 meses): 6,5 ± 5,5 mudança em relação a linha de base: - 3,9 ± 2,9 (redução de 37,5%) GRUPO SHAM Linha de base: 9,6 ± 7,1 Pós-DBS (3 meses): 8,5 ± 7,0 mudança em relação a linha de base: - 0,8 ± 1,2 (redução de 8,3%) Fase aberta (extensão) Linha de base: 10,0 ± 6,6 Pós-DBS (6 meses): 5,9 ± 5,6 mudança em relação a linha de base: - 4,1 ± 3,6, p <0,001	-	Os resultados obtidos indicam que a DBS é eficaz na redução do comprometimento do movimento e da incapacidade em pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar.
Estudo clínico não randomizado e com grupo controle					
Vidailhet, 2005 ²⁶	Distonia primária generalizada (n=22)	Linha de base (média±DP): 46,3 ± 21,3	Linha de base: 11,6±5,5 <i>Grupo estimulação</i>	-	Os resultados obtidos apoiam a eficácia da DBS do globo pálido

	Crianças e adultos	<i>Grupo estimulação Pós-DBS (3 meses): 24,6±17,7, p<0,001</i> <i>Grupo sem estimulação Pós-DBS (3 meses): 34,6 ± 22,3</i> Pós-DBS (6 meses): 22,6±14,9, p<0,001 Pós-DBS (12 meses): 21,0±14,1, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 19,8± 17,4	Pós-DBS (3 meses): 7,6±5,2, p<0,001 <i>Grupo sem estimulação Pós-DBS (3 meses): 8,8±6,2</i> Pós-DBS (6 meses): 6,7±5,2, p<0,001 Pós-DBS (12 meses): 6,5±4,9, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 6,3 ±4,9		interno em pacientes selecionados com distonia primária generalizada, pois houve uma diminuição da gravidade e da incapacidade.
Estudo clínico não randomizado e de braço único					
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Distonia primária generalizada (n=14) Adultos	-	-	Linha de base (média±DP): 39,9±17,4 Pós-DBS: 13,3±11,6 Melhora média (1 ano ou mais): 68,7%±20,8	O uso de DBS resultou em uma melhora na pontuação total.
Coubes, 2004 ²⁸	Distonia primária generalizada (n=31) Crianças e adultos	Linha de base (média±DP): 59,1 ± 26,4 Pós-DBS (3 meses): 17,7 ± 20,0 Melhora (3 meses): 72,0% ± 24,9 Pós-DBS (6 meses): 15,3 ± 15,6 Melhora (6 meses): 74,8% ± 21,2 Pós-DBS (1 ano): 12,6 ± 14,0	Linha de base: 16,5 ± 7,8 Pós-DBS (3 meses): 8,8 ± 8,1 Melhora (3 meses): 50,1% ± 32,1 Pós-DBS (6 meses): 8,3 ± 8,2 Melhora (6 meses): 51,5% ± 36,1 Pós-DBS (1 ano): 6,9 ± 7,5 Melhora (1 ano): 60,1% ± 34,1 Pós-DBS (2 anos): 6,3 ± 6,9 Melhora (2 anos): 65,2% ± 33,0	-	A eficácia da DBS melhorou com o tempo. A estimulação do globo pálido interno é um tratamento eficaz e deve ser considerado para as condições refratárias a terapias farmacêuticas.

		Melhora (1 ano): 78,6% $\pm$ 23,1 Pós-DBS (2 anos): 12,9 $\pm$ 13,2 Melhora (2 anos): 79% $\pm$ 19,2			
Sobstyl, 2014 ²⁹	Distonia primária generalizada (n=12) Não especificado	<u>Pacientes positivos para DYT-1</u> Linha de base (média): 63,75 Pós-DBS (1 ano): 17,75; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 18,13; p=0,027 Pós-DBS (3 anos): 20,5; p=0,028 Pós-DBS (4 anos): 22,0; p=0,028 Pós-DBS (5 anos): 22,0; p=0,068 <u>Pacientes negativos para DYT-1</u> Linha de base: 46,5 Pós-DBS (1 ano): 27,5; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 24,25; p=0,043 Pós-DBS (3 anos): 22,75; p=0,043 Pós-DBS (4 anos): 23,75; p=0,042 Pós-DBS (5 anos): 22,75; p=0,068	<u>Pacientes positivos para DYT-1</u> Linha de base: 14,0 Pós-DBS (1 ano): 5,25; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 6,25; p=0,026 Pós-DBS (3 anos): 6,0; p=0,027 Pós-DBS (4 anos): 5,75; p=0,027 Pós-DBS (5 anos): 5,75; p=0,068 <u>Pacientes negativos para DYT-1</u> Linha de base: 13,0 Pós-DBS (1 ano): 6,25; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 5,5; p=0,043 Pós-DBS (3 anos): 5,5; p=0,042 Pós-DBS (4 anos): 5,5; p=0,042 Pós-DBS (5 anos): 5,25; p=0,066	-	Indica que a DBS continua a ser um tratamento eficaz para pacientes com distonia primária generalizada DYT positivo e DYT negativo.

Estudos observacionais- coorte					
Krause, 2020 ³⁰	Pacientes com distonia idiopática ou hereditária (n=36); Distonia primária generalizada (n=10) Adultos	Pré-DBS (média±EP): 36,9 ± 6,2 [16-85] Pós-DBS (3-36 meses): 12,4 ± 2,3 [2-28,5; p=0,005] Taxa de melhora 59,7% ± 7,6 [28-94%] Pós-DBS (93-197 meses): 14,3 ± 2,9 [4-28,5; p=0,006] Taxa de melhora 54,4% ± 8,5 [28-92%]	Pré-DBS: 8,0 Pós-DBS (3-36 meses): 3,8 ± 0,8 [1-9; p=0,012] Taxa de melhora 46,3% ± 10,5 [0-89%] Pós-DBS (93-197 meses): 4,7 ± 0,9 [1-8; p=0,029] Taxa de melhora 37,9 ± 10,6 [0-94%]	-	Indica melhora do comprometimento motor e da incapacidade.
Ramezani Ghamsar, 2021 ³¹	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva em DYT1 com início da doença antes dos 18 anos (n=11) Crianças	-	Pré-DBS (média±DP): 10,54± 4,52 Pós-DBS (entre 6 e 12 meses): não avaliado Pós-DBS (entre 8 e 10 anos): 2,18± 3,15; p=0,001	Pré-DBS: 46,09± 17,65 Pós-DBS (entre 6 e 12 meses): 12,5± 7,92 Pós-DBS (entre 8 e 10 anos): 9,36±9,96; p<0,001	A utilização da DBS em pacientes pediátricos com distonia generalizada positiva para DYT1 parece ser uma abordagem bem sucedida com efeitos na redução da gravidade e incapacidade.
Haridas, 2011 ³²	Pacientes pediátricos com distonia primária generalizada (n=22) Crianças	Linha de base (média±DP): 39,9 ± 19,5 Melhora 1 ano (mediana): 84% [16-100%] p<0,001 Melhora 2 anos: 93% [47 -100%] p<0,001 Melhora 3 anos: 94% [22-100%] p=0,003	Linha de base: 10,9 ± 5,8 Melhora 1 ano: 80% [20-100%] p<0,01 Melhora 2 anos: 84% [50-100%] p<0,01 Melhora 3 anos: 86% [30-100%] p<0,01	-	A estimulação é um tratamento eficaz para distonia primária generalizada refratária em pacientes com menos de 21 anos.
Isaias, 2009 ³³	Pacientes com distonia primária generalizada (n=30) Crianças e adultos	Linha de base (média±DP): 44±23,3 [9-81,5] Pós-DBS (1 ano): 8,6±9,6 [0-33] Melhora (1 ano): 79.6%±17.7 [40-100]	Linha de base: 10.6±5,6 [3-24] Pós-DBS (1 ano): 3±3.0 [0-13] Melhora (1 ano): 69.2±22.3 [7-100] Pós-DBS (2 anos): 2.4±2.2 [0-9]	-	Os resultados apoiam a eficácia da DBS no tratamento de distonia primária generalizada refratária a medicamentos.

		Pós-DBS (2 anos): 7.2±7.5 [0-24.5] Melhora (2 anos): 82.5±15.3 [49-100] Pós-DBS (3 anos): 6.7±7.8 [0-28] Melhora (3 anos): 85.5±14.2 [47-100] Pós-DBS (4 anos): 8.4±10.7 [0-27.5] Melhora (4 anos): 84.7±14.6 [59-100] Pós-DBS (5 anos): 10.7±9.8 [1-24] Melhora (5 anos): 83±11.5 [67-99] Pós-DBS (6 anos): 13.7±13.0 [1-33.5] Melhora (6 anos): 81.8±17.1 [56-98.8] Pós-DBS (7 anos): 13.6±12.8 [1-33] Melhora (7 anos): 82±16.8 [57-98.8] Pós-DBS (8 anos): 1 Melhora (8 anos): 98.8	Melhora (2 anos): 75.2±20.1 [12.5-100] Pós-DBS (3 anos): 2±2.1 [0-9] Melhora (3 anos): 81±17.3 [35.7-100] Pós-DBS (4 anos): 2.5±3.7 [0-13] Melhora (4 anos): 75±29.2 [7-100] Pós-DBS (5 anos): 2.5±3.2 [0-10] Melhora (5 anos): 77.6±22.2 [28.6-100] Pós-DBS (6 anos): 5.6±8.2 [0-20] Melhora (6 anos): 62.1±37.5 [0-100] Pós-DBS (7 anos): 5.6±8.2 [0-20] Melhora (7 anos): 62.2±37.5 [0-100] Pós-DBS (8 anos): 0 Melhora (8 anos): 100		
Panov, 2013 ³⁴	Pacientes com distonia primária generalizada associada a DYT1 geneticamente confirmada (n=47) Crianças e adultos	Linha de base (média±DP): 43,9 ± 27 [7-107] Pós-DBS (1 ano): 13,9 ± 18 [1-81,5] Pós-DBS (2 anos): 8,9 ± 14 [0-72] Pós-DBS (3 anos): 8,0 ± 14 [0-72]	Linha de base: 10,9 ± 6,6 [3-29] Pós-DBS (1 ano): 4,3 ± 4,6 [0-20] Pós-DBS (2 anos): 3,1 ± 4,1 [0-19] Pós-DBS (3 anos): 2,8 ± 4,2 [0-19] Pós-DBS (4 anos): 3,0 ± 4,5 [0-19]	-	DBS promoveu uma melhoria na função motora e em atividades autorreferidas.

		Pós-DBS (4 anos): $8,7 \pm 16$ [0-72] Pós-DBS (5 anos): $3,7 \pm 4,3$ [0-16] Pós-DBS (6 anos): $5,0 \pm 5$ [0-16]	Pós-DBS (5 anos): $3,1 \pm 5,7$ [0-19] Pós-DBS (6 anos): $1,4 \pm 1,4$ [0-4]		
Krause, 2004 ³⁵	Pacientes com distonia grave por diferentes causas (n=17); Distonia primária generalizada (n=10) Adultos	Paciente 1 Pré-DBS: 75,0 Pós-DBS (5 meses): 69,0 Pós-DBS (11 meses): 67,5 Pós-DBS (23 meses): 65,5 Pós-DBS (48 meses): 67,0 Paciente 2 Pré-DBS: 70 Pós-DBS (8 meses): 10,5 Pós-DBS (13 meses): 9,5 Pós-DBS (24 meses): 10 Paciente 3 Pré-DBS: 66,5 Pós-DBS (7 meses): 25,0 Pós-DBS (12 meses): 23,5 Pós-DBS (27 meses): 24,0 Pós-DBS (47 meses): 24,5 Paciente 4 Pré-DBS: 77,0 Pós-DBS (6 meses): 50,5 Pós-DBS (14 meses): 25,0 Pós-DBS (24 meses): 19,0 Pós-DBS (52 meses): 35,0 Paciente 5 Pré-DBS: 84,0	-	-	Pacientes com distonia primária generalizada se beneficiaram da estimulação do globo pálido interno, sendo que pacientes positivos para DYT1 se beneficiaram mais do que os pacientes DYT1 negativos.

		Pós-DBS (6 meses): 34,5 Pós-DBS (13 meses): 35,0 Pós-DBS (30 meses): 35,5 Pós-DBS (66 meses): 34,5 Paciente 6 Pré-DBS: 108,0 Pós-DBS (6 meses): 84,0 Pós-DBS (15 meses): 89,0 Pós-DBS (27 meses): 88,5 Pós-DBS (48 meses): 89,0 Paciente 7 Pré-DBS: 87,0 Pós-DBS (6 meses): 87,0 Pós-DBS (11 meses): 89,0 Pós-DBS (24 meses): 89,5 Pós-DBS (48 meses): 89,0 Paciente 8 Pré-DBS: 46 Pós-DBS (6 meses): 44 Pós-DBS (11 meses): 33,5 Pós-DBS (18 meses): 35 Paciente 9 Pré-DBS: 22,5 Pós-DBS (7 meses): 4 Pós-DBS (12 meses): 4 Paciente 10 Pré-DBS: 86,0 Pós-DBS (7 meses): 45,0 Pós-DBS (16 meses): 44,5 Pós-DBS (26 meses): 48,5			
--	--	--	--	--	--

		Pós-DBS (42 meses): 49,0%			
Lumsden, 2013 ³⁶	Crianças com distonia generalizada refratária a medicamento (n=63); Distonia primária generalizada (n=17) Crianças	Linha de base - mediana (min-max): 57,0 (33,5 - 75,0) Pós-DBS (6 meses): 29,0 (17,0 - 63,0) Melhora (6 meses): 34,9% (6,6 - 64,5) Pós-DBS (12 meses): 20,0 (8,5 - 58,0) Melhora (12 meses): 62,2 (18,0 - 80,2)	Linha de base: 12,0 (8,0 - 22,0) Pós-DBS (6 meses): 8,0 (4,0 - 19,5) Melhora (6 meses): 27,3% (-2,0 - 62,0) Pós-DBS (12 meses): 4,0 (2,0 - 16,0) Melhora (12 meses): 66,7 (0,0 - 5,0)	-	As distonias primárias têm potencial de responder à DBS. Distonia primária demonstraram maiores reduções na gravidade.
Markun, 2012 ³⁷	Indivíduos com distonia de torção primária DYT1 de início jovem (n=14) Crianças	Linha de base (média±DP): 54,6 ± 22,9 [22-90] Pós-DBS (32,2 ± 17,9 tempo): 18,5 ± 19,3 Melhora (1 ano): 61,5% (p<0,001) Melhora (2 anos): 64,4% (p<0,001) Melhora (32,2 ± 17,9 tempo): 70,3% (p<0,001)	Linha de base: 12,8 ± 5,9 [7-25] Melhora (1 ano): 59,4% (p<0,001) Melhora (2 anos): 61,1% (p<0,001) Melhora (32,2 ± 17,9 tempo): 69,9% (p<0,001)	-	Os resultados apresentados mostram benefício sustentado da DBS e destacam a importância do encaminhamento precoce de crianças com distonia de torção primária DYT1 refratária a medicamentos.
Listik, 2021 ³⁸	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva para DYT-THAP1 e DYT-PRKRA (n=11) Adultos	Linha de base (média±DP) (min-max): 64,36 ± 22,94 (31,00-102,00) Pós DBS 1 ano (média±DP) (min-max): 33,55 ± 17,44 (9,00-58,50) Melhora: 47,9%	-	-	Indicou melhora dos sintomas motores.
Cubo, 2021 ³⁹	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva	Melhora (9-18 meses): 76% (IQR: 62,5; 91,6)	-	-	Indicou melhora do comprometimento motor

	para DYT1 e THAP1 (n=12)				
	Adultos				
Estudos observacionais- série de casos					
FitzGerald, 2014 ⁴⁰	Distonia primária generalizada ou distonia secundária generalizada (n=60); Distonia primária generalizada (n=48) Crianças e adultos	Alteração percentual em 6 meses nas pontuações: - 40,3; p valor <0,001	Alteração percentual em 6 meses nas pontuações: -28,0; p valor 0,003	-	Embora a questão de quais grupos de pacientes respondem melhor à DBS, o estudo relata que todos os subgrupos analisados tiveram reduções nos escores de gravidade e incapacidade autorrelatada em comparação à avaliação pré-DBS.
Tisch, 2007 ⁴¹	Pacientes com distonia primária generalizada (n=15) Adultos	Pré-DBS (média): 38,9 Pós-DBS (6 meses): 11,9 Melhora: 69,5% (p<0,00001)	Pré-DBS: 9,0 Pós-DBS (6 meses): 4,1 Melhora: 58% (p<0,00001)	-	Houve melhora da distonia em todos os pacientes após a DBS. Discute que o resultado depende do local da estimulação.

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IQR: intervalo interquartil.

De forma geral, os resultados dos estudos sugerem tendência de efeitos positivos para a utilização da DBS no tratamento da distonia primária generalizada. No entanto, somente um desses estudos é randomizado e controlado. Os demais estudos relatam apenas os resultados de um mesmo grupo de participantes com diagnóstico de distonia primária generalizada antes da estimulação cerebral profunda e depois do procedimento, além de incluir um número limitado de participantes.

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com distonia primária generalizada tratados com DBS foi avaliada por quatro estudos, sendo que três deles utilizaram o questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36) e um estudo utilizou o *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D). Os resultados são descritos no **quadro 6**.

Quadro 6 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com distonia primária generalizada tratados com estimulação cerebral profunda, de acordo com delineamento de estudo.

Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
Instrumento SF-36 (0-100)		
Estudo clínico randomizado e controlado		
Kupsch, 2006 ²⁵	GRUPO DBS Linha de base componente físico (média±DP): 33,9 ± 9,0 Pós-DBS componente físico (3 meses): 44,1 ± 9,0 Mudança em relação a linha de base componente físico: 10,1 ± 7,4 (melhora de 29,8%) Linha de base componente mental: 45,1 ± 15,1 Pós-DBS componente mental (3 meses): 50,7 ± 11,3 Mudança em relação a linha de base componente mental: 5,2 ± 15,0 GRUPO SHAM Linha de base componente físico: 33,5 ± 6,6 Pós-DBS componente físico (3 meses): 37,7 ± 10,3 Mudança em relação a linha de base componente físico: 3,8 ± 8,4 (melhora de 11,4%) Linha de base componente mental: 47,1 ± 11,7 Pós-DBS componente mental (3 meses): 48,7 ± 11,6 Mudança em relação a linha de base componente mental: 0,2 ± 8,7 Fase aberta (extensão) Linha de base componente físico: 33,7 ± 7,7 Pós-DBS componente físico (6 meses): 44,1 ± 9,1 Mudança em relação a linha de base componente físico: 10,6 ± 9,9, p <0,001 Linha de base componente mental: 46,2 ± 13,2 Pós-DBS componente mental (6 meses): 51,8 ± 11,8 Mudança em relação a linha de base componente mental: 4,0 ± 12,9, p= 0,01	Houve uma melhora significativa no componente físico e mental da qualidade de vida avaliada pelo SF-36.

Estudo clínico não randomizado e controlado		
Vidailhet, 2005 ²⁶	Estado geral da saúde Linha de base (média $\pm$DP): 47$\pm$24 Pós-DBS (1 ano): 63$\pm$27 Pós-DBS (3 anos): 64$\pm$21 Capacidade funcional Linha de base (média $\pm$DP): 41$\pm$28 Pós-DBS (1 ano): 62$\pm$29 Pós-DBS (3 anos): 68$\pm$32 Aspectos físicos Linha de base (média $\pm$DP): 53$\pm$43 Pós-DBS (1 ano): 58$\pm$39 Pós-DBS (3 anos): 69$\pm$37 Aspectos emocionais Linha de base (média $\pm$DP): 59$\pm$48 Pós-DBS (1 ano): 77$\pm$37 Pós-DBS (3 anos): 71$\pm$39 Aspectos sociais Linha de base (média $\pm$DP): 57$\pm$36 Pós-DBS (1 ano): 58$\pm$29 Pós-DBS (3 anos): 63$\pm$30 Dor Linha de base (média $\pm$DP): 39$\pm$32 Pós-DBS (1 ano): 56$\pm$36 Pós-DBS (3 anos): 61$\pm$25 Vitalidade Linha de base (média $\pm$DP): 40$\pm$24 Pós-DBS (1 ano): 50$\pm$24 Pós-DBS (3 anos): 47$\pm$21 Saúde mental Linha de base (média $\pm$DP): 54$\pm$20 Pós-DBS (1 ano): 64$\pm$23 Pós-DBS (3 anos): 58$\pm$21	Os subescores de estado geral de saúde e capacidade funcional da escala SF-36 melhoraram significativamente após a cirurgia. O estudo aponta que a DBS melhorou a qualidade de vida em pacientes adultos com distonia primária generalizada.
Estudos observacionais - coorte		
Krause, 2020 ³⁰	Linha de base: 45,2 $\pm$ 2,9 Pós-DBS: 67,5 $\pm$ 2,6 Capacidade funcional Linha de base (média $\pm$EP): 50$\pm$7,2 Pós-DBS (93–197 meses): 73,2 $\pm$ 6,0 Melhora 23,5% (p=0,027) Aspectos físicos Linha de base (média $\pm$EP): 17,9 $\pm$ 8,5 Pós-DBS (93–197 meses): 58,9 $\pm$ 12,7	A qualidade de vida avaliada pelo SF-36 melhorou 23% no acompanhamento de longo prazo (93-197 meses). Todas as subpontuações do componente físico alcançaram melhora significativa. No entanto, no componente mental os itens vitalidade, aspectos sociais e saúde mental não apresentaram melhora significativa.

	Melhora 41% (p=0,021) Dor Linha de base (média $\pm$EP): 36,1 $\pm$ 6,3 Pós-DBS (93–197 meses): 72,4 $\pm$ 7,5 Melhora 36,3% (p=0,0005) Estado geral de saúde Linha de base (média $\pm$EP): 47 $\pm$ 5,0 Pós-DBS (93–197 meses): 60,2 $\pm$ 5,5 Melhora 13,2% (p=0,018) Vitalidade Linha de base (média $\pm$EP): 50,7 $\pm$ 5,7 Pós-DBS (93–197 meses): 59,3 $\pm$ 6,3 Não foi observada melhora significativa (p=0,2853) Aspectos sociais Linha de base (média $\pm$EP): 70,8 $\pm$ 7,9 Pós-DBS (93–197 meses): 76,8 $\pm$ 6,1 Não foi observada melhora significativa (p=0,5159) Aspectos emocionais Linha de base (média $\pm$EP): 42,9 $\pm$ 13,7 Pós-DBS (93–197 meses): 78,6 $\pm$ 11,4 Melhora 35,7% (p=0,019) Saúde mental Linha de base (média $\pm$EP): 64,5 ($\pm$ 5,4) Pós-DBS (93–197 meses): 72,9 ($\pm$ 4,3) Não foi observada melhora significativa (p=0,1105)	
Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
Instrumento EQ-5D		
Estudo clínico não randomizado e de braço único		
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Mobilidade Linha de base: 92,31% Pós-DBS: 75% P=0,167 Autocuidado Linha de base: 30,77% Pós-DBS: 25% P= 1 Atividades habituais Linha de base: 61,54% Pós-DBS: 50% P= 0,167 Dor/desconforto Linha de base: 84,62% Pós-DBS: 58,33%	A porcentagem de pacientes com problemas foi reduzida nos pós-operatório em comparação com a linha de base em todos os domínios, exceto ansiedade/depressão, embora essas diferenças não tenham sido significativamente diferentes.

	P= 0,082 Ansiedade/depressão Linha de base: 30,77% Pós-DBS: 50% P= 0,167 Índice de resumo EQ5D Linha de base: 0,61 (0,22) Pós-DBS: 0,73 (0,15) P= 0,141 Estado de saúde EQ5D Linha de base: 68,45 (20,47) Pós-DBS: 69,27 (17,66) P= 0,921	
--	---	--

DBS: *Deep Brain Stimulation*; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; EQ5D: EuroQol; SF-36: *Short Form-36*.

Embora para alguns domínios da avaliação da qualidade de vida determinados estudos não tenham identificado melhora significativa, de forma geral, os resultados dos estudos identificados sugerem melhoria. No entanto, somente um desses estudos é randomizado e controlado. Os demais estudos relatam apenas os resultados de um mesmo grupo de participantes com diagnóstico de distonia primária generalizada antes da estimulação cerebral profunda e depois do procedimento, além de incluir um número limitado de participantes.

6.2.2 Distonia cervical

Avaliação da distonia cervical pela Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

A *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) é uma escala composta mundialmente conhecida e utilizada para medir três aspectos da distonia cervical: gravidade, incapacidade e dor^{42,43}. Todos os estudos incluídos (n=13) que avaliaram o uso de DBS para o tratamento de cervical refratária ao tratamento convencional utilizaram essa escala como forma de mensurar o resultado obtido. Dentre os 13 estudos identificados, um era ECR⁴⁴. Os resultados dos estudos são apresentados no **quadro 7**.

Quadro 7 - Resultados da avaliação da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* de acordo com o delineamento dos estudos.

Estudo	População	Gravidade	Incapacidade	Dor	Total	Discussão
Estudo clínico randomizado						
Volkman, 2014 ⁴⁴	Pacientes com distonia cervical refratários à terapia usual (n=62) Adultos	(0-35) GRUPO DBS Linha de base (média±DP): 19,9±3,7 Pós-DBS (3 meses): 14,7±5,0 Mudança -5,1±5,1 Melhora 5,1 pontos (IC95% 3,5-7,0), 26% GRUPO SHAM Linha de base: 20,9±3,3 Pós-DBS (3 meses): 19,6±3,9 Mudança: -1,3±2,4 Melhora 1,3 pontos (IC95% 0,4-2,2), 6%	(0-20) GRUPO DBS Linha de base: 13,8±5,3 Pós-DBS (3 meses): 8,1±5,7 Mudança: -5,6±5,6 GRUPO SHAM Linha de base: 15,7±5,1 Pós-DBS (3 meses): 13,9±6,1 Mudança: -1,8±3,8	(0-20) GRUPO DBS Linha de base: 10,8±5,3 Pós-DBS (3 meses): 6,5±5,6 Mudança: -4,4±4,7 GRUPO SHAM Linha de base: 13,6±3,6 Pós-DBS (3 meses): 9,9±5,6 Mudança: -3,7±4,7	-	O estudo indica que a DBS reduz o comprometimento motor e incapacidade associada em pacientes com distonia cervical refratária a medicamento quando comparado com a estimulação simulada.
Estudos clínicos não randomizados e não controlados						
Kiss, 2007 ⁴⁵	Pacientes adultos com distonia cervical grave, crônica e refratária a medicamento (n=10) Adultos	(0-30) Pré-DBS (média±DP): 14,7±4,2 Pós-DBS (6 meses): 10,6±4,8 Pós-DBS (12 meses): 8,4±4,4 P=0,003	(0-30) Pré-DBS: 14,9±3,8 Pós-DBS (12 meses): 5,4±7,0	(0-40) Pré-DBS: 26,6±3,6 Pós-DBS (12 meses): 9,2±13,1		A DBS resultou em uma redução da gravidade da distonia cervical, incluindo melhora na dor e incapacidade.

Cacciola, 2010 ⁴⁶	Pacientes com distonia cervical refratários a medicamento (n=10) Adultos	Melhora média: 66,6% IC95% 48,5-84,6 p=0,005 Todos os pacientes foram classificados como respondedores; Excelente (75-100%):3 Boa (50-75%): 5 Moderada (25-50%):2	Melhora média: 80,7% IC95% 64,8-96,5 p=0,005 Todos os pacientes responderam; Excelente: 7 Boa:2 Moderada:1	Melhora média: 58,3% IC95% 34,3-82,2 p=0,005 Todos, exceto 1 paciente respondeu ao tratamento; Excelente: 5 Boa:1 Moderada:3 Não respondeu (25%):1	Melhora média: 68,1% IC95% 51,5-84,6 p=0,005 Todos os pacientes responderam; Excelente:3 Boa: 4 Moderada:3	Aponta para eficácia da DBS no tratamento a longo prazo de pacientes com distonia cervical refratária.
Estudos observacionais - coorte						
Kontas, 2019 ^{47*}	Pacientes com distonia cervical (n=33) Adultos	-	-	-	Linha de base: média 51,76 Média de melhora (6 meses):15,72 Média de melhora (1 ano):16,03 Média de melhora (2 anos):25,09 Média de melhora (3 anos):22,34 Média de melhora (4 anos):19,27	Houve melhora na pontuação total.
Gamaleya, 2017 ^{48*}	Pacientes com distonia resistente a medicamento (n=86); Pacientes com distonia cervical (n=21) Não especificado	Melhora motora: 55,5±22,1%	Melhora incapacidade: 68,3±28,9%	-	-	Sugere melhora

Barone, 2016 ^{49*}	Adultos com distonia cervical (n=23) Adultos	-	-	-	Pré-DBS (média): 55,29 Pós-DBS (12 meses): 35,04 P=0,006	Sugere que a estimulação cerebral profunda direcionada ao GPI é um tratamento válido para distonia cervical, com melhora clínica significativa.
Tomskiy, 2010 ^{50*}	Pacientes com distonia cervical idiopática intratável (n=12) Adultos	Pré-DBS (média±DP): 27,1±1,4 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 54,3±22,7%;	Pré-DBS: 17,1±2,7 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 60,1±28,3%	Pré-DBS: 9,9±3,9 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 38,0±24,2%	Pré-DBS: 54,1±6,8 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 53,0±23,3%	GPI-DBS é uma opção de tratamento eficaz e relativamente segura a longo prazo para distonia cervical intratável. No entanto, aborda a discussão que em alguns pacientes, pode ser necessária uma terapia contínua com toxina botulínica.
Bezchlibnyk, 2014 ^{51*}	Pacientes com distonia cervical (n=17) Não especificado	Linha de base (média ±DP): 16,9 ±3,4 (n=17) Pós-DBS (6 meses): -6,5±4,2 (n=14) Pós-DBS (1 ano): -4,9±4,2 (n=15) Pós-DBS (2 anos): -4,8±3,3 (n=15) Pós-DBS (3 anos): -3,0±3,2 (n=9) Pós-DBS (4 anos): -5,3±5,6 (n=7) Pós-DBS (5 anos): -5,2±4,1 (n=6) Pós-DBS (6 anos): -5,0±4,2 (n=4) Pós-DBS (7 anos): -3,0±2,7 (n=3) Pós-DBS (8 anos): -3,0±1,4 (n=2)	-	-	-	Sugere que a DBS é uma terapia eficaz e durável para distonia cervical.

		Pós-DBS (10 anos):-1,00 (n=1)				
Kim, 2012 ⁵²	Paciente com distonia cervical refratária a medicamento (n=14) Adultos	Linha de base (média±DP): 15,6±4,4 Pós-DBS (1 mês): 6,8 Melhora (1 mês): 58,7%, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 6,1 Melhora (6 meses): 66,3%, p=0,001 Pós-DBS (1 ano): 3,9 Melhora (1 ano): 77,9%, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 3,7 Média melhora (2 anos): 78,4%, p=0,001	Linha de base: 12,4±6,1 Pós-DBS (1 mês): 6,8 Melhora (1 mês): 47,5%, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 6,4 Melhora (6 meses): 48,8%, p=0,003 Pós-DBS (1 ano): 4,4 Melhora (1 ano): 64,9%, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 4,3 Média melhora (2 anos): 68,4%, p=0,001	Linha de base: 9,3±2,8 Pós-DBS (1 mês): 5,1 Melhora (1 mês): 48,8%, p=0,006 Pós-DBS (6 meses): 4,1 Melhora (6 meses): 59,8%, p=0,01 Pós-DBS (1 ano): 4,1 Melhora (1 ano): 60,2%, p=0,007 Pós-DBS (2 anos): 3,5 Média melhora (2 anos): 66,8%, p=0,003	Linha de base: 36,9±11,7 Pós-DBS (1 mês): 18,6 Melhora (1 mês): 50,8%, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 16,6 Melhora (6 meses): 56,5%, p=0,001 Pós-DBS (1 ano): 12,4 Melhora (1 ano): 67,8%, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 11,5 Melhora (2 anos): 71,2%, p=0,001	Pacientes com distonia cervical são bons candidatos para DBS, um procedimento que pode promover melhora funcional e da incapacidade
Walsh, 2013 ⁵³	Pacientes com distonia cervical refratária a medicamento (n=12) Adultos	Melhora média de 7,7 anos foi de 47,6 ±15,4% Linha de base (média±DP): 21,5±4,6 Pós-DBS (1 ano): 12,5±3,6 Melhora (1 ano): 40,9%±14,2, p<0,05 Pós-DBS (2 anos): 11,0±5,6 Melhora (2 anos): 49,6%±20,9, p<0,01 Pós-DBS (3 anos): 10,9±4,8	Linha de base: 20,3±3,4 Pós-DBS (1 ano): 9,3±6,7 Melhora (1 ano): 56,2%±30,4 Pós-DBS (2 anos): 7,9±5,5 Melhora (2 anos): 62,8%±25,2, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 8,4±6,6 Melhora (3 anos): 60,4%±31,1, p<0,05	Linha de base: 12,6±6,5 Pós-DBS (1 ano): 6,9±6,4 Melhora (1 ano): 52,3%±40,5 Pós-DBS (2 anos): 6,7±6,4 Melhora (2 anos): 55,9%±37,5 p<0,05 Pós-DBS (3 anos): 5,4±6,4	-	A DBS do globo pálido interno deve ser considerada segura e eficaz para distonia cervical idiopática refratária ao tratamento.

		Melhora (3 anos): 48,5%±22,0, p<0,01 Pós-DBS (5 anos): 9,9±4,8 Melhora (5 anos): 52,6%±26,4, p<0,01	Pós-DBS (5 anos): 10,6±6,4 Melhora (5 anos): 47,6%±32,4, p<0,05	Melhora (3 anos): 64,0%±39,1, p<0,01 Pós-DBS (5 anos): 8,5±4,6 Melhora (5 anos): 48,2%±26,0		
Witt, 2013 ⁵⁴	Pacientes com distonia cervical ou craniocervical com comprometimento grave apesar de farmacoterapia (n=28) Adultos	Linha de base (média±DP):22±4,18 [14-29] Pós-DBS (33,7±25 meses): 10,8±6,1 [0-24] % melhora: 50,8±27,6 [-20-100], p≤0,0001	Linha de base: 19,3±4,3 [7-26] Pós-DBS (33,7±25 meses): 6,5±5,6 [0-20] % melhora: 68,0±26,4 [4,8-100], p≤0,0001	Linha de base: 12,2±4,5 [0-18,3] Pós-DBS (33,7±25 meses): 6,9±5,8 [0-17,3] % melhora: 44,7±44,8 [-45-100], p≤0,0001	Linha de base: 53,5±10,3 [28-70,8] Pós-DBS (33,7±25 meses): 24,2±15 [0-57,9] % melhora: 55,6±24,4 [8,5-100], p≤0,0001	DBS bilateral do globo pálido interno melhora a distonia cervical primária refratária a medicamentos. Embora o deslocamento lateral da linha de base tenha sido associado a uma menor melhora na subescala de gravidade, esses pacientes tiveram melhora geral na incapacidade e na dor.
Huh, 2018 ⁵⁵	Pacientes com distonia cervical idiopática (n=12) Adultos	-	-	-	Paciente 1 Pré-DBS: 42 Pós-DBS: 0 Paciente 2 Pré-DBS: 56 Pós-DBS: 31 Paciente 3 Pré-DBS: 52 Pós-DBS: 32 Paciente 4 Pré-DBS: 76 Pós-DBS: 16	A pontuação total da escala Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale melhorou significativamente após a DBS.

					Paciente 5 Pré-DBS: 37 Pós-DBS: 29 Paciente 6 Pré-DBS: 47 Pós-DBS: 32 Paciente 7 Pré-DBS: 47 Pós-DBS: 23 Paciente 8 Pré-DBS: 52 Pós-DBS: 40 Paciente 9 Pré-DBS: 58 Pós-DBS: 11 Paciente 10 Pré-DBS: 40 Pós-DBS: 23 Paciente 11 Pré-DBS: 46 Pós-DBS: 24 Paciente 12 Pré-DBS: 48 Pós-DBS: 11	
Estudo observacional – Caso-controle						

Georgiev, 2017 ^{56*}	Pacientes com distonia cervical refratária (n=46) Adultos	-	-	-	GRUPO DBS Pré-DBS: 22,1±4,3 Pós-DBS: 12,5±5,9 P=0,007 GRUPO SEM DBS 13,7±4,7	Sugere que a DBS promove melhoria
-------------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------------

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

VERSÃO PRELIMINAR

De forma geral, os resultados dos estudos identificados sugerem tendência de efeitos positivos para a utilização da DBS no tratamento da distonia cervical. No entanto, grande parte desses estudos não apresentam um grupo comparador ou grupo controle, fornecem resultados antes e depois do procedimento e possuem número limitado de participantes.

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com distonia cervical foi avaliada por quatro estudos. Dentre eles, dois utilizaram SF-36 como instrumento e dois utilizaram EQ-5D. Os resultados são apresentados no **quadro 8**.

Quadro 8 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com distonia cervical de acordo com delineamento de estudo e instrumento utilizado.

Estudo	Qualidade de vida	Discussão
Instrumento SF-36		
Estudo clínico randomizado		
Volkman, 2014 ⁴⁴	Capacidade funcional GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 63,5$\pm$26,0 Pós-DBS (3 meses): 70,5$\pm$24,7 Mudança: 6,6$\pm$21,9 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 60,0$\pm$28,9 Pós-DBS (3 meses): 62,8$\pm$25,4 Mudança: 3,6$\pm$19,2 Aspectos físicos GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 42,5$\pm$44,1 Pós-DBS (3 meses): 51,7$\pm$42,0 Mudança: 8,0$\pm$48,6 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 31,9$\pm$39,5 Pós-DBS (3 meses): 34,8$\pm$41,6 Mudança: 1,8$\pm$35,3 Dor GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 41,5$\pm$27,5 Pós-DBS (3 meses): 62,5$\pm$26,4 Mudança: 21,8$\pm$21,9 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 31,9$\pm$24,9 Pós-DBS (3 meses): 47,9$\pm$27,3 Mudança: 16,3$\pm$21,1	Sugere melhora na qualidade de vida

	Estado geral de saúde GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 45,6$\pm$18,1 Pós-DBS (3 meses): 58,6$\pm$17,4 Mudança: 13,3$\pm$15,1 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 43,9$\pm$18,4 Pós-DBS (3 meses): 50,3$\pm$22,3 Mudança: 6,6$\pm$15,1 Vitalidade GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 46,1$\pm$17,3 Pós-DBS (3 meses): 55,5$\pm$16,6 Mudança: 10,0$\pm$17,2 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 48,5$\pm$23,5 Pós-DBS (3 meses): 54,0$\pm$19,2 Mudança: 6,2$\pm$14,4 Aspectos sociais GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 53,6$\pm$25,3 Pós-DBS (3 meses): 66,3$\pm$27,3 Mudança: 12,5$\pm$33,2 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 60,4$\pm$29,6 Pós-DBS (3 meses): 67,7$\pm$29,4 Mudança: 8,6$\pm$29,1 Aspectos emocionais GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 52,2$\pm$45,2 Pós-DBS (3 meses): 48,9$\pm$48,5 Mudança: 0,0$\pm$52,1 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 41,4$\pm$47,7 Pós-DBS (3 meses): 60,9$\pm$45,5 Mudança: 19,5$\pm$35,1 Saúde mental GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 51,9$\pm$18,2 Pós-DBS (3 meses): 62,5$\pm$17,3 Mudança: 11,3$\pm$18,2 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 54,1$\pm$19,8 Pós-DBS (3 meses): 62,9$\pm$17,0 Mudança: 8,9$\pm$14,4	

Estudo clínico não randomizado

Kiss, 2007 ⁴⁵	Linha de base (média±DP): 90,9±11,3 Pós-DBS (12 meses): 112,9±18,0 P=0,003	Sugere melhoria na qualidade de vida de adultos com distonia cervical.
Instrumento EQ-5D		
Estudo observacional - coorte		
Kontas, 2019 ^{47*}	Pontuação média pré-DBS: 0,51 Pós-DBS (3 anos): 0,60 Pós-DBS (5 anos): 0,57	Não houve melhora significativa
Estudo observacional – caso -controle		
Georgiev, 2017 ^{56*}	GRUPO DBS 4,7±0,8 GRUPO SEM DBS 5,6±1,3 P=0,004	Indica melhor qualidade de vida nos pacientes submetidos a estimulação

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; EQ5D: EuroQol; SF-36: Short Form-36; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

De forma geral, os resultados dos estudos identificados sugerem tendência de melhoria na qualidade de vida de pacientes com distonia cervical tratados com DBS. Apenas um dos estudos identificados relata não haver melhora significativa. Cabe destacar que grande parte desses estudos não apresentam um grupo comparador ou grupo controle, fornecem resultados antes da DBS e depois do procedimento e possuem número limitado de participantes.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.1 Distonia primária generalizada

Segurança – Eventos adversos

No **quadro 9**, são apresentadas as quantidades de casos/eventos adversos que foram descritos em cada estudo que avaliou a DBS para o tratamento da distonia primária generalizada.

Quadro 9– Quantidade de eventos adversos dos estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.

Estudo	N	Infecção	Problemas com o equipamento (deslocamento, quebra)
Estudo clínico randomizado			
Kupsch, 2006 ²⁵	40	Fase randomizada DBS: 1 SHAM: 2 Fase de extensão DBS: 0 SHAM: 1	Fase randomizada DBS: 1 SHAM: 0 Fase de extensão DBS: 0 SHAM: 1

Estudo clínico controlado			
Vidailhet, 2005 ²⁶	22	1	2
Estudo clínico não randomizado			
Coubes, 2004 ²⁸	31	1	NI
Estudos observacionais - coorte			
Krause, 2020 ³⁰	36	5	2
Ramezani Ghamsar, 2021 ³¹	11	0	0
Haridas, 2011 ³²	22	3	1
Isaias, 2009 ³³	30	5	2
Panov, 2013 ³⁴	47	4	4
Krause, 2004 ³⁵	17	1	NI
Estudos observacionais – série de casos			
FitzGerald, 2014 ⁴⁰	60	8	3

DBS: Deep Brain Stimulation; NI: não informado

6.3.2 Distonia cervical

Segurança – Eventos adversos

No **quadro 10** são apresentados o número de casos relatados pelos estudos que avaliaram pacientes com distonia cervical.

Quadro 10– Quantidade de eventos adversos dos estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.

Estudo	N	Infecção	Problemas com equipamento
Estudo clínico randomizado			
Volkman, 2014 ⁴⁴	62	DBS – 1 SHAM- 2	DBS- 2 SHAM-3
Estudo clínico não randomizado			
Cacciola, 2010 ⁴⁶	10	2	1
Estudos observacionais - coorte			
Kontas, 2019 ^{47*}	33	2	NI
Tomskiy, 2010 ^{50*}	12	2	NI
Walsh, 2013 ⁵³	10	2	NI
Witt, 2013 ⁵⁴	28	1	NI

DBS: Deep Brain Stimulation; NI: não informado; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

6.4.1 Distonia primária generalizada

A avaliação resumida para distonia primária generalizada é apresentada no **quadro 11**.

VERSÃO PRELIMINAR

Quadro 11– Certeza da evidência para estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância

Avaliação da distonia primária generalizada pela escala *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*

1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ²⁵ incluiu 40 pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar, foi relatado que, dentre o total de participantes, 24 possuíam diagnóstico de distonia primária generalizada. No entanto, os resultados não foram apresentados de forma separada. Os resultados apresentados indicam que o grupo tratado com a DBS teve reduções maiores na pontuação da escala, indicando eficácia. Além disso, foi estabelecido como critério de resposta positiva uma melhora de mais de 25% na pontuação motora da escala, no grupo tratado com DBS 15 pacientes preencheram o critério, enquanto no grupo <i>sham</i> apenas 3 pacientes.	CRÍTICO
4 estudos não randomizados e 12 estudos observacionais (10 coortes e 2 séries de casos) (n=326)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos incluídos sugerem benefício com a utilização de DBS no tratamento da distonia primária generalizada, no entanto, todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico.	

Qualidade de vida

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ²⁵ relatou melhora significativa na avaliação do componente físico e mental da qualidade de vida medida pelo SF-36. No grupo tratado com DBS houve uma melhora de 29,8% na avaliação do componente físico em três meses e uma mudança de 5,2 +/- 15,0 no componente mental, enquanto no grupo sham a melhora no componente físico foi de 11,4% e a mudança foi de 0,2 +/-8,7 no componente mental.	IMPORTANTE

2 estudos clínicos não randomizados e 1 estudo de coorte (n=46)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	O estudo Vidailhet²⁶ aponta que a qualidade de vida melhorou após a DBS, sendo que os subescores de saúde geral e funcionamento físico melhoraram significativamente. O estudo Krause²⁸ relata que a pontuação SF-36 melhorou 23% no acompanhamento de longo prazo (93-197 meses), que todas as subpontuações do componente físico alcançaram melhora significativa, mas que alguns itens do componente mental não apresentaram melhora significativa. O estudo Jahanshahi²⁵ utilizou EQ5D para avaliar a qualidade de vida, a porcentagem de pacientes com problemas foi reduzida nos pós operatório em comparação com a linha de base em todos os domínios, exceto ansiedade/depressão.	IMPORTANTE
--	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	---	------------

Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Durante a fase randomizada do estudo Kupsch ²⁵ infecção foi relatada 1 caso no grupo DBS vs 2 no grupo sham, também foi relatado 1 problema com o equipamento no grupo DBS vs nenhum no grupo sham. Durante a fase de extensão, não foi relatada infecção e problemas com equipamento no grupo de pacientes que receberam DBS, enquanto foram descritos um caso de infecção e um caso de problema com equipamento no grupo sham.	IMPORTANTE
2 estudos clínicos não randomizados, 6 estudos de coorte e 1 série de casos (n=276)	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Agrupando todos os estudos observacionais, que relataram esse desfecho, o total é de 276 participantes, foram relatados 28 casos de infecção e 14 problemas relacionados ao equipamento.	

a. O estudo incluiu e apresentou dados para pacientes com distonia primária generalizada e pacientes com distonia segmentar; b. apenas um estudo com tamanho amostral pequeno; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade.

6.4.2 Distonia cervical

A avaliação resumida para distonia cervical no **quadro 12**.

Quadro 12– Certeza da evidência para estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância

Avaliação da gravidade da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

1 ECR (n=62)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	O ECR Volkmann ⁴⁴ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,1+/- 5,1 na subpontuação de gravidade no grupo que recebeu a estimulação. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,3+/-2,4. Sugerindo que a DBS reduz o comprometimento motor em pacientes com distonia cervical refratária a medicamentos quando comparado à estimulação simulada.	CRÍTICO
--------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	---	---------

Avaliação da incapacidade e dor da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O ECR Volkmann ⁴⁴ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,6+/-5,6 e -4,4+/-4,7 nas subpontuações de incapacidade e dor do grupo que recebeu a estimulação, respectivamente. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,8+/-3,8 e -3,7+/- 4,7. Sugerindo que a DBS reduz a incapacidade em pacientes com distonia cervical refratária a medicamentos quando comparado à estimulação simulada.	CRÍTICO
--------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	---------

Avaliação da certeza das evidências

Sumário de Resultados

Avaliação da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

2 Estudos clínicos não randomizados, 9 estudos de coorte e 1 caso-controle (n=238)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos indicam eficácia da DBS no tratamento da distonia cervical refratária a medicamentos, no entanto esses estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico. E grande parte é resumo de congresso, assim, não há informações suficientes.	CRÍTICO
--	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	---	---------

Qualidade de vida

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Volkmann ⁴⁴ indica que as mudanças nas pontuações foram maiores no grupo que foi tratado com DBS quando comparado à estimulação simulada.	IMPORTANTE
1 Estudo clínico não randomizado, 1 estudo de coorte e 1 caso-controle (n=89)	muito grave ^c	grave ^e	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Dois estudos utilizaram EQ-5D para avaliar a qualidade de vida, ambos apresentados somente como resumo de congresso, Konteas ⁴⁷ conclui que não houve melhora significativa, enquanto Georgiev ⁵⁶ relata melhora da qualidade de vida de pacientes submetidos a DBS. O estudo Kiss ⁴⁵ avaliou a qualidade de vida por meio do SF-36, indicou melhora uma vez que houve aumento da pontuação após a realização da DBS.	

Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	No grupo tratado com DBS foi relatado 1 caso de infecção e 2 problemas relacionados ao equipamento, enquanto no grupo sham foram relatados 2 casos de infecção e 3 de problemas com equipamento.	IMPORTANTE
--------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	------------

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
1 Estudo clínico não randomizado e 4 estudos de coorte (n=93)	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Agrupando os estudos observacionais, o total de participantes é 93, foram relatadas 9 infecções e somente 1 estudo (Cacciola) relatou um caso de problemas com o equipamento, os demais estudos não informaram.	

a. Um único estudo, com pequeno tamanho amostral; b. o cegamento não é garantido e não está claro no protocolo como os desfechos seriam analisados; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade; e. Estudos que indicam benefício e estudos que não indicam melhora significativa; f. Apenas 3 estudos, tamanho amostral pequeno, estudo indicando benefício e estudo não indicando melhora significativa.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos incluídos (ECRs e observacionais) mostram consistência em relação aos resultados, com benefício e magnitude do efeito clinicamente relevante. Os resultados dos estudos avaliados sugerem, ainda, uma tendência de melhora da qualidade de vida de pacientes com distonias tratados com DBS. Cabe destacar, que a ampliação de uso do procedimento normatizará uma situação que já ocorre rotineiramente nos serviços, uma vez que o procedimento atualmente está disponível para pacientes com distúrbios motores inespecíficos e também para o tratamento de Parkinson.

Os efeitos indesejáveis são atribuídos aos eventos adversos relacionados ao procedimento cirúrgico, o que também ocorreu quando os pacientes foram submetidos à estimulação simulada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foram realizadas duas análises de custo-utilidades do tratamento da distonia generalizada e da distonia cervical com DBS em comparação à melhor prática clínica. Foram construídos dois modelos de Markov com simulação de coorte, um para pacientes com distonia generalizada e o outro para pacientes com distonia cervical. A perspectiva utilizada foi a do SUS. Os estados de saúde considerados foram: melhora clínica, sem melhora clínica e morte (**Figura 1**).

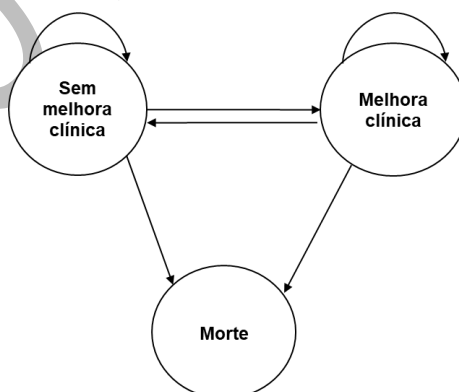


Figura 1– Modelo de Markov

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁵⁷ e dos principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*⁵⁸. Características descritas no **quadro 13**.

Quadro 13- Características do modelo de análise de custo-utilidade da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical

Objetivos	Avaliar se estimulação cerebral profunda (<i>Deep brain stimulation-DBS</i>) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical, em comparação à melhor prática clínica, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Estimulação Cerebral Profunda (<i>Deep brain stimulation-DBS</i>) + Melhor Prática Clínica (MPC)
População-alvo	Pacientes com distonia primária generalizada e pacientes com distonia cervical
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica (MPC)
Horizonte temporal	50 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years, QALYs</i>)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Para os dois modelos, utilizou-se ciclo de um ano, suficiente para demonstrar a melhora clínica do paciente e, por se tratar de uma condição crônica, um horizonte temporal de 50 anos, suficientes para demonstrar a expectativa de vida dos pacientes com distonia após a realização da DBS.

A intervenção avaliada é a DBS. Não foi feita distinção entre a localização do eletrodo implantado (globo pálido interno (GPI), núcleo subtalâmico (NST) ou tálamo).

Volkman (2012) avaliou tanto pacientes com distonia generalizada quanto com cervical e demonstrou que a utilização de medicamentos por pacientes com distonia reduziu após o tratamento com DBS, mas não foi interrompida⁵⁹. Por esse motivo, a utilização de medicamentos foi considerada como Melhor Prática Clínica (MPC) e utilizada tanto na intervenção quanto no comparador. Como dentre os medicamentos utilizados pelos pacientes apenas a TBA é específica e está coberta pelo SUS para o tratamento da distonia, somente o seu custo foi adicionado à avaliação econômica. Os demais medicamentos não foram considerados na análise econômica. Para aqueles pacientes sem melhora clínica, foi considerada a proporção de 35% de pacientes que faziam uso da TBA antes da DBS e, para aqueles que apresentaram melhora clínica, foram consideradas as proporções entre o primeiro e o quinto ano (1º ano: 13%; 3º ano: 10% e 5º ano: 23%)⁵⁹. A dose utilizada da TBA no caso base foi de 156U, três vezes ao ano^{59,60}.

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes com e sem tratamento com DBS. Para a distonia generalizada, a melhora clínica foi definida como redução igual ou maior que 25% no escore motor da Escala de Avaliação de Distúrbio de Burke Fahn Marsden (*Burke-Fahn-Marsden*

Dystonia Rating Scale - BFMDRS-M), a mesma utilizada pelos estudos clínicos^{25,59}. Para a distonia cervical, a melhora clínica foi definida como redução igual ou maior que 8 pontos na escala de *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), avaliada como a diferença mínima clinicamente importante⁶¹.

Foi realizada uma análise conjunta da proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após a cirurgia descrita nos estudos clínicos que avaliaram a DBS no tratamento das duas distonias (**Tabela 1**).

Tabela 1- Proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após 1, 3 e 5 anos da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

Distonia generalizada - Autor (data)	N de pacientes com melhora clínica/ N total de pacientes		
	1 ano	3 anos	5 anos
Kupsch (2006); Volkmann (2012) ^{25,59}	20/24	19/22	17/22
Vidailhet (2005); Vidailhet (2007) ^{26,62}	18/22	20/22	-
Jahanshahi (2014) ²⁷	14/14	-	-
Sobstyl (2014) ²⁹	12/12	11/12	8/12
Total (%)	64/72 (89%)	50/56 (89%)	25/34 (74%)
Distonia Cervical - Autor (data)	N de pacientes com melhora clínica/ N total de pacientes		
	1 ano	3 anos	5 anos
Volkmann (2014) ⁴⁴	9/29	-	-
Kiss (2001) ⁴⁵	3/9	-	-
Cacciola (2010) ⁴⁶	10/10	-	-
Total (%)	22/48 (46%)	-	-

Notas: A probabilidade de transição para cada estado de saúde foi calculada a partir da proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica nos estudos clínicos publicados⁶³.

Foi adotado o pressuposto de que a proporção de pacientes com melhora clínica continuou constante. Essa suposição é baseada em estudos observacionais que demonstram que a melhora clínica é sustentável ao longo dos anos^{30,34,64}. Além disso, essa mesma suposição foi utilizada em um estudo de custo e benefício da DBS para distonia⁶⁵.

Para o controle, foram utilizadas as proporções de 15% e de 4% de pacientes que apresentaram melhora clínica para a distonia generalizada e cervical, respectivamente. Esses dados estão baseados nos resultados da estimulação simulada descrita nos dois estudos clínicos randomizados que avaliaram a DBS^{44,59}.

Para a qualidade de vida de pacientes com distonia generalizada, foram utilizados os dados publicados por Yianni (2005)⁶⁵ e, para aqueles com distonia cervical, os dados publicados por Georgiev, 2017⁵⁶. Em ambos os estudos, foi aplicado o instrumento Euroqol (EQ-5D) no pré-operatório e após a cirurgia em pacientes com distonia que foram submetidos à DBS. As pontuações médias do EQ-5D no pré-operatório de 0,29±23,3 e 0,47±0,8 foram associadas aos pacientes que não apresentaram melhora clínica na distonia generalizada e cervical, respectivamente. As pontuações médias após a intervenção cirúrgica de 0,76±16,7 e 0,56±1,3 foram associadas à melhora clínica na distonia generalizada e cervical, respectivamente.

Não há evidência de um nível mais elevado de morte prematura entre pacientes com distonia em comparação à população geral⁶⁶. Por esse motivo, para as duas coortes do modelo (DBS + MPC *versus* MPC) foi utilizada a probabilidade de morrer publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a partir da idade média da realização da cirurgia de 34 anos na distonia generalizada^{25-27,29} e de 56 anos na distonia cervical⁴⁴⁻⁴⁶.

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de reoperação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁵⁷. Os recursos utilizados na pré-cirurgia relacionados com consultas com especialistas e exames de diagnóstico para a realização da cirurgia estão descritos na tabela 2.

Foi considerada uma taxa de reoperação no primeiro ano de 13% correspondente à proporção de pacientes que tiveram infecções, migração de eletrodos ou problemas de cabeamento e troca de componentes defeituosos do sistema^{25,59}. Entre o segundo e o quinto ano, foi considerada uma taxa de reoperação de 45% correspondente à proporção de pacientes que apresentaram infecção subcutânea, deslocamento da sonda, quebra da sonda, mal funcionamento, distonia persistente com reposicionamento do eletrodo e fratura do cabo de extensão^{25,59}. O código utilizado para compor o custo da reoperação foi: 04.03.08.010-0 -SIGTAP – troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral e o 03.08.04.001-5 – SIGTAP - tratamento de complicações cirúrgicas.

A dose utilizada da TBA foi de 156U, três vezes ao ano^{59,60}. Para o cálculo do custo da terapia, utilizou-se a média de preço PMVG 0% de todas as apresentações de TBA disponíveis no país, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Tabela 2- Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS) + Melhor Prática Clínica (MPC) versus Melhor Prática Clínica (MPC)

Tecnologias	Quantidade anual	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Pré-cirurgia				
Consulta -Neurocirurgião	1	R\$10,00	R\$10,00	Yianni (2005) ⁶⁵ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Consulta - Neurologista	3	R\$10,00	R\$30,00	Yianni (2005) ⁶⁵ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Ressonância Magnética	1	R\$268,75	R\$268,75	Yianni (2005) ⁶⁵ / 02.07.01.006-4 - SIGTAP
Tomografia computadorizada estereotáxica	1	R\$97,44	R\$97,44	Yianni (2005) ⁶⁵ / 02.06.01.007-9 - SIGTAP
Eletrocardiograma	1	R\$5,15	R\$5,15	Yianni (2005) ⁶⁵ / 02.11.02.003-6 - SIGTAP

Raio X do tórax	1	R\$14,32	R\$14,32	Yianni (2005) ⁶⁵ / 02.04.03.013-7 - SIGTAP
Total			R\$425,66	

Estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

Gerador para estimulação cerebral	1	R\$ 11.500,00	R\$ 11.500,00	07.02.01.015-4 - SIGTAP
Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral	1	R\$ 4.600,00	R\$ 4.600,00	07.02.01.010-3 - SIGTAP
Implante de eletrodo para estimulação cerebral	1	R\$ 1.988,31	R\$ 1.988,31	04.03.08.001-0- SIGTAP
Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,80	R\$ 434,80	04.03.08.002-9 - SIGTAP
Total			R\$ 18.523,11	

Melhor prática clínica (MPC)

Toxina Botulínica A	468U ¹	R\$ 9,50 ²	R\$4.446,00	PMVG0% (CMED) ⁶⁷ ; Dressler, 2021 ⁶⁰
Reoperação				
Troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,8	R\$ 434,8	04.03.08.010-0 -SIGTAP
Tratamento de complicações cirúrgicas.	1	R\$ 199,33	R\$ 199,33	03.08.04.001-5 – SIGTAP -
Total			R\$634,13	

Notas: Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*); MPC: Melhor prática clínica; 1- Dose da toxina botulínica: 156 U três vezes ao ano. 2- Média de preços por unidade da toxina botulínica de todas as apresentações disponíveis no país

Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada no modelo para os custos e a efetividade, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde.

Os parâmetros utilizados nos modelos estão descritos na **tabela 3**.

Tabela 3- Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da distonia generalizada

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Markov	-
Horizonte temporal	<i>lifetime</i>	-
Distonia generalizada		
Idade média da cirurgia (anos)	34,4	25–27,29
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 1)	0,59	25–27,29,59,62,63
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 3)	0,59	25–27,29,59,62,63
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 5)	0,52	25–27,29,59,62,63
Probabilidade de melhora clínica – MPC	0,14	25,63
Utilidade sem melhora clínica	0,29	65
Utilidade com melhora clínica	0,76	65

Distonia cervical		
Idade média da cirurgia (anos)	56	44–46, 25–27,29
Probabilidade de melhora clínica – DBS	0,37	44–46
Probabilidade de melhora clínica – MPC	0,04	44
Utilidade sem melhora clínica	0,47	52
Utilidade com melhora clínica	0,56	52
Outros Parâmetros		
Taxa de reoperação – Ano 1	13%	25,59
Taxa de reoperação – Anos 2 ao 5	9%	25,59
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA sem melhora clínica	35%	25,59
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA com melhora (Ano 1)	13%	25,59
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA com melhora (Ano 3)	10%	25,59
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA com melhora (Ano 5)	23%	25,59
Custos (ano)		
DBS	R\$18.948,77	25–27,29,59,62,68
Reoperação	R\$634,13	59,68
MPC sem melhora clínica	R\$1556,1	59,60,67
MPC com melhora clínica – Ano 1	R\$577,98	59,60,67
MPC com melhora clínica – Ano 3	R\$444,6	59,60,67
MPC com melhora clínica – Ano 5	R\$1022,58	59,60,67

Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS); MPC: Melhor prática clínica

Para cada um dos dois modelos, foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes e análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem.

Como resultados, foi encontrada razão de custo-utilidade incremental (RCEI) da DBS em comparação à melhor prática clínica foi de R\$ 4.378,58 por QALY na distonia generalizada e de R\$46.119,11 por QALY na distonia cervical.

Para a distonia generalizada, na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram as taxas de desconto, seguida da utilidade do estado sem melhora clínica e da dose da toxina botulínica (**tabela 4; figura 2**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$6.751,34 (**figura 3**).

Tabela 4- Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Generalizada

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 4.366,65	R\$ 4.390,50
Taxa de reoperação - Ano 1	R\$ 4.355,94	R\$ 4.388,01
Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 4.359,17	R\$ 4.397,99
Melhora clínica com DBS Ano 1	R\$ 4.397,53	R\$ 4.341,59
Melhora clínica com DBS Ano 3	R\$ 4.423,03	R\$ 4.336,14
Taxa de reoperação - Até ano 5	R\$ 4.295,29	R\$ 4.419,21
Custo - implante de eletrodo	R\$ 4.289,83	R\$ 4.467,32

Melhora clínica com DBS_ Ano 5	R\$ 4.498,25	R\$ 4.301,59
Uso da TBA_com melhora (Ano 3)	R\$ 4.378,58	R\$ 4.628,45
Uso da TBA_com melhora (Ano 1)	R\$ 4.345,40	R\$ 4.621,92
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$ 4.173,27	R\$ 4.583,89
Custo - gerador	R\$ 3.865,29	R\$ 4.891,86
Melhora clínica com DBS_ Ano 0	R\$ 5.225,86	R\$ 4.009,80
Custo-Toxina botulínica A	R\$ 5.380,66	R\$ 4.038,28
Uso da TBA_com melhora (Ano 5)	R\$ 3.422,56	R\$ 5.261,06
Idade na cirurgia	R\$ 4.037,36	R\$ 6.063,38
Utilidade com melhora clínica	R\$ 6.791,86	R\$ 3.230,66
Melhora clínica com MPC	R\$ 2.970,90	R\$ 6.606,12
Uso da TBA_sem melhora clínica	R\$ 6.743,47	R\$ 2.458,29
Dose - Toxina botulínica A (U)	R\$ 5.401,53	R\$ 992,26
Utilidade sem melhora clínica	R\$ 2.939,90	R\$ 8.683,26
Taxa de desconto de custos	R\$ 13.006,83	R\$ 1.744,18
Taxa de desconto de efetividade	-R\$ 2.456,51	R\$ 13.001,42

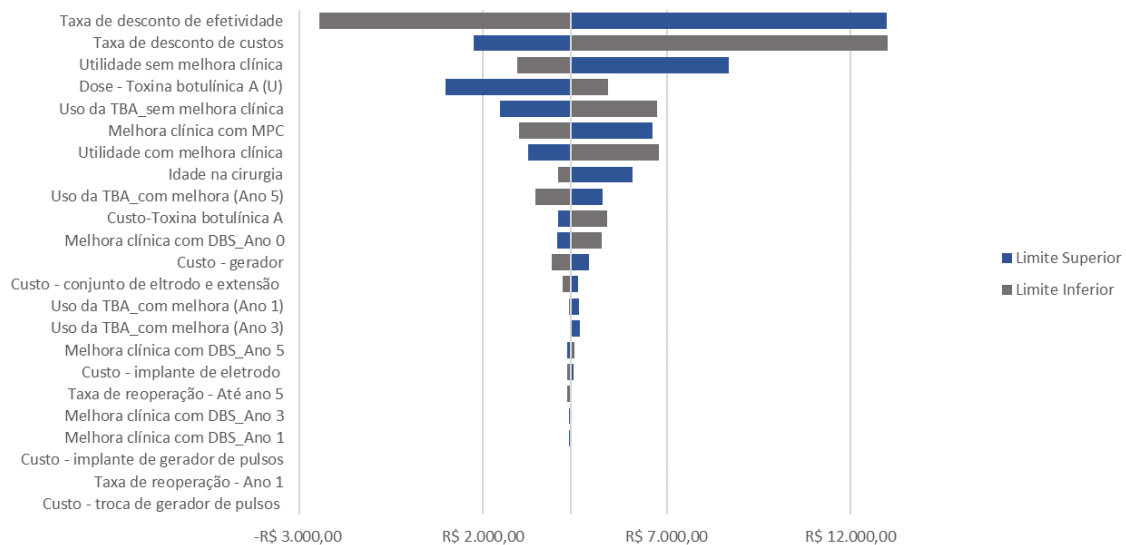
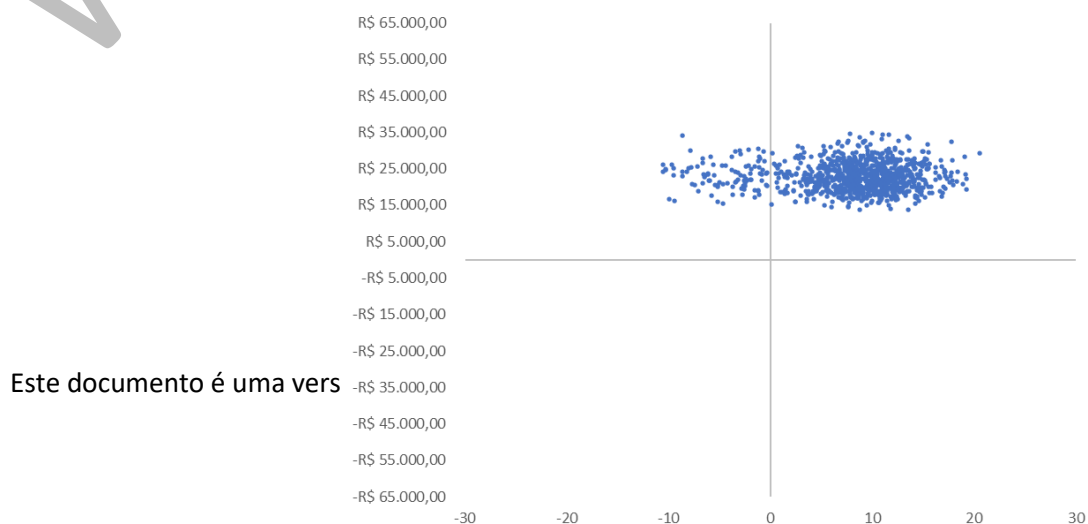


Figura 2- Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia generalizada.



Este documento é uma vers

Figura 3- Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia generalizada.

Para a distonia cervical, na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram utilidade dos estados sem e com melhora clínica e a idade da cirurgia (**tabela 5; figura 4**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$982.727,70 (**figura 5**).

Tabela 5- Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Cervical

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Melhora clínica com DBS	R\$ 76.790,35	R\$ 30.950,18
Idade na cirurgia	R\$ 29.794,26	R\$ 151.913,85
Melhora clínica com MPC	R\$ 40.316,44	R\$ 69.455,92
Taxa de reoperação - Ano 1	R\$ 45.872,79	R\$ 46.171,89
Taxa de reoperação - Até ano 5	R\$ 45.356,89	R\$ 46.490,92
Uso da TBA_sem melhora clínica	R\$ 58.469,11	R\$ 31.595,51
Uso da TBA_com melhora (Ano 1)	R\$ 45.892,92	R\$ 47.777,76
Uso da TBA_com melhora (Ano 3)	R\$ 46.119,11	R\$ 47.799,16
Uso da TBA_com melhora (Ano 5)	R\$ 41.550,85	R\$ 50.335,95
Utilidade sem melhora clínica	R\$ 24.416,00	R\$ 415.071,95
Utilidade com melhora clínica	-R\$ 103.767,99	R\$ 18.866,91
Custo - gerador	R\$ 41.333,02	R\$ 50.905,19
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$ 44.204,67	R\$ 48.033,54
Custo - implante de eletrodo	R\$ 45.291,61	R\$ 46.946,60
Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 45.938,15	R\$ 46.300,06
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 46.005,92	R\$ 46.232,29
Custo-Toxina botulínica A	R\$ 51.622,74	R\$ 44.250,10
Dose - Toxina botulínica A (U)	R\$ 51.737,35	R\$ 27.520,79
Taxa de desconto de custos	R\$ 76.075,18	R\$ 31.424,81
Taxa de desconto de efetividade	R\$ 7.300,77	R\$ 93.236,26

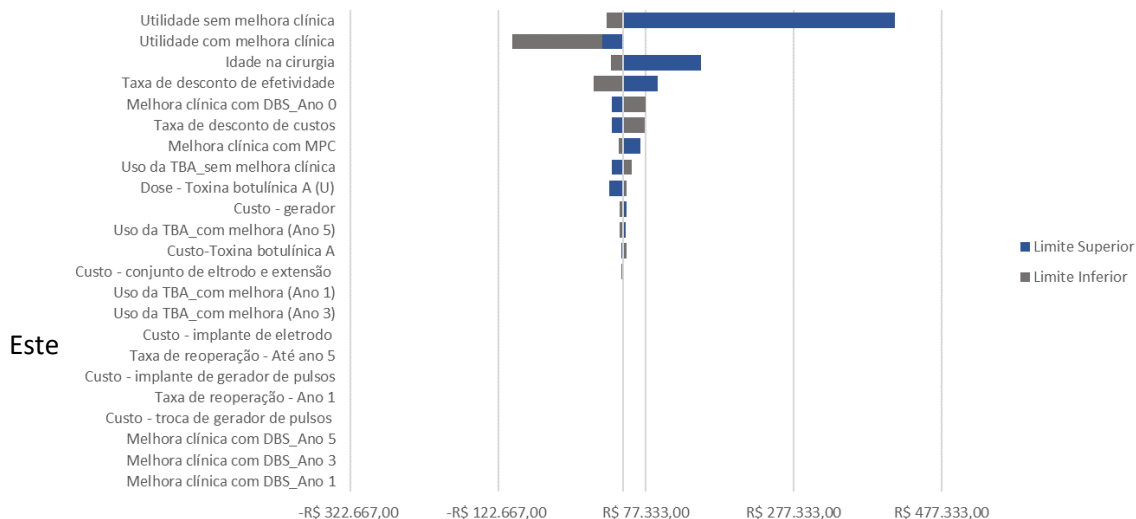


Figura 4- Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia cervical

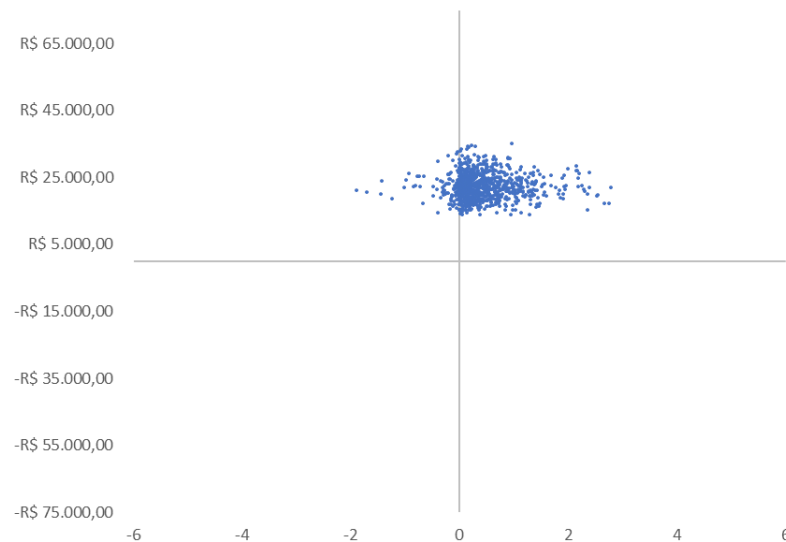


Figura 5- Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia cervical

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, principalmente sobre a sustentabilidade dos benefícios clínicos após a realização da DBS. A suposição utilizada de que o benefício clínico se sustenta ao longo dos anos, apesar de baseada em estudos observacionais, pode ter supervalorizado os resultados do modelo em favor da tecnologia avaliada. Outra limitação é, como não foram encontrados estudos que avaliassem diretamente a DBS em comparação a outras opções terapêuticas, os resultados de melhora clínica para o controle foram baseados nos resultados da estimulação simulada descrita nos estudos clínicos, onde os pacientes passavam por cirurgia, mas não havia estimulação dos eletrodos. Por outro lado, considerar apenas a utilização da toxina botulínica como prática clínica, foi uma opção conservadora, uma vez que o custo dos demais medicamentos ultrapassariam o valor da DBS.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação da DBS para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical no Sistema Único de Saúde (SUS). No quadro 14, estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 14- Características da análise de impacto orçamentário.

Antecedentes e objetivos	O objetivo da análise é avaliar o impacto orçamentário da incorporação da estimulação cerebral profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Estimulação Cerebral Profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) + Melhor Prática Clínica (MPC)
População-alvo	Pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica (MPC)
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com a DBS. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2012⁷ estimou uma prevalência de distonia generalizada de 0,44:100.000 (IC 95%: 0,26–0,74) e de distonia cervical de 4,98:100.000 (IC 95%: 3,58-6,94). As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Em um estudo que envolveu 37 centros em 7 países, foi determinada a frequência de uso de medicamentos em pacientes com distonia. Nele, foram avaliados 2.026 pacientes, 930 com distonia cervical e 76 com distonia generalizada. Desses, 26 pacientes com distonia generalizada e 14 com cervical realizaram DBS⁶⁹. A relação dos pacientes que realizaram a DBS foi, então, aplicada no número total de pacientes com cada condição. Os dados utilizados para o cálculo da população estão descritos na **tabela 6**.

Tabela 6- Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS).

População	Caso base	Fonte
Prevalência - distonia generalizada	0,44/100.000	Steeves (2012) ⁷
Prevalência - distonia cervical	4,98/100.000	Steeves (2012) ⁷

Elegíveis para DBS – Distonia generalizada		
Proporção de pacientes que realizam DBS	34,0%	Pirio Richardson (2017) ⁶⁹
Elegíveis para DBS – Distonia cervical		
Proporção de pacientes que realizam DBS	1,5%	Pirio Richardson (2017) ⁶⁹

Os mesmos recursos e custos associados utilizados na análise de custo-utilidade foram considerados para a análise de impacto orçamentário.

Assumiu-se disponibilidade da DBS no mercado de forma progressiva, iniciando com 15% dos pacientes elegíveis tratados com o procedimento em 2022, 30% em 2023, 45% em 2024, 60% em 2025 e 80% em 2026.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

Como resultado, estimou-se 945 pessoas possuem distonia generalizada e 10.698 pessoas distonia cervical no Brasil e que 482 pacientes sejam passíveis de serem tratados com DBS em 2022 (**tabela 7**).

Tabela 7– Estimativa do número de pessoas com distonia generalizada e distonia cervical no Brasil elegíveis para o tratamento com estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

	2022	2023	2024	2025	2026
Projeção da população brasileira (dados do IBGE)	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
População com distonia					
Prevalência – distonia generalizada	945	952	958	964	969
Prevalência – distonia cervical	10.698	10.771	10.841	10.908	10.972
Total da população com ambas as distonias no Brasil	11.644	11.723	11.798	11.871	11.941
Pacientes com distonia elegíveis para o tratamento com DBS					
Pacientes com distonia generalizada que fazem DBS	321	324	326	328	330
Pacientes com distonia cervical que fazem DBS	160	162	163	164	165
Total de pacientes elegíveis para DBS	482	485	488	491	494
Participação de mercado					
Estimativa de pacientes que irão realizar DBS	72	124	131	98	55

Considerando a participação de mercado do procedimento, 72 pacientes fariam a DBS em 2022, 124 em 2023, 131 em 2024, 98 em 2025 e 55 em 2026.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário da incorporação da DBS para o tratamento da distonia no SUS. O modelo, em um cenário sem a DBS versus com incorporação do procedimento, mostrou um impacto orçamentário de R\$ 1.304.860,19 no primeiro ano, atingindo R\$ 7.710.181,32 em cinco anos (**tabela 8**).

Tabela 8- Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	Impacto orçamentário (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$749.822,99	15%	R\$ 2.054.683,18	R\$1.304.860,19
2023	R\$754.903,97	30%	R\$ 2.925.309,14	R\$2.170.405,17
2024	R\$759.791,11	45%	R\$ 2.945.558,83	R\$2.185.767,72
2025	R\$764.484,32	60%	R\$ 2.214.327,27	R\$1.449.842,95
2026	R\$768.977,90	80%	R\$ 1.368.283,17	R\$599.305,27
Total – 5 anos	R\$3.797.980,29		R\$ 11.508.161,61	R\$7.710.181,32

Notas: DBS: da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS). MPC: Melhor Prática Clínica. 1: Considerando apenas o custo da Melhor Prática Clínica com Toxina Botulínica do Tipo A; 2: Considerando o custo da DBS e da utilização da Toxina Botulínica do tipo A

A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados à toxina botulínica (**tabela 9; figura 6**).

Tabela 9- Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da DBS para distonia no SUS.

Impacto orçamentário - DBS		
	Mínimo	Máximo
Custo da DBS - anos 2 ao 5	R\$7.699.246,97	R\$7.721.115,67
Proporção que faz DBS - distonia cervical	R\$8.808.026,71	R\$7.337.358,10
Participação de mercado	R\$6.988.318,60	R\$8.720.789,12
Proporção de pacientes que usam TBA (DBS)	R\$7.213.559,39	R\$9.217.339,00
Custo da DBS - ano 1	R\$6.338.514,81	R\$9.081.847,82
Prevalência distonia generalizada	R\$8.712.071,12	R\$5.746.477,29
Proporção que faz DBS - distonia generalizada	R\$4.333.191,32	R\$7.334.325,08
Proporção de pacientes que usam TBA (MPC)	R\$5.592.717,34	R\$ 10.130.140,14
Prevalência distonia cervical	R\$8.830.888,31	R\$4.000.254,70
Dose da Toxina	R\$5.606.467,11	R\$ 11.216.371,66
Custo da toxina	R\$6.854.258,38	R\$ 39.379.329,99

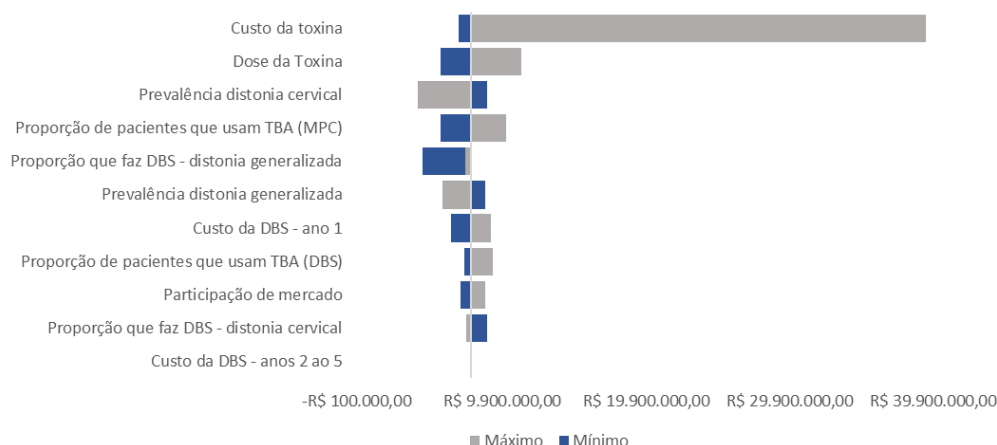


Figura 6- Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade.

A DBS já está disponível no SUS para a doença de Parkinson e outros distúrbios do movimento. Em 2019 foram realizados 81 procedimentos em todo país, com uma redução nos anos seguintes (2020: 45 procedimentos e 2021: 51 procedimentos). Pela baixa realização do procedimento no Brasil, espera-se que o cálculo da população de pacientes com distonia que irão realizar a DBS nos próximos anos esteja superestimado. É importante destacar algumas limitações dessa análise de impacto orçamentário, como a falta de dados brasileiros sobre prevalência e incidência da doença no país, além da dificuldade em se obter dados correspondentes à proporção de pacientes que tem indicação para a realização do procedimento.

8. ACEITABILIDADE

Os pontos mais relevantes sobre a aceitabilidade são:

- Possibilidade de tratamento após refratariedade às terapias usuais.
- Não foram encontrados estudos sobre aceitabilidade do uso de DBS em distonia especificamente, mas um estudo com pacientes com Doença de Parkinson que comparou a cirurgia guiada pela fisiologia e a cirurgia guiada por MRI (Ressonância magnética intervencionista) concluiu que os participantes ficaram satisfeitos com ambos os métodos de cirurgia⁷⁰.

- A aceitação da cirurgia pelos pacientes era dificultada pelo fato de o procedimento convencional exigir que eles permanecessem acordados enquanto os eletrodos eram implantados. No entanto, um estudo⁷¹ que comparou duas modalidades diferentes de realização da DBS - implante guiado por tomografia computadorizada intraoperatória em pacientes adormecidos *versus* a cirurgia convencional na qual os pacientes permanecem acordados durante o implante guiado pelo mapeamento de microeletrodos - em pacientes com Doença de Parkinson, indicou que as cirurgias não foram significativamente diferentes.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O procedimento neurocirúrgico de implante de eletrodo para a estimulação cerebral (04.03.08.001-0) assim como outros procedimentos associados (04.03.08.002-9 - implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral (inclui conector); 04.03.08.010-0 - troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral; 07.02.01.010-3 - conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral; 07.02.01.015-4 - gerador para estimulação cerebral) estão disponíveis no SUS para as seguintes condições: Doença de Parkinson (G20), movimentos anormais da cabeça (R250), tremor não especificado (R251), câibras e espasmos (R252), fasciculação (R253) e outros movimentos involuntários anormais e os não especificados (R258)⁶⁸. É possível que os pacientes com distonia já façam uso do procedimento por meio dos CIDs do grupo R (R250, R251, R252, R253 e R258). Dessa forma, não são previstas mudanças relevantes nos centros responsáveis pela utilização desse procedimento.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem informações encontradas acerca da tecnologia de Estimulação Cerebral Profunda (Deep Brain Stimulation – DBS) para o tratamento de pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários ao tratamento convencional no SUS.

Com o intuito de realizar o Monitoramento do Horizonte Tecnológico de dispositivo de DBS para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical foram realizadas pesquisas nos bancos de dados do Clinical Trials, Cortellis, Espacenet, Patentscope. Em complemento foram realizadas buscas no site do FDA, afim de se obter dados dos testes com registros sanitários vigente.

Para isto, foram utilizados os descritores “Deep Brain Stimulation e Generalized Primary Dystonia”, “Deep Brain Stimulation e Cervical Dystonia”, “DBS e Generalized Primary Dystonia”, e “DBS e Cervical Dystonia”.

Tipos de Filtros:

a- Clinical Trials

- I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting e Completed;
- II. Study Type: Interventional (Clinical Trials);
- III. Study Phase: Phase 2, 3 e 4

b- Cortellis (Clinical Trials)

- I. Phase: Phase 2 e 3

c- Cortellis (Patent)

- I. Patent Type: Product

No Quadro 15 são apresentadas as tecnologias encontradas, bem como informações quanto aos seus registros sanitários ANVISA e FDA, conforme pertinentes. Ressalta-se que dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os testes com registros ANVISA superior a três anos e FDA superior a cinco anos.

Quadro 15 - Dados encontrados sobre a tecnologia DBS para distonia primária generalizada e cervical.

Modelo	Fabricante	ANVISA	Representante legal	FDA	Características
Percept PC com tecnologia Brain Sense	Medtronic, Inc	10349000969	Auto Suture do Brasil Ltda.	P960009 28/10/2020	Neuroestimulador bilateral com sistema de detecção, direcionalidade e programação visual

Vercise Genus	Boston Scientific Neuromulation Corporation	10341350990	Boston Scientific do Brasil Ltda	P15003 21/01/2021	Estimulador recarregável ou não recarregável
---------------	---	-------------	----------------------------------	----------------------	--

Fonte: Fonte: CLINICAL TRIALS, CORTELLIS, ANVISA e FDA 2022.

Em relação às informações das patentes encontradas durante a busca, informa-se que apenas foram considerados os dados patentários originados nos últimos cinco anos. No Quadro 16 são dispostos os dados patentários acerca da tecnologia DBS.

Quadro 16 - Patentes dispositivos para DBS.

Correspondente Internacional			
Documentos de Patente	Título	Titular	Data do Depósito
US-2022040491	Métodos e Sistemas para Estimulação Cerebral Profunda Focalizada Não Invasiva	Northeastern University	10/08/2021

Fonte: Cortellis Espacenet e Patentscope, 2022.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso da estimulação cerebral profunda para tremor e distonia (excluindo a doença de Parkinson), indica que as evidências sobre a segurança e eficácia parecem adequadas para apoiar o uso do procedimento. No entanto, ressalta que a seleção e o manejo dos pacientes devem ser realizados no contexto de uma equipe multidisciplinar especializada no cuidado de pacientes com distúrbios do movimento⁷².

Não foram identificadas recomendações na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) e na *Scottish Medicines Consortium* (SMC) sobre o uso da estimulação cerebral profunda para o tratamento de distonia.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há clara limitação das evidências científicas que avaliem a utilização da DBS para o tratamento da distonia, o que pode ser, em parte, explicada pela limitação em relação a população, questões éticas e pela complexidade do procedimento. Apesar do número limitado de ECRs encontrados em relação à eficácia da DBS, os efeitos foram favoráveis à intervenção e também foram apoiados pelos resultados dos estudos observacionais. Além disso, considera-se que o manejo da distonia é complexo e carece de alternativas terapêuticas, ainda mais nos casos refratários à terapia usual. É possível que os pacientes com distonia já façam uso desse procedimento por meio dos CIDs do grupo R (R250, R251, R252, R253 e R258), para os quais o procedimento já está disponível no SUS.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes no Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia, no SUS.

Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do procedimento são escassas, mas provém de ensaios clínicos randomizados com resultados clinicamente relevantes, o quadro clínico que exige seu uso seria para aqueles pacientes refratários a todos os demais tratamentos.

14. REFERÊNCIAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2022 Mar 28];28(7):863–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649720/>
2. Tisch S, Limousin P. Neurophysiological insights in dystonia and its response to deep brain stimulation treatment. *Exp Brain Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Mar 28];238(7–8):1645–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-020-05833-8>
3. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis & Treatment of Dystonia. *Neurol Clin* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 28];33(1):77. Available from: [/pmc/articles/PMC4248237/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264248237/)
4. Girach A, Vinagre Aragon A, Zis P. Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. *J Neurol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];266(12):2897. Available from: [/pmc/articles/PMC6851210/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312101210/)
5. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41 [Internet]. 2018 Sep 20 [cited 2022 Mar 28];4(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0023-6>
6. Projeto de Lei nº 324, de 2019 (PL 324 / 19) [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.al.sp.gov.br/propositura/?id=1000260401>
7. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];27(14):1789–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114997/>
8. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2022 Mar 28];24(12):1725–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19554620/>
9. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 28];18(1):5–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482602/>
10. Conjunta Nº P, Maio D DE, Protocolo Clínico Diretrizes A. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições. [cited 2022 Mar 28]; Available from: www.saude.gov.br/sas,
11. Dystonia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448144/>
12. Lee JYK, Deogaonkar M, Rezai A. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Mar 28];13(5):261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081796/>
13. Abboud H, Mehanna R, Machado A, Ahmed A, Gostkowski M, Cooper S, et al. Comprehensive, Multidisciplinary Deep Brain Stimulation Screening for Parkinson Patients: No Room for “Short Cuts.” *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];1(4):336. Available from: [/pmc/articles/PMC6183455/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183455/)
14. Albanese A, Sorbo F Del, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2022 Mar 28];28(7):874. Available from: [/pmc/articles/PMC4207366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24207366/)
15. Balestroni G, Bertolotti G. [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 20];78(3):155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614330/>

16. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2022 May 20];22(3):341–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216640/>
17. Groiss SJ, Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 28];2(6):20. Available from: [/pmc/articles/PMC3002606/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216640/)
18. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Neurobiology of Deep Brain Stimulation: Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* [Internet]. 2016 Jan 8 [cited 2022 Mar 28];115(1):19. Available from: [/pmc/articles/PMC4760496/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216640/)
19. Magown P, Andrade RA, Soroceanu A, Kiss ZHT. Deep brain stimulation parameters for dystonia: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 28];54:9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705556/>
20. Kocabicak E, Temel Y, Höllig A, Falkenburger B, Tan SK. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2022 Mar 28];11:1051. Available from: [/pmc/articles/PMC4399519/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705556/)
21. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J, Rodrigues FB, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(10).
22. Hu W, Stead M. Deep brain stimulation for dystonia. *Transl Neurodegener*. 2014;3(1):2.
23. ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/o-que-o-seu-plano-de-saude-deve-cobrir/o-que-e-o-rol-de-procedimentos-e-evento-em-saude/consultar-se-procedimento-faz-parte-da-cobertura-minima-obrigatoria>
24. Kuiper MJ, Vrijenhoek L, Brandsma R, Lunsing RJ, Burger H, Eggink H, et al. The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Mar 28];3(6):580–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.12339>
25. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2022 Mar 28];355(19):1978–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093249/>
26. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2022 Mar 28];352(5):459–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689584/>
27. Jahanshahi M, Torkamani M, Beigi M, Wilkinson L, Page D, Madeley L, et al. Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. *J Neurol*. 2014;261(1):164–73.
28. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* [Internet]. 2004 [cited 2022 Mar 28];101(2):189–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309907/>
29. Sobstyl M, Kmiec T, Zabek M, Szczaluba K, Mossakowski Z. Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:82–7.
30. Krause P, Völzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. *J Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];267(6):1622–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055996/>
31. Ramezani Ghamsari M, Ghourchian S, Emamikhah M, Safdarian M, Shahidi G, Parvaresh M, et al. Long term follow-up results of deep brain stimulation of the Globus pallidus interna in pediatric patients with DYT1-positive dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Mar 28];201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395620/>

32. Haridas A, Tagliati M, Osborn I, Isaías I, Gologorsky Y, Bressman SB, et al. Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. *Neurosurgery* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Mar 28];68(3):738–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164379/>
33. Isaías IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol*. 2009;66(4):465–70.
34. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliati M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 28];73(1):86–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615098/>
35. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Mar 28];55(6):1361–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574217/>
36. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Mar 28];55(6):567–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452222/>
37. Markun LC, Starr PA, Air EL, Marks WJ, Volz MM, Ostrem JL. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neurosurgery* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 28];71(2):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811083/>
38. Casagrande SCB, Listik C, Coelho DB, Limongi JCP, Teixeira LA, Teixeira MJ, et al. Deep Brain Stimulation in Patients with Isolated Generalized Dystonia Caused by PRKRA Mutation. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(7):616–8.
39. Esther Cubo, Miravite J, Calvo S, Cooper K, Raymond D, Ooi HY, et al. The minimal clinically important change in the motor section of the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale for generalized dystonia: Results from deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 20];93:85–8. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S135380202100420X/fulltext>
40. FitzGerald JJ, Rosendal F, de Pennington N, Joint C, Forrow B, Fletcher C, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1371–6.
41. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 28];78(12):1314. Available from: <https://pmc/articles/PMC2095629/>
42. Crowner BE. Cervical dystonia: disease profile and clinical management. *Phys Ther* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Mar 28];87(11):1511–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878433/>
43. Sekeff-Sallem FA, Caramelli P, Barbosa ER. Cross-cultural adaptation of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) to Brazilian Portuguese. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 28];69(2B):316–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21625757/>
44. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 28];13(9):875–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127231/>
45. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Mar 28];130(Pt 11):2879–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905796/>
46. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Mar 28];67(4):957–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881561/>

47. Franceschini P, Konteas A, Hussain M, Bhargava D, Tambirajoo K, Kitchen J, et al. Outcomes Following Deep Brain Stimulation for Cervical Dystonia: a Single Centre Experience. XXXII Congr Bras Neurocir. 2018 Sep;37.
48. Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov V. Treatment of patients with intractable dystonia: Long-term observation of motor, functional, cognitive, and affective outcomes of pallidal deep brain. *Eur J Neurol*. 2017;487.
49. Barone DG, Tufo T, Tarnaris A, Farah JO. Deep brain stimulation for cervical dystonia: Functional and quality of life outcomes (10243). *Neuromodulation*. 2016;19(3):e60–e60.
50. Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Dekopov, A., Isagulyan, E., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov V. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the treatment of cervical dystonia: A single centre experience. *J Neural Transm*. 2010;117(10):1245–1246.
51. Bezchlibnyk YB, Gomes KC, Hunka K, Lawrence P, Ranawaya R, Kraft S, et al. Long-term outcomes of pallidal DBS for cervical dystonia. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2014;41:S16–S16. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71607291&from=export>
52. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(1):30–6.
53. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 28];136(Pt 3):761–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423670/>
54. Witt JL, Moro E, Ash RS, Hamani C, Starr PA, Lozano AM, et al. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Mar 28];28(10):1451–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787946/>
55. Huh R, Song IU, Chung M. Neuropsychological consequences of pallidal deep brain stimulation altering brain networks. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Mar 28];54:50–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801987/>
56. Georgiev D, Mahlknecht P, Brugger F, Vinke S, Zacharia A, Zrinzo L, et al. Non-motor symptoms in patients with cervical dystonia treated with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Eur J Neurol*. 2017;24:488.
57. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas.
58. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Heal* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 20];25(1):3–9. Available from: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301521031466/fulltext>
59. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];11(12):1029–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123071/>
60. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 20];128(3):321–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-021-02312-4>
61. Dashtipour K, Mari Z, Jankovic J, Adler CH, Schwartz M, Brin MF. Minimal clinically important change in patients with cervical dystonia: Results from the CD PROBE study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2022 May 20];405. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X1930334X/fulltext>
62. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain

- stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 28];6(3):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303528/>
63. Fleurence RL HC. Rates and probabilities in economic modelling: Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3–6.
64. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Mar 28];66(4):465–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364931/>
65. Yianni J, Green AL, McIntosh E, Bittar RG, Joint C, Scott R et al. The costs and benefits of deep brain stimulation surgery for patients with dystonia: An initial exploration. *Neuromodulation*. 2005;8(3):155–61.
66. Bailey GA, Rawlings A, Torabi F, Pickrell O PK. Adult-onset idiopathic dystonia: A national data-linkage study to determine epidemiological, social deprivation, and mortality characteristics. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):91–104.
67. CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
68. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
69. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA. Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2022 May 20];88(6):543. Available from: [/pmc/articles/PMC5304465/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615151/)
70. LaHue SC, Ostrem JL, Galifianakis NB, San Luciano M, Ziman N, Wang S, et al. Parkinson's disease patient preference and experience with various methods of DBS lead placement. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Apr 25];41:25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615151/>
71. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 25];89(19):1944–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986415/>
72. Overview | Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease) | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg188>

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical

Maio de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança da estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes refratários a terapia convencional. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): O uso da estimulação cerebral profunda é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional?

Título/pergunta: Estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia primária generalizada e distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional.

População-alvo: Pacientes adultos e pediátricos com distonia primária generalizada e distonia cervical refratários a terapia convencional.

Tecnologia: Estimulação cerebral profunda – *Deep Brain Stimulation* (DBS)

Comparador: Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Distonia primária generalizada - Foram encontrados 3.873 registros nas plataformas de busca MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, IBECs, BRISA (via BVS) em busca realizada em 16 de setembro de 2021 e atualizada em 16 de maio de 2022. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado em duplicata, sendo que 136 textos completos foram avaliados. Ao final da elegibilidade, foram incluídos 17 estudos que envolveram 350 pacientes. Entre os estudos identificados, apenas um ensaio clínico randomizado (ECR), que comparou a DBS e *sham* em crianças e adultos com distonia primária generalizada ou distonia segmentar. Os demais estudos eram estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais (estudos de coorte e séries de casos), em geral com tamanho amostral limitado e resultados antes e depois do procedimento. Distonia cervical – Foram encontrados 3.873 registros nas plataformas de busca MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, IBECs, BRISA (via BVS) em busca realizada em 16 de setembro de 2021 e atualizada em 16 de maio de 2022. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado em duplicata, sendo que 83 textos completos foram avaliados. Ao final da elegibilidade, foram incluídos 13 estudos na revisão, totalizando 300 pacientes, em geral adultos. Dentre os estudos identificados, apenas um era ensaio clínico randomizado, que envolveu 62 participantes e comparou a DBS e *sham* em pacientes adultos com distonia cervical. Os demais estudos eram estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais (estudos de coorte e caso-controle).

Síntese das evidências: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos que avaliassem a eficácia e segurança da DBS em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS para pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical. Na avaliação, não foi possível a condução de metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetize as informações apresentadas pelos estudos identificados devido à heterogeneidade dos estudos em relação ao delineamento e a forma de relatar os resultados dos desfechos de interesse. Para distonia primária generalizada, no total foram incluídos 17 estudos que avaliaram 350 pacientes, tanto crianças quanto adultos. Dentre esses estudos foi identificado um ECR com 24 participantes com o diagnóstico de distonia primária generalizada e comparando a DBS com *sham*. Os demais estudos eram não randomizados (n=4) ou observacionais (estudos de coorte (n=10) e séries de casos (n=2)). O ECR indicou resultados positivos na redução do comprometimento do movimento (redução de 39,3%) e da incapacidade (redução de 37,5%) em pacientes que realizaram a DBS, avaliados pela escala *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS). Os demais estudos também sugerem resultados positivos para DBS. Para todos os desfechos de interesse analisados, esses estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente por potenciais fatores de confundimento, problemas relacionados ao cegamento (ausência de descrição ou relato inadequado). Em relação ao desfecho de qualidade de vida, embora em alguns estudos nem todos os domínios tenham apresentado melhora significativa, de forma geral, os resultados sugerem melhora na qualidade de vida. Considerando a ocorrência de infecção e problemas com o equipamento como eventos adversos, foram relatados alguns poucos casos. Para distonia cervical, foram incluídos 13 estudos que avaliaram 300 indivíduos, em geral adultos. Dentre esses estudos, foi identificado um ECR com 62 pacientes adultos comparando a DBS com *sham*. Os demais estudos eram não randomizados (n=2) ou observacionais (estudos de coorte (n=9) e caso-controle (n=1)). Os resultados desse ECR,

avaliados pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), indicam que a DBS reduz o comprometimento motor (redução média de 5,1 pontos), incapacidade (redução média de 5,6 pontos) e dor (redução média de 4,4 pontos) em pacientes adultos com distonia cervical refratária à medicamento quando comparado com a estimulação simulada. Os demais estudos identificados também apontam para resultados positivos no tratamento. Considerando o desfecho de qualidade de vida, apenas um estudo de coorte sugere que não houve melhora significativa, outros três estudos apontam para benefício com a realização da DBS. Em relação ao desfecho de eventos adversos foram relatadas poucas ocorrências.

Qualidade da evidência (GRADE), considerando apenas os estudos clínicos randomizados e controlados:

DBS versus estimulação simulada – Distonia primária generalizada

Avaliação da distonia pela escala BFMDRS	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa
Qualidade de vida	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa
Segurança (Eventos adversos – infecção e problemas relacionados ao equipamento)	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa

DBS versus estimulação simulada – Distonia cervical

Avaliação da gravidade da distonia pela escala TWSTRS	☐ Alta	☒ Moderada	☐ Baixa	☐ Muito baixa
Avaliação da incapacidade e dor pela escala TWSTRS	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa
Qualidade de vida	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa
Segurança (Eventos adversos – infecção e problemas relacionados ao equipamento)	☐ Alta	☐ Moderada	☒ Baixa	☐ Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da estimulação cerebral profunda no tratamento de pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical refratários a terapia convencional, visando avaliar a possibilidade de ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Foi solicitada a elaboração de estudo de Avaliação da Tecnologia em Saúde para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Distonia em atendimento a solicitação do painel de especialistas presente na reunião de recomendações. Em reunião de escopo, realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde foi acordado que seria realizada uma revisão de escopo sobre a estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia. Os resultados dessa revisão de escopo foram apresentados na reunião de recomendações e o painel de especialistas presente solicitou a continuidade e realização do PTC para distonia primária generalizada e distonia cervical.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, foram utilizadas as seguintes perguntas estruturadas para nortear o desenvolvimento deste PTC:

Pergunta 1: O uso da estimulação cerebral profunda é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de distonia primária generalizada em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional?

Quadro 1 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia primária generalizada.

População	Pacientes adultos e pediátricos com distonia primária generalizada refratários a terapia convencional.
Intervenção (tecnologia)	Estimulação cerebral profunda - DBS
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	(i) Avaliação da distonia por escala <i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i> (BFMDRS) (ii) Qualidade de vida – SF-36 ou EQ-5D (iii) Segurança – ocorrência de infecção e problemas com equipamento (por exemplo, deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).
Delineamento de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

DBS: *Deep Brain Stimulation*; EQ5D: *EuroQol*; SF-36: *Short Form-36*;

Pergunta 2: O uso da estimulação cerebral profunda é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de distonia cervical em pacientes adultos e pediátricos refratários a terapia convencional?

Quadro 2 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) para distonia cervical.

População	Pacientes adultos e pediátricos com distonia cervical refratários a terapia convencional
Intervenção (tecnologia)	Estimulação cerebral profunda - DBS
Comparador	Cuidado usual, placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
Desfechos (outcomes)	(i) Avaliação da distonia por escala <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis rating scale</i> (TWSTRS) (ii) Qualidade de vida – SF-36 ou EQ-5D (iii) Segurança – ocorrência de infecção e problemas com equipamento (por exemplo, deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).
Delineamento de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

DBS: Deep Brain Stimulation; EQ5D: EuroQol; SF-36: Short Form-36;

5.1 População

Definição

A distonia é um distúrbio neurológico caracterizado por contrações musculares involuntárias, de forma sustentada ou intermitente, responsáveis por posturas e movimentos anormais¹. Sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida, mas considera-se que alterações nos processos de inibição neuronal e plasticidade sensório motora, contribuam para a consumação do distúrbio motor².

A expressão clínica da distonia é determinada pela gravidade e distribuição dos músculos envolvidos, desde variações focais e segmentares mais leves promovidas por ações específicas, a casos mais graves, nos quais a progressão se manifesta de maneira generalizada, persistente e com deformidades fixas³.

Essa condição acomete a musculatura das regiões craniana, dorsal, cervical, laríngea, membros superiores e inferiores, tornando-se muitas vezes incapacitante e afetando significativamente o quadro clínico do paciente. Além disso, pode estar associada a outros distúrbios do movimento e manifestações neurológicas, que contribuem não apenas na intensificação das limitações funcionais, mas também na estigmatização social e psicológica⁴.

Existem diversos fatores responsáveis pelo desenvolvimento do distúrbio motor. Os termos “primária” e “secundária” são amplamente utilizados para fazer referência a etiologia da distonia. Quando se apresenta de forma primária, a distonia é o único sinal clínico, tem origem em distúrbios idiopáticos ou genéticos e não há anormalidades

neuropatológicas. Na distonia secundária, estão presentes causas adquiridas (ex: lesões cerebrais) ou condições genéticas de curso progressivo associadas à neurodegeneração⁵.

Aspectos epidemiológicos

Por ser uma condição rara, dados nacionais e globais referentes a incidência e prevalência da distonia são escassos e normalmente divergentes, principalmente devido às diferenças metodológicas inerentes entre os estudos epidemiológicos. Segundo o Ministério da Saúde, existem cerca de 65 mil casos diagnosticados no Brasil⁶ e, de acordo com uma revisão sistemática com meta-análise de 2012, estima-se que a prevalência da distonia primária na população seja de 16,43 casos a cada 100.000 pessoas no mundo (IC 95%: 12,09–22,32)⁷.

Os coeficientes de incidência e prevalência também variam de acordo com a idade de início e distribuição corporal. Distonias de início na fase adulta são mais frequentes, comparadas as distonias de início na infância ou precoces, as quais possuem uma prevalência global de 7,6 casos a cada 100.000 pessoas⁵.

Com relação as distonias focais e segmentares, a prevalência identificada corresponde a 15,36 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95%: 12,06–19,55), sendo destas a distonia cervical a mais prevalente, com 4,98 casos a cada 100.000 pessoas no mundo (IC 95%: 3,58–6,94). Em comparação, a distonia generalizada por sua vez é menos frequente, com uma prevalência global de 0,44 casos a cada 100.000 pessoas (IC 95%: 0,26–0,74)⁷.

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da distonia pode variar dependendo da etiologia, distribuição corporal e idade de início. De maneira geral é realizado através da análise das manifestações clínicas, como a identificação de posturas e movimentos anormais específicos em diferentes tipos de distonia, truques sensoriais e características de transbordamento⁸. Após o diagnóstico clínico, outras características podem demandar investigações mais pontuais, como a aplicação de testes genéticos. A avaliação genética normalmente é recomendada em pacientes com idade inferior a 30 anos, ou seja, que apresentam distonias de início precoce, uma vez que probabilidade da causa ser genética é superior em relação a distonias de início na idade adulta⁹. Outras ferramentas podem ser utilizadas para auxílio diagnóstico, como exames de imagem, especialmente para identificação de lesões cerebrais em distonias secundárias e eletromiografia⁸.

Aspectos prognósticos

O prognóstico pode estar relacionado a idade de início da distonia, e variar de acordo com a severidade das manifestações clínicas ou associações com outros distúrbios do movimento e neurológicos. Distonias de início precoce geralmente progridem rapidamente para um estado generalizado, enquanto distonias de início na idade adulta

permanecem mais localizadas nas regiões craniana, cervical ou músculos braquiais. Em casos mais leves, a distonia normalmente é manifestada de forma focal e incentivada por ações específicas, mas se não tratada as expressões clínicas se tornam ainda mais incapacitantes, acometendo regiões corporais previamente não envolvidas, de maneira persistente e dolorosa. Em associação a outros distúrbios motores e neurodegenerativos, além da intensificação de sintomas extrapiramidais, a apresentação de deficiências cognitivas contribui para agravamento do quadro clínico do paciente e redução da qualidade de vida¹.

5.2 Intervenção

A *Deep Brain Stimulation* (DBS), traduzida para o português como Estimulação Cerebral Profunda, é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de diversas doenças neurológicas. Esta técnica foi utilizada pela primeira vez em 1986 como tratamento de tremores na doença de Parkinson, e sua utilização vem sendo expandida para o tratamento de distúrbios psiquiátricos e outros distúrbios motores, como a distonia¹⁰.

Seus princípios fisiológicos básicos correspondem na promoção de efeitos elétricos e neuroquímicos em todas as redes de estimulação, modulação da atividade oscilatória, plasticidade sináptica e em mecanismos de neuroproteção e neurogênese, que variam de importância dependendo da condição em tratamento e do alvo estimulado. Essas modulações são realizadas por um sistema de eletrodos estereotaticamente implantados nos núcleos da base, como o globo pálido interno (GPI), núcleo subtalâmico (NST) e tálamo. Os eletrodos são conectados via subcutânea por um fio a um gerador de impulsos elétricos, normalmente localizado na parte superior do peito¹¹.

Os parâmetros de estimulação elétrica como frequência, amplitude, intensidade e voltagem variam de acordo com o paciente, patologias, manifestações clínicas, alvos, entre outros fatores¹². São regulados por um controle remoto que se comunica com o dispositivo gerador de impulsos elétricos, garantindo um tratamento customizado para cada paciente¹¹.

A utilização dessa tecnologia é recomendada para pacientes com distonia refratária a terapia convencional ou que possuem estágios avançados e limitantes¹³, mas normalmente é contraindicada em casos onde a distonia pode estar associada a demência, distúrbios psiquiátricos descontrolados e comorbidades com alto risco de evolução. Uma vez que o sucesso da terapia depende da integridade dos núcleos basais e de outras estruturas cerebrais, distonias de caráter lesional, como algumas distonias secundárias tendem a obter resultados menos satisfatórios, sendo necessária uma avaliação de risco-benefício mais cautelosa nesses pacientes¹⁴.

A implantação de um sistema de estimulação cerebral profunda envolve alguns riscos comumente associados ao próprio procedimento cirúrgico, a problemas nos dispositivos e desencadeados pela estimulação. Portanto, podem ocorrer problemas de hemorragia, infecções, alergias, falha e migração dos dispositivos, efeitos colaterais como disartria,

disfagia, intensificação de sintomas extrapiramidais, entre outros¹⁵. Nesse sentido, é de suma importância que este procedimento seja realizado em ambientes hospitalares esterilizados e com equipe multidisciplinar qualificada, a fim de diminuir danos possivelmente evitáveis¹⁶.

Aspectos regulatórios

A estimulação cerebral profunda foi aprovada como tratamento de distonias pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA) em 2003¹⁷. No Brasil, foi incluída em 2011 como procedimento cirúrgico no Sistema Único de Saúde (SUS) e faz parte do rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), onde sua indicação está atualmente regulamentada para o tratamento de Parkinson, tremor essencial, distonia e epilepsia, desde que atendido os critérios estabelecidos¹⁸.

Existem diversos dispositivos e kits de eletrodos e extensões para estimulação cerebral profunda registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O Vercise GENUS™, sob registro 10341350990, é o dispositivo aprovado mais recente, fabricado pela Boston Scientific Neuromodulation Corporation – Estados Unidos.

Quadro 3 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produtos para a saúde
Tecnologia	Dispositivos de estimulação cerebral profunda
Nomes comerciais/Fabricante/Registro na Anvisa	• Estimulação Cerebral Profunda Kits De Eletrodos E Extensão - Abbott Medical - Estados Unidos Da América - 10332340271 • Vercise Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América - 10341350803 • Vercise™ Pc - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América; Boston Scientific Limited – Irlanda; Guidant Puerto Rico (Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation) - Porto Rico (Estados Unidos); Cardiac Pacemakers Incorporated (Uma Subsidiária Da Guidant Corporation/Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350858 • Vercise Gevia™ - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corp. - Estados Unidos Da América; Boston Scientific Limited – Irlanda; Guidant Puerto Rico (Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation) - Porto Rico (Estados Unidos); Cardiac Pacemakers Incorporated (Uma Subsidiária Da Guidant Corporation/Uma Subsidiária Da Boston Scientific Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350931 • Vercise Genus™ - Sistema De Estimulação Cerebral Profunda - Boston Scientific Neuromodulation Corporation - Estados Unidos Da América - 10341350990

	• Kit De Extensão DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349000874 • Eletrodo Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001126 • Kit Cateter Eletrodo DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001142 • Neuroestimulador Implantável Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic, Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001213 • Eletrodo DBS Para Estimulação Cerebral Profunda - Medtronic Inc. - Estados Unidos Da América – 10349001217 • Sceneray Gerador De Pulso Implantável Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900057 • Sceneray Sistema De Eletrodos E Extensões Para Estimulação Cerebral Profunda 4 Canais - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900059 • Sceneray - Gerador De Pulso Externo Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular – 80410900060 • Sceneray Gerador De Pulso Implantável Recarregável Para Estimulação Cerebral Profunda - Sceneray Corporation Limited - China, República Popular - 80410900067
Indicação aprovada na Anvisa	• Vercise: Doença de Parkinson responsiva à levodopa que não é controlada adequadamente com medicamento; distonia primária e secundária intratável, em pessoas com idade de 7 anos ou mais velhas; supressão do tremor não controlado adequadamente pelos medicamentos em pacientes diagnosticados com tremor essencial ou doença de Parkinson; • Sceneray - gerador de pulso implantável recarregável: indicado como terapia adjuvante na redução de alguns sintomas da doença de Parkinson avançada e sensível a levodopa, que não são adequadamente controladas com medicamento; • Sceneray - sistema de eletrodos e extensões para estimulação cerebral profunda 4 canais: indicado como terapia para pacientes com doença de Parkinson primária, média e avançada, que não são adequadamente controlada com medicação, e onde os sintomas das discinesias constitua uma significativa incapacidade funcional;
Indicação proposta	Tratamento de distonia primária generalizada e distonia cervical nas populações adulta e pediátrica refratárias ao tratamento convencional
Contraindicações	Distonias associadas a demência, distúrbios psiquiátricos descontrolados e comorbidades com alto risco de evolução.
Cuidados e precauções	Pacientes que usam um neuroestimulador recarregável devem verificar se há irritação ou vermelhidão na pele próximo ao neuroestimulador durante ou após a recarga e entrar em contato com seu médico se os sintomas persistirem. Os pacientes devem evitar atividades que possam prejudicar o funcionamento do sistema de neuroestimulação, podendo resultar em perda de estimulação, estimulação intermitente, rompimento ou cirurgia adicional para substituir ou reposicionar o sistema de neuroestimulação. Os pacientes não devem mergulhar abaixo de 10 metros (33 pés) de água ou entrar em câmaras hiperbáricas acima de 2,0 atmosferas absolutas (ATA), pois isso pode danificar o sistema de neuroestimulação, antes de mergulhar ou usar uma câmara hiperbárica, os pacientes devem discutir os efeitos da alta pressão com seu médico.
Eventos adversos	Podem estar associados ao próprio procedimento cirúrgico, a problemas nos dispositivos e desencadeados pela estimulação. Os eventos adversos mais comuns identificados são infecção, disartria, migração de eletrodos, quebra dos fios conectores, feridas, disfagia, piora da distonia, depressão, bradicinesia, parestesias, hematomas, fadiga, hemorragia, ansiedade, alterações de humor, dor, epilepsia, falha nos dispositivos, alterações no padrão de sono, micrografia e psicose.

Fonte: Anvisa. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeProduto=Estimula%C3%A7%C3%A3o%20cerebral%20profunda>

Preço disponível para a tecnologia

Quadro 4 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço do procedimento Tabela SIGTAP
04.03.08.001-0 - IMPLANTE DE ELETRODO PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$1.988,31
04.03.08.002-9 - IMPLANTE DE GERADOR DE PULSOS P/ARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL (INCLUI CONECTOR)	R\$ 434,80
04.03.08.010-0 - TROCA DE GERADOR DE PULSOS PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$ 434,80
07.02.01.010-3 - CONJUNTO DE ELETRODO E EXTENSAO P/ ESTIMULACAO CEREBRAL	R\$ 4.600,00
07.02.01.015-4 - GERADOR P/ ESTIMULACAO CEREBRAL	R\$ 11.500,00

Fonte: Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (2021).

Disponibilidade no SUS

O procedimento neurocirúrgico de implante de eletrodo para a estimulação cerebral (04.03.08.001-0) com vista ao tratamento de pacientes com movimentos anormais sem resposta aos demais tratamentos instituídos está disponível no SUS para as seguintes condições: Doença de Parkinson (G20), movimentos anormais da cabeça (R250), tremor não especificado (R251), câibras e espasmos (R252), fasciculação (R253) e outros movimentos involuntários anormais e os não especificados (R258)¹⁹. Assim como o procedimento de implante de gerador de pulso para estimulação cerebral (04.03.08.002-9).

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O procedimento de implante de eletrodos e/ou gerador para estimulação cerebral profunda faz parte do rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), onde sua indicação está atualmente regulamentada para o tratamento de Parkinson, tremor essencial, distonia primária e epilepsia, desde que atendidos alguns critérios. No caso da distonia, pacientes maiores de 8 anos com distonia primária, quando atestado pelo médico a refratariedade ao tratamento medicamentoso¹⁸.

5.3 Comparador

Os comparadores, quando disponíveis, considerados neste PTC foram cuidados usual, placebo e as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

5.4 Desfechos

Os desfechos considerados neste PTC são os seguintes:

- Avaliação da distonia primária generalizada por *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS);
- Avaliação da distonia cervical por *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS);
- Qualidade de vida - avaliada por *Short Form-36* (SF-36) ou *EuroQol* (EQ-5D);
- Segurança: ocorrência de eventos adversos, especificamente infecção e problemas relacionados ao equipamento (deslocamento do eletrodo, quebra de cabos).

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados todos os tipos de delineamento de estudo sobre o tema de forma a não perder quaisquer evidências acerca do tema deste PTC. Portanto, buscou-se estudos clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos, desde que incluíssem mais de 10 participantes) para inclusão.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática considerando o tratamento de distonia primária generalizada e distonia cervical, em pacientes adultos e pediátricos, com o uso da estimulação cerebral profunda.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 16 de setembro de 2021 e atualizada em 16 de maio de 2022, sem restrição para o tipo de distonia, comparadores, desfechos, tipos de estudo e características da estimulação cerebral profunda. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, IBECs, BRISA (via BVS), Medrxiv e OpenGrey. O **quadro 5** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC.

Quadro 5 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE (via Pubmed)	((((("Dystonia"[Mesh]) OR "Dystonic Disorders"[Mesh]) OR "Meige Syndrome"[Mesh] OR "Meige Syndrome"[Mesh] OR (Muscle Dystonia) OR (Dystonia, Muscle) OR (Dystonia, Paroxysmal) OR (Paroxysmal Dystonia) OR (Dystonia, Diurnal) OR (Diurnal Dystonia) OR (Dystonia, Limb) OR (Limb Dystonia) OR (Dystonic Disorder) OR (Dystonia Disorders) OR (Dystonia Disorder) OR (Adult-Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Focal Dystonias) OR (Adult-Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Adult Onset Idiopathic Torsion Dystonias) OR (Autosomal Dominant Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Dominant) OR (Autosomal Recessive Familial Dystonia) OR (Familial Dystonia, Autosomal Recessive) OR (Childhood Onset Dystonias) OR (Childhood Onset Dystonia) OR (Dystonia, Childhood Onset) OR (Dystonias, Childhood Onset) OR (Dystonia, Primary) OR (Dystonias, Primary) OR (Primary Dystonia) OR (Primary Dystonias) OR (Dystonia, Secondary) OR (Dystonias, Secondary) OR (Secondary Dystonias) OR (Secondary Dystonia) OR (Dystonias, Sporadic) OR (Dystonia, Sporadic) OR (Sporadic Dystonia) OR (Sporadic Dystonias) OR (Familial Dystonia) OR (Dystonia, Familial) OR (Dystonias, Familial) OR (Familial Dystonias) OR (Dystonia, Hereditary) OR (Dystonias, Hereditary) OR (Hereditary Dystonia) OR (Hereditary Dystonias) OR (Familial Dystonia, Idiopathic) OR (Dystonia, Idiopathic Familial) OR (Dystonias, Idiopathic Familial) OR (Familial Dystonias, Idiopathic) OR (Idiopathic Familial Dystonia) OR (Idiopathic Familial Dystonias) OR (Focal Dystonia) OR (Dystonia, Focal) OR (Dystonias, Focal) OR (Focal Dystonias) OR (Pseudodystonia) OR (Pseudodystonias) OR (Dystonia, Psychogenic) OR (Dystonias, Psychogenic) OR (Psychogenic Dystonia) OR (Psychogenic Dystonias) OR (Writer's Cramp) OR (Writer Cramp) OR (Writers Cramp) OR (Adult-Onset Dystonias) OR (Adult Onset Dystonias) OR (Adult-Onset Dystonia) OR (Dystonia, Adult-Onset) OR (Dystonias, Adult-Onset) OR (torticollis) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonias) OR (Dystonia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Brueghel Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Idiopathic Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm Oromandibular Dyskinesia) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dyskinesias) OR (Dyskinesia, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dyskinesias, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndromes) OR (Dystonia Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Dystonia Syndromes, Blepharospasm-Oromandibular) OR (Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Blepharospasm Oromandibular Dystonia Syndrome, Idiopathic) OR (Syndrome, Blepharospasm-Oromandibular Dystonia) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesia) OR (Dyskinesia, Idiopathic Orofacial) OR (Dyskinesias, Idiopathic Orofacial) OR (Idiopathic Orofacial Dyskinesias) OR (Orofacial Dyskinesia, Idiopathic) OR (Orofacial Dyskinesias, Idiopathic))) AND (("Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR Brain Stimulations, Deep OR Deep Brain Stimulations OR Stimulation, Deep Brain OR Stimulations, Deep Brain OR Brain Stimulation, Deep OR Electrical Stimulation of the Brain))
EMBASE	('dystonia'/exp OR 'dystonia' OR 'dystonic disorder'/exp OR 'dystonias' OR 'dystonic disorder' OR 'dystonic disorders') AND ('brain depth stimulation'/exp OR 'brain depth stimulation' OR 'brain stimulus' OR 'deep brain stimulation' OR 'electrical brain stimulation' OR 'brain stimulation') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Cochrane Library	#1 dystonia* #2 MeSH descriptor: [Dystonia] explode all trees #3 dystonic* #4 MeSH descriptor: [Dystonic Disorders] explode all trees #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees #7 Brain Stimulations, Deep #8 Deep Brain Stimulation* #9 Electrical Stimulation of the Brain #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9 #11 #10 AND #5
LILACS, IBEC, BRISA (via BVS)	(mh:("Distonia") OR ("Distonia") OR (Dystonia) OR (Distonia) OR mh:(" Dystonic Disorders") OR ("Distúrbios Distônicos") OR ("Trastornos Distónicos") OR ("Câimbra do Escr") OR ("Câibra do Escriv")) AND (mh:("Estimulação Encefálica Profunda") OR ("Estimulação Encefálica Profunda") OR ("Deep Brain Stimulation") OR ("Estimulación Encefálica Profunda") OR ("Estimulação Cerebral Profunda") OR ("Estimulação Profunda do Cérebro"))

6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI²⁰. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou definidas com um terceiro pesquisador. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir.

Critérios de inclusão

(a) Tipos de participante: Pacientes com diagnóstico de distonia primária generalizada, em qualquer idade, independentemente de mutação gênica associada; Pacientes com diagnóstico de distonia cervical, em qualquer idade.

(b) Tipo de intervenção: Estimulação cerebral profunda, independente do alvo.

(c) Tipos de estudos: Foram considerados todos os tipos de delineamento, incluindo ECRs paralelos ou cruzados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos), desde que incluíssem no mínimo 10 participantes com a distonia em avaliação.

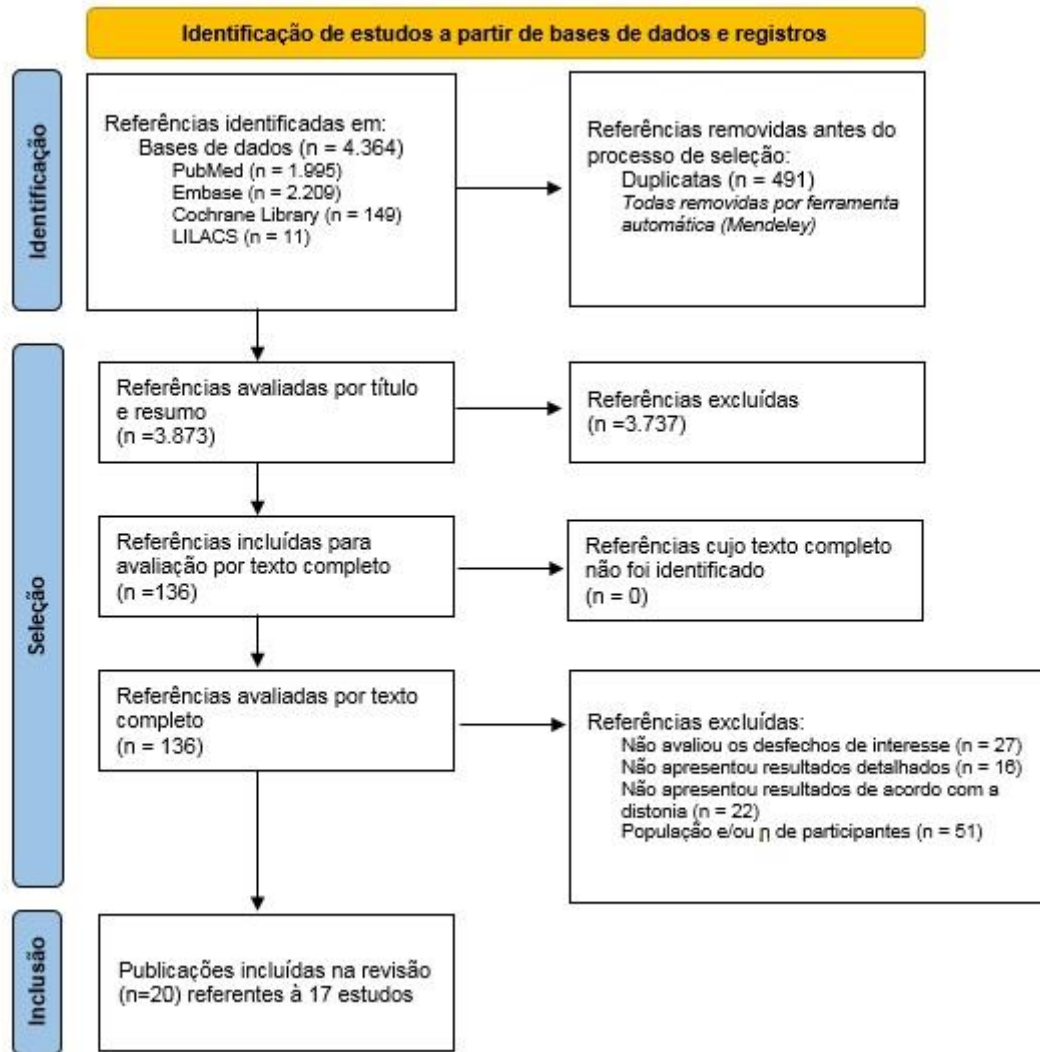
(d) Desfechos: Avaliação da distonia primária generalizada por *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS); Avaliação da distonia cervical por *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS); Qualidade de vida (SF-36 ou EQ-5D); Segurança (ocorrência de eventos adversos, especificamente infecção e problemas relacionados ao equipamento).

Critérios de exclusão: foram excluídos estudos que não avaliaram distonia primária generalizada ou distonia cervical; se não apresentasse resultados separados para a população com a distonia específica, se não avaliasse os desfechos de interesse elencados no PTC; estudos com menos de 10 participantes; estudos publicados em outros idiomas que não Português, Espanhol e Inglês.

6.2.1 Distonia primária generalizada

Para avaliação da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia primária generalizada foram identificadas 3.873 publicações potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 3.737 publicações, como pode ser observado na **figura 1**. O **quadro 6** descreve as razões para exclusão das publicações na elegibilidade por texto completo. Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados considerando o desfecho e o delineamento do estudo.

Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos para distonia primária generalizada.



Autoria própria. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Quadro 6 – Lista de estudos excluídos após leitura dos textos completos, de acordo com a razão de exclusão para distonia primária generalizada

Não avaliou desfechos de interesse
Akram, H., Sadnicka, A., Foltynie, T., Limousin, P., Ruge, D., Hariz, M., & Zrinzo, L. (2013). Pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: Effect of active contact location on clinical efficacy. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 199.
C.M. de Gusmao, L.E. Pollak, N. Sharma, H.-J. Yang, I.H. Song, Y.H. Lim, et al., Neuropsychological and psychiatric outcome of GPi-deep brain stimulation in dystonia., <i>Brain Stimul.</i> 10(5) (2017) 994-996
Canaz, H., Topcular, B., Karalok, I., Agaoglu, M., Yapici, Z., & Aydin, S. (2018). Deep brain stimulation in pediatric patients: Institutional experience. <i>Child's Nervous System</i> , 34(5), 1010.
Chan, E. K., Ughratdar, I., Lumsden, D., Kaminska, M., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2015). Considerations in deep brain stimulation for dystonia in very young children. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 57, 11.
Diamond, A., Shahed, J., Azher, S., Dat-Vuong, K., & Jankovic, J. (2006). Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 21(5), 692–695.
Gamaleya, A., Bondarenko, A., Tomskiy, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2012). Neuropsychological and affective features in primary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 528.

Hogg, E., Eskenazi, J., During, E., Wertheimer, J., Alterman, R., & Tagliati, M. (2017). Cognitive function is preserved 10 years following DBS in people with dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 32, 813–814.
James, S., Cif, L., Gonzalez, V., Sanrey, E., Capdevielle, D., Meynadier-Tichet, A.-L., & Coubes, P. (2014). Paediatric dystonia-dyskinesia syndrome (DDS) treated by deep brain stimulation MRI based with direct targeting, a retrospective study of our clinical experience of 109 cases. <i>Movement Disorders</i> , 29, S398–S399.
James, S., Roujeau, T., & Coubes, P. (2012). Deep brain stimulation for paediatric dystonia-dyskinesia: Clinical experience of 106 cases. <i>Child's Nervous System</i> , 28(9), 1605.
Lin, S., Wu, Y., Li, H., Zhang, C., Wang, T., Pan, Y., He, L., Shen, R., Deng, Z., Sun, B., Ding, J., & Li, D. (2020). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 132(3), 721–732.
Lowry, L., Hammersley, B., Bonello, M., Byrne, P., Fletcher, N. A., Farah, J. O., Eldridge, P. R., & Alusi, S. H. (2016). Does GPI-DBS help non motor symptoms in cervical dystonia patients? A retrospective study of 17 patients. <i>Movement Disorders</i> , 31, S48–S48.
Lumsden, D. E., Ashmore, J., Charlesedwards, G., Ball, G., Counsell, S., Askhan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2014). Outcome following pallidal DBS correlates with white matter microstructural integrity: A diffusion tensor imaging study. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 56, 15.
Lumsden, D. E., Jupp, S., Mahoney, R., Gimeno, H., Tustin, K., Kaminska, M., Baker, L., Selway, R., & Lin, J.-P. (2010). Bilateral pallidal deep brain stimulation in the treatment of paediatric dystonia improves caregivers perception of patient quality of life as measured by the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 52, 37.
Luo, L., & Jimenez-Shahed, J. (2014). Deep brain stimulation targets for the treatment of dystonic tremor. <i>Movement Disorders</i> , 29, S462–S462.
Mandat, T., Koziara, H., Brodacki, B., Koziorowski, D., Bonicki, W., Nauman, P., & Kmiec, T. (2013). Dystonia-various symptoms and targets for deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 28, S4–S4.
Marks, W., Honeycutt, J., Reed, M., & Acosta, F. (2010). Deep brain stimulation for pediatric dystonias: 2 Year experience. <i>Annals of Neurology</i> , 68, S113–S113.
Owen, T. J., Lin, J. P., Gimeno, H., & Selway, R. J. (2016). Cognitive functioning in children with primary and secondary dystonia before and after deep brain stimulation. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 58, 65.
Penman, C. L., Babiker, M. O. E., O'sullivan, K., Barua, N., Gill, S., Ma, N., Burchell, A., Jardine, P., Sharples, P., & Majumdar, A. (2016). Paediatric deep brain stimulation: Experience of a tertiary neurosciences centre. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 58, 27.
Perides, S. K., Kaminska, M., Gimeno, H., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J. P. (2017). Dbs neuromodulation reduces dystonic pain in children and young people. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 59, 20.
Racine, C. A., Kilbane, C., Markun, L., Volz, M. M., Starr, P. A., & Ostrem, J. L. (2012). Long-term neuropsychological outcomes of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in primary Cranial Cervical Dystonia (CCD). <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> , 18, S69–S69.
Ramiro, G. I., Ledesma, L. K., Lee, L. V., Rosales, R. L., Diesta, C. C. E., & Jamora, R. D. G. (2014). Baseline neuropsychological profile of X-linked dystonia Parkinsonism prior to deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 29, S521–S521.
Remec, N., Flecky, S., Samanta, J., & Bhardwaj, R. D. (2015). Results from first year experience of dedicated pediatric DBS dystonia program at barrow neurological institute at phoenix children's hospital. <i>Brain Stimulation</i> , 8(2), 367.
Rohani, M., Miri, S., Shahidi, G. A., Parvaresh, M., & Sabet, A. (2013). Pallidal deep brain stimulation setting in DYT1 positive and DYT1 negative patients with primary generalized dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 28, S435–S435.
Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M. L., Marras, C. E., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2013). Long-term follow-up of GPI deep brain stimulation in generalized dystonia: Primary dystonia compared to cerebral palsy. <i>Movement Disorders</i> , 28, S434–S434.
Srinivas, D., Yadav, R., Jhunjhunwala, K., & Pal, P. (2016). Experience of pallidal deep brain stimulation (DBS) in dystonia at a tertiary care centre in India. <i>Movement Disorders</i> , 31, S532–S532.
Wagle Shukla, A., Ostrem, J., Vaillancourt, D., Foote, K., Shuster, J., & Okun, M. (2015). STN DBS in dystonia modulates sensorimotor integration and plasticity but not motor cortex excitability. <i>Movement Disorders</i> , 30, S262–S262.
Zhang, R., Geng, X., Aziz, T., & Wang, S. (2019). Neural State of Globus Pallidus Internus Local Field Potential Predicting Outcome of Deep Brain Stimulation in Primary Dystonia. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 548.
Não apresentou resultados de forma detalhada
Carmona-Abellán, M., Parras, O., Valentí, R., Guridi, J., Alegre, M., & Luquin-Piudo, R. (2018). Deep brain stimulation outcomes for primary and secondary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 33, S231–S231.
Chamadoira, C., Rosas, M. J., Linhares, P., Ayres Basto, M., Reis, C., Massano, J., Volkmann, J., & Vaz, R. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with dystonia. Outcome in a series of 16 patients. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 56.

Cif, L., Ruge, D., Gonzalez, V., & Coubes, P. (2011). Factors influencing symptoms improvement of individual body parts in patients with <i>dyt1</i> generalized dystonia treated by internal globus pallidus deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 18, 250.
Coelho, M., Cattoni, B., Pita Lobo, P., Carvalho, H., Correia Guedes, L., Rego Sousa, P., Grunho, M., Albuquerque, L., Pereira, J. M., Reimao, S., Morgado, C., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., & Gonçalves Ferreira, A. (2012). Deep brain stimulation for the treatment of primary dystonias and dyskinetic cerebral palsy. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 678.
Feyma, T., Roiko, S., Gormley, M., Laine, A., Gettings, J., & Graupman, P. (2016). Deep brain stimulation outcomes for dystonia in adult and pediatric patients at gillette children's specialty healthcare. <i>Movement Disorders</i> , 31, S50–S51.
Gimeno, H., Tustin, K., Lumsden, D., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J. P. (2013). Evaluation of functional goal outcomes using the Canadian occupational performance measure (COPM) following deep brain stimulation (DBS) in childhood dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 28, S330–S331.
Groen, J. L., Ritz, K., Contarino, F. M., Van De Warrenburg, B. P., Van Hilten, J. J., Aramideh, M., Foncke, E. M., Schuurman, R., Speelman, J. D., De Bie, R. M. A., Baas, F., & Tijssen, M. A. J. (2010). DYT6 dystonia phenotype and the effect of deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 25, S236–S236.
Maiti, T., Machado, A., Nagel, S., Frizon, L., & Friedman, N. (2019). Deep brain stimulation in children: analysis of indication, outcome and complications. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 554.
Marks, W., Bailey, L., Reed, M., & Honeycutt, J. (2016). Deep brain stimulation in pediatric dystonias. <i>Annals of Neurology</i> , 80, S379–S379.
Merrouche, B., Guenane, L., & Abdennebi, B. (2016). The effects of internal globus pallidus deep brain stimulation on dystonia-preliminary results. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 123(12), 1521.
Rasche, D., Domingo, A., Tadic, V., Münte, T., Klein, C., Brüggemann, N., & Tronnier, V. (2019). An observational cohort of patients with X-linked dystonia-parkinsonism and bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidum. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 97, 76.
Sankhla, C. S., Milind Sankhe, M., Udani, V., Mehta, R., & Gursahani, R. D. (2010). Efficacy of surgical treatment of dystonia in an Indian population with primary, secondary and hereditary degenerative dystonia. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1242–1243.
Szalecki, K., Koziara, H., Rola, R., Nauman, P., & Mandat, T. (2017). Evaluation of DBS GPI treatment in dystonia - 2 year follow-up. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 250.
Yokochi, F., Kumada, S., Kimura, K., Taniguchi, M., Kawasaki, T., Okiyama, R., Ishii, K., Isoo, A., Hamada, I., & Yamamoto, M. (2010). Long-term outcome of patients with hereditary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1246.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Kumada, S., Okiyama, R., Hamada, K., Kawasaki, T., Isoo, A., & Yokosuka, J. (2013). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with primary. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 190.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., & Kumada, S. (2012). Effect of bilateral pallidal deep brain stimulation in primary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 27, S326–S326.
Não apresentou resultados de acordo com o tipo de distonia
Abejero, J. E. E., Jamora, R. D. G., Vesagas, T. S., Teleg, R. A., Rosales, R. L., Anlacan, J. P., Velasquez, M. S., & Aguilar, J. A. (2019). Long-term outcomes of pallidal deep brain stimulation in X-linked dystonia parkinsonism (XDP): Up to 84 months follow-up and review of literature. <i>Parkinsonism & Related Disorders</i> , 60, 81–86.
Almeida, L., Martinez-Ramirez, D., Ahmed, B., Deeb, W., Jesus, S. De, Skinner, J., Terza, M. J., Akbar, U., Raike, R. S., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2017). A pilot trial of square biphasic pulse deep brain stimulation for dystonia: The BIP dystonia study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 32(4), 615–618.
Balas, I., Deli, G., Komoly, S., Dóczi, T., Janszky, J., Illés, Z., Aschermann, Z., Tasnádi, E., Nagy, F., Pfund, Z., Bóné, B., Bosnyák, E., Kuliffay, Z., Szijjártó, G., & Kovács, N. (2012). DBS for dystonia, experiences of 40 cases. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 60.
Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. <i>Neurology</i> 2015; 84: 895-903
Cif, Laura, Demailly, D., Lin, J.-P. J.-P., Barwick, K. E., Sa, M., Abela, L., Malhotra, S., Chong, W. K., Steel, D., Sanchis-Juan, A., Ngoh, A., Trump, N., Meyer, E., Vasques, X., Rankin, J., Allain, M. W., Applegate, C. D., Isfahani, S. A., Baleine, J., ... Kurian, M. A. (2021). KMT2B-related disorders: Expansion of the phenotypic spectrum and long-term efficacy of deep brain stimulation. <i>Brain</i> , 143(11), 3242–3261.
Cif, Laura, Vasques, X., Gonzalez, V., Ravel, P., Biolsi, B., Collod-Beroud, G., Tuffery-Giraud, S., Elfertit, H., Claustres, M., & Coubes, P. (2010). Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 25(3), 289–299.

Danielsson, A., Carecchio, M., Cif, L., Koy, A., Lin, J.-P., Solders, G., Romito, L., Lohmann, K., Garavaglia, B., Reale, C., Zorzi, G., Nardocci, N., Coubes, P., Gonzalez, V., Roubertie, A., Collod-Beroud, G., Lind, G., & Tedroff, K. (2019). Pallidal Deep Brain Stimulation in DYT6 Dystonia: Clinical Outcome and Predictive Factors for Motor Improvement. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 8(12).
Deng, Z., Pan, Y., Zhang, C., Zhang, J., Qiu, X., Zhan, S., Li, D., & Sun, B. (2018). Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: A ten-year follow-up study. <i>Parkinsonism & Related Disorders</i> , 55, 103–110.
Egidi, M., Franzini, A., Marras, C., Cavallo, M., Mondani, M., Lavano, A., Romanelli, P., Castana, L., & Lanotte, M. (2007). A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 51(4), 153–158.
Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2017). Treatment of patients with intractable dystonia: Long-term observation of motor, functional, cognitive, and affective outcomes of pallidal deep brain. <i>European Journal of Neurology</i> , 24, 487.
Hälbig, T. D., Gruber, D., Kopp, U. A., Schneider, G.-H., Trottenberg, T., & Kupsch, A. (2005). Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 76(12), 1713–1716.
Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. <i>J Neurol</i> 2011; 258(8): 1469-76.
Manjunath, M., Yadav, R., Dwarakanath, S., Jhunjhunwala, K., Jafar, A., Surathi, P., Lenka, A., Stezin, A., Sampath, S., & Pal, P. K. (2017). Experience of pallidal deep brain stimulation in dystonia at a tertiary care centre in India: An initial experience. <i>Neurology India</i> , 65(6), 1322–1329.
Marks, W. A., Honeycutt, J., Acosta, F., Bailey, L., Reed, M., Pomykal, A., & Mercer, M. (2011). Deep brain stimulation in a pediatric-based center: Experience with cerebral palsy. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 53, 75.
Meoni, S., Fraix, V., Castrioto, A., Benabid, A. L., Seigneuret, E., Vercueil, L., Pollak, P., Krack, P., Chevrier, E., Chabardes, S., & Moro, E. (2017). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 88(11), 960–967.
Piedimonte, F. C., Micheli, F., Graff, P., Cersisimo, G., Piedimonte, L., Raina, G., & Bacaro, V. (2011). Globus pallidus internus (GPI) surgery for the treatment of generalized dystonia (GD): Ten-year follow up. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 360.
Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral pallidal deep-brain stimulation in dystonia syndromes: Long-term outcome and safety. <i>Movement Disorders</i> , 26, S92–S93.
Romito, L., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral, pallidal deep-brain stimulation in primary and non-primary dystonia: A prospective long-term follow-up study. <i>Clinical Neurophysiology</i> , 122, S94–S94.
S. Meoni, M. Zurowski, A.M. Lozano, M. Hodaie, Y.Y. Poon, M. Fallis, V. Voon, E. Moro, Long-term neuropsychiatric outcomes after pallidal stimulation in primary and secondary dystonia., <i>Neurology</i> . 85 (2015) 433–40.
Saeed, O., Haq, I., Tatter, S. B., Laxton, A. W., Wilson, T., & Siddiqui, M. (2016). DBS outcomes in a mixed cohort of dystonia: A single center experience. <i>Movement Disorders</i> , 31, S527–S527.
Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2010). Pallidal chronic deep brain stimulation for primary generalized and segmental dystonia with different age of onset. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1245.
Valdeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, al e. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2010; 81: 65-9.
População e/ou n de participantes
Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. <i>J Neurosurg Pediatr</i> 2011; 8: 566-74.
Beaulieu-Boire, I., Aquino, C. C., Fasano, A., Poon, Y.-Y., Fallis, M., Lang, A. E., Hodaie, M., Kalia, S. K., Lozano, A., & Moro, E. (2016). Deep Brain Stimulation in Rare Inherited Dystonias. <i>Brain Stimulation</i> , 9(6), 905–910.
Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: A subtle sign of hypokinesia? <i>J Neural Transm</i> 2011; 118(4): 549-53.
Cacciola, F., Farah, J. O., Eldridge, P. R., Byrne, P., & Varma, T. K. (2010). Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. <i>Neurosurgery</i> , 67(4), 957–963.
Cao, C., Pan, Y., Li, D., Zhan, S., Zhang, J., & Sun, B. (2013). Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 28(13), 1877–1882.
Cif, L., El Fertit, H., Vayssiere, N., Hemm, S., Hardouin, E., Gannau, A., Tuffery, S., & Coubes, P. (2003). Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 47(1), 52–55.
D. Gruber, A.A. Kühn, T. Schoenecker, A. Kivi, T. Trottenberg, K.T. Hoffmann, A.Gharabaghi, U.A. Kopp, G.H. Schneider, C. Klein, F. Asmus, A. Kupsch, Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia, <i>Mov. Disord.</i> 25 (2010) 1733–1743

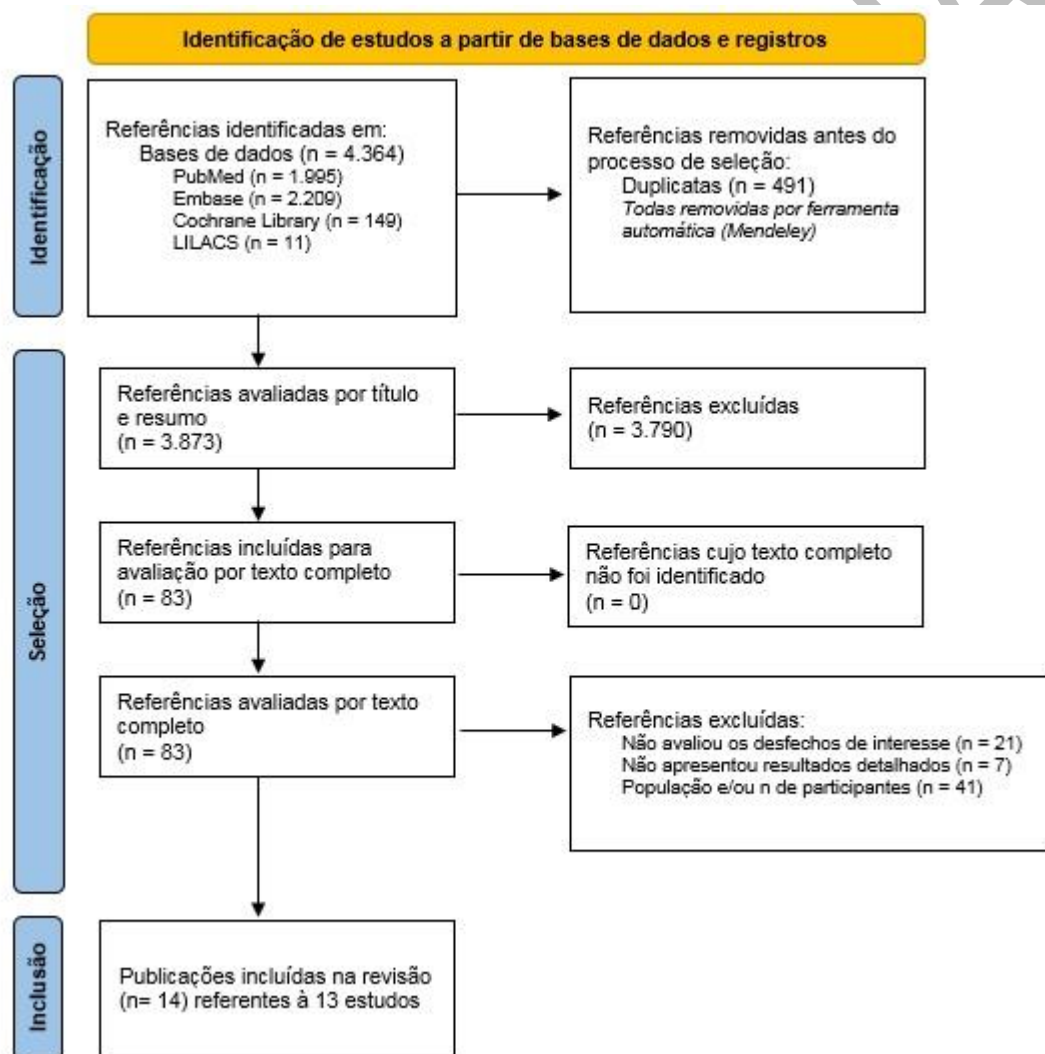
Dinckelbach L, Mueller J, Poewe W, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a prospective multicenter trial. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 2015; 21: 976-80.
Domingo, A., Brüggemann, N., Rosales, R., Jamora, R. D., Diesta, C., Teleg, R., Tadic, V., Zittel, S., Weissbach, A., Westenberger, A., Bäumer, T., Rasche, D., Aguilar, J., Münchau, A., Tronnier, V., Lee, L. V., & Klein, C. (2014). Deep brain stimulation improves motor symptoms and activities of daily living in X-linked dystonia-Parkinsonism (DYT3/Lubag. <i>Movement Disorders</i> , 29, S459–S459.
Eggink, H., Toonen, R. F., van Zijl, J. C., van Egmond, M. E., Bartels, A. L., Brandsma, R., Contarino, M. F., Peall, K. J., van Dijk, J. M. C., Oterdoom, D. L. M., Beudel, M., & Tijssen, M. A. J. (2020). The Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Patient-Centered Approach. <i>Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)</i> , 10, 2.
Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N et al (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. <i>Neurosurgery</i> 54:613–619
Fukaya, C., Shimoda, K., Watanabe, M., Morishita, T., Sumi, K., Otaka, T., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Yamamoto, T., & Katayama, Y. (2011). Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 359.
Ghang, J.-Y., Lee, M.-K., Jun, S.-M., & Ghang, C.-G. (2010). Outcome of pallidal deep brain stimulation in meige syndrome. <i>Journal of Korean Neurosurgical Society</i> , 48(2), 134–138.
Gimeno, H., Lumsden, D., Gordon, A., Tustin, K., Ashkan, K., Selway, R., & Lin, J.-P. (2013). Improvement in upper limb function in children with dystonia following deep brain stimulation. <i>European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society</i> , 17(4), 353–360.
Hao, Q., Wang, D., OuYang, J., Ding, H., Wu, G., Liu, Z., & Liu, R. (2020). Pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome: clinical outcomes and psychiatric features. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 91(12), 1343–1348.
Horisawa, S., Ochiai, T., Goto, S., Nakajima, T., Takeda, N., Kawamata, T., & Taira, T. (2018). Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 130(1), 84–89.
Huebl J, Brücke C, Schneider GH et al (2015) Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 21:800–803.
Huebl, J., Andermann, T., Blahak, C., Krauss, J., Südmeyer, M., Volkmann, J., Bötzel, K., Wolters, A., & Kühn, A. (2019). Impact of pallidal deep brain stimulation on activities of daily living in patients with craniocervical dystonia - A multi-center survey. <i>Movement Disorder</i> , 34, S858–S858.
Huh R, Song IU, Chung M (2018) Neuropsychological consequences of pallidal deep brain stimulation altering brain networks. <i>J Clin Neurosci</i> 54:50–56.
Huh, R. (2017). Long term result of pallidal DBS for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 147.
Hung, S. W., Hamani, C., Lozano, A. M., Poon, Y.-Y. W., Piboolnurak, P., Miyasaki, J. M., Lang, A. E., Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., & Moro, E. (2007). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. <i>Neurology</i> , 68(6), 457–459.
Kaminska, M., Tustin, K., Gimeno, H., Baker, L., Perides, S., Lumsden, D. E., Selway, R., Ashkan, K., & Lin, J.-P. (2011). Improvement of childhood dystonia following pallidal deep brain stimulation, (DBS) in relation to disease duration and severity at the time of surgery. <i>Movement Disorders</i> , 26, S215–S215.
Kim, J. P., Chang, W. S., Park, Y. S., & Chang, J. W. (2012). Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90(1), 30–36.
Liu, J., Ding, H., Xu, K., Liu, R., Wang, D., Ouyang, J., Liu, Z., & Miao, Z. (2021). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for meige syndrome: a retrospective study. <i>Scientific Reports</i> , 11(1), 8742.
Lopes, M., MacHado, C., Linhares, P., Rosas, M. J. S. L., Vaz, R., & Moreira, S. (2017). Globus pallidus internus deep brain stimulation in the treatment of generalized dystonia. <i>European Journal of Neurology</i> , 24, 306.
Lumsden, D. E., Gimeno, H., Ashkan, K., Selway, R., Kaminska, M., & Lin, J.-P. (2017). Outcomes at 5-years following deep brain stimulation (dbs) in the management of dystonia in childhood. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 59, 12.
Marks, W., Bailey, L., Reed, M., Pomykal, A., Mercer, M., Acosta, F., & Honeycutt, J. (2013). Deep brain stimulation in children with cerebral palsy vs DYT-1 progressive dystonia. <i>Neurology</i> , 80(1).
Mehrkens, J. H., Bötzel, K., Steude, U., Zeitler, K., Schnitzler, A., Sturm, V., & Voges, J. (2009). Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(1), 8–17.
Munoz, D., Troncoso, M., Aguirre, D., Zambrano, E., Zepeda, R., Monsalve, S., Catalan, R., Naranjo, V., Ruiz, I., & Hidalgo, M. (2020). Deep Brain Stimulation (DBS) for Childhood Onset Dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 35, S45–S45.
Nunta-Aree, S., Nimmannitya, P., Sitthinamsuwan, B., Pisarnpong, A., & Boonyapisit, K. (2017). Clinical outcome of pallidal deep brain stimulation for various types of dystonia. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> , 100(4), S103–S110.

Ortiz, R. M., Scheperjans, F., & Pekkonen, E. (2019). Deep brain stimulation for dystonia in Finland during 2007-2016. <i>BMC Neurology</i> , 19(1), 137.
Ostrem, Jill L, San Luciano, M., Dodenhoff, K. A., Ziman, N., Markun, L. C., Racine, C. A., de Hemptinne, C., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. <i>Neurology</i> , 88(1), 25–35.
Ouyang, J., Hao, Q., Zhu, R., Wu, G., Ding, H., Wang, D., & Liu, R. (2021). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Primary Meige Syndrome: A 1-Year Follow-Up Study. <i>Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society</i> , 24(2), 293–299.
Pan, Y., Li, D., Cao, C., Zhan, S., Huang, P., Zhang, X., Liu, W., & Sun, B. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia: An over 10-years fellow-up study. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 249.
Parvaresh-Rizi, M., Saadati, M., Shahidi, G., Saatian, M., & Rohani, M. (2013). Dystonia DBS in Iran. <i>Movement Disorders</i> , 28, S2–S3.
Pretto, T. E., Dalvi, A., Kang, U. J., & Penn, R. D. (2008). A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 109(3), 405–409.
Rosas, M. J., Gago, M. F., Linhares, P., Ayres-Basto, M., Brandão, E., Volkmann, J., & Vaz, R. (2011). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: Progressive neuroplasticity or permanent correction of an abnormal motor circuit? <i>Journal of Neurology</i> , 258, S83–S83.
Sarubbo, S., Latini, F., Quatrone, R., Sensi, M. C., & Cavallo, M. A. (2011). Five-year follow-up of 11 patients treated with GPI deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Acta Neurochirurgica</i> , 153(3), 678–679.
Sarubbo, S., Latini, F., Quatrone, R., Sensi, M., Granieri, E., & Cavallo, M. A. (2012). Five-year follow-up of 10 patients treated with globus pallidus internus deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90(2), 84–91.
Schjerling, L., Hjermand, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Løkkegaard, A., & Karlsborg, M. (2013). A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 119(6), 1537–1545.
Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatrone, R., Sarubbo, S., Biguzzi, S., Lettieri, C., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Eleopra, R. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia: long-term follow up of 11 consecutive patients. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 24(12), 1829–1835.
Starr PA, Turner RS, Rau G, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. <i>J Neurosurg</i> 2006; 104(4): 488-501.
Sun, B., Li, D., Zhan, S., & Zhang, J. (2012). Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dyskinesia: Long-term follow up results. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> , 18, S161–S162.
Tian, Han, Xiong, N.-X., Xiong, N., Liu, X.-M., Rao, J., Xiang, W., Jiang, X.-B., Zhao, H.-Y., & Fu, P. (2021). Similar Long-Term Clinical Outcomes of Deep Brain Stimulation With Different Electrode Targets for Primary Meige Syndrome: One Institution's Experience of 17 Cases. <i>Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society</i> , 24(2), 300–306.
Tian, Hong, Yu, Y., Zhen, X., Zhang, L., Yuan, Y., Zhang, B., & Wang, L. (2019). Long-Term Efficacy of Deep Brain Stimulation of Bilateral Globus Pallidus Internus in Primary Meige Syndrome. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 97(5), 356–361.
Vercueil, L., Pollak, P., Fraix, V., Caputo, E., Moro, E., Benazzouz, A., Xie, J., Koudsie, A., & Benabid, A. L. (2001). Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. <i>Journal of Neurology</i> , 248(8), 695–700.
Walsh, R. A., Sidiropoulos, C., Lozano, A. M., Hodaie, M., Poon, Y.-Y., Fallis, M., & Moro, E. (2013). Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. <i>Brain : A Journal of Neurology</i> , 136, 761–769.
Witt J, Moro E, Ash R, et al. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. <i>Mov Disord</i> 2013; 28(10): 1451-5.
Woehrle, J. C., Blahak, C., Kekelia, K., Capelle, H.-H., Baezner, H., Grips, E., Weigel, R., & Krauss, J. K. (2009). Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(6), 379–384.
Zhan, S., Sun, F., Pan, Y., Liu, W., Huang, P., Cao, C., Zhang, J., Li, D., & Sun, B. (2018). Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in primary Meige syndrome. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 128(3), 897–902.
Zorzi, G., Marras, C., Nardocci, N., Franzini, A., Chiapparini, L., Maccagnano, E., Angelini, L., Caldiroli, D., & Broggi, G. (2005). Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 20(9), 1194–1200.

6.2.2 Distonia cervical

Para avaliação da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical foram identificadas 3.873 publicações potencialmente elegíveis. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 3.790 publicações, como pode ser observado na **figura 2**. O **quadro 7** descreve as razões para exclusão das publicações na elegibilidade por texto completo. Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados considerando o desfecho e o delineamento do estudo.

Figura 2 - Fluxograma da seleção de estudos para distonia cervical.



Autoria própria. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Quadro 7 - Lista de estudos excluídos após leitura dos textos completos, de acordo com a razão de exclusão para distonia cervical.

Não avaliou os desfechos de interesse
Asif, H., Bain, P. G., Nandi, D., Naushahi, M. J., O’Riordan, S., & Pavese, N. (2014). The long-term outcomes of pallidal and thalamic deep brain stimulation in dystonia and tremor. <i>Movement Disorders</i> , 29, S457–S457.
Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfé TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: A subtle sign of hypokinesia? <i>J Neural Transm</i> 2011; 118(4): 549-53.
Blahak, C., Wolf, M. E., Saryyeva, A., Baezner, H., & Krauss, J. K. (2021). Improvement of head and neck range of motion induced by chronic pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia. <i>Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)</i> , 128(8), 1205–1213.
Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. <i>Neurology</i> 2015; 84: 895-903
Coelho, M., Cattoni, B., Pita Lobo, P., Carvalho, H., Correia Guedes, L., Rego Sousa, P., Grunho, M., Albuquerque, L., Pereira, J. M., Reimao, S., Morgado, C., Ferreira, J. J., Rosa, M. M., & Gonçalves Ferreira, A. (2012). Deep brain stimulation for the treatment of primary dystonias and dyskinetic cerebral palsy. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 678.
Dinckelbach L, Mueller J, Poewe W, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a prospective multicenter trial. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 2015; 21: 976-80.
Gamaleya, A., Bondarenko, A., Tomskiy, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2012). Neuropsychological and affective features in primary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 19, 528.
Groen, J. L., Ritz, K., Contarino, F. M., Van De Warrenburg, B. P., Van Hilten, J. J., Aramideh, M., Foncke, E. M., Schuurman, R., Speelman, J. D., De Bie, R. M. A., Baas, F., & Tijssen, M. A. J. (2010). DYT6 dystonia phenotype and the effect of deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 25, S236–S236.
Huebl, J., Andermann, T., Blahak, C., Krauss, J., Südmeyer, M., Volkmann, J., Bötzel, K., Wolters, A., & Kühn, A. (2019). Impact of pallidal deep brain stimulation on activities of daily living in patients with craniocervical dystonia - A multi-center survey. <i>Movement Disorder</i> , 34, S858–S858.
Huh, R. (2017). Long term result of pallidal DBS for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 147.
Koyama, H., Mure, H., Morigaki, R., Miyamoto, R., Miyake, K., Matsuda, T., Fujita, K., Izumi, Y., Kaji, R., Goto, S., & Takagi, Y. (2021). Long-Term Follow-Up of 12 Patients Treated with Bilateral Pallidal Stimulation for Tardive Dystonia. <i>Life (Basel, Switzerland)</i> , 11(6).
Luo, L., & Jimenez-Shahed, J. (2014). Deep brain stimulation targets for the treatment of dystonic tremor. <i>Movement Disorders</i> , 29, S462–S462.
Ortiz, R. M., Scheperjans, F., & Pekkonen, E. (2019). Deep brain stimulation for dystonia in Finland during 2007-2016. <i>BMC Neurology</i> , 19(1), 137.
Parvaresh-Rizi, M., Saadati, M., Shahidi, G., Saatian, M., & Rohani, M. (2013). Dystonia DBS in Iran. <i>Movement Disorders</i> , 28, S2–S3.
Racine, C. A., Kilbane, C., Markun, L., Volz, M. M., Starr, P. A., & Ostrem, J. L. (2012). Long-term neuropsychological outcomes of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in primary Cranial Cervical Dystonia (CCD). <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> , 18, S69–S69.
Sadnicka, A., Kimmich, O., Pisarek, C., Galea, J., Kassavetis, P., Saifee, T. A., Pareés, I., Lampreia, T., Zrinzo, L., Hariz, M., Rothwell, J. C., Bhatia, K. P., Limousin, P., Foltynie, T., Hutchinson, M., & Edwards, M. J. (2012). Internal globus pallidus stimulation and temporal discrimination thresholds in cervical dystonia - Preliminary data suggests that clinical improvement does not represent improved sensory function. <i>Movement Disorders</i> , 27, S361–S361.
Starr PA, Turner RS, Rau G, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. <i>J Neurosurg</i> 2006; 104(4): 488-501.
Vuletic, V. (2016). Sleep problems in dystonia patients and influence of deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 23, 302.
Wagle Shukla, A., Ostrem, J., Vaillancourt, D., Foote, K., Shuster, J., & Okun, M. (2015). STN DBS in dystonia modulates sensorimotor integration and plasticity but not motor cortex excitability. <i>Movement Disorders</i> , 30, S262–S262.
Yokochi, F., Taniguchi, M., Kumada, S., Okiyama, R., Hamada, K., Kawasaki, T., Isoo, A., & Yokosuka, J. (2013). Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with primary. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 190.
Zhang, R., Geng, X., Aziz, T., & Wang, S. (2019). Neural State of Globus Pallidus Internus Local Field Potential Predicting Outcome of Deep Brain Stimulation in Primary Dystonia. <i>Brain Stimulation</i> , 12(2), 548.
Não apresentou resultados detalhados
Akram, H., Sadnicka, A., Foltynie, T., Limousin, P., Ruge, D., Hariz, M., & Zrinzo, L. (2013). Pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: Effect of active contact location on clinical efficacy. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 199.

Chamadoira, C., Rosas, M. J., Linhares, P., Ayres Basto, M., Reis, C., Massano, J., Volkmann, J., & Vaz, R. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with dystonia. Outcome in a series of 16 patients. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 56.
Chung, M., & Huh, R. (2019). A novel prognostic factor of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 97, 132.
Lowry, L., Hammersley, B., Bonello, M., Byrne, P., Fletcher, N. A., Farah, J. O., Eldridge, P. R., & Alusi, S. H. (2016). Does GPI-DBS help non motor symptoms in cervical dystonia patients? A retrospective study of 17 patients. <i>Movement Disorders</i> , 31, S48–S48.
Macerollo, A. M., Hammersley, B. H., Esposito, M. E., Somerset, J. S., Ellis, R. E., Bonello, M. B., Panicker, J. P., Damodaran, D. D., Farah, J., Eldridge, P. E., & Alusi, S. A. (2019). Combined Botulinum Toxin and Gpi DBS therapy in intractable cervical dystonia.
Na, Y. C., Kim, J. H., Lee, W. H., Kweon, E. J., Chang, W. S., Jung, H. H., & Chang, J. W. (2013). Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 203.
Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2011). Cervical dystonia syndrome relief under pallidal deep brain stimulation in generalized, segmental, and focal dystonia. <i>Acta Neurochirurgica</i> , 153(3), 677–678.
População e/ou n de participantes
Almeida, L., Martinez-Ramirez, D., Ahmed, B., Deeb, W., Jesus, S. De, Skinner, J., Terza, M. J., Akbar, U., Raike, R. S., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2017). A pilot trial of square biphasic pulse deep brain stimulation for dystonia: The BIP dystonia study. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 32(4), 615–618.
Balas, I., Deli, G., Komoly, S., Dóczi, T., Janszky, J., Illés, Z., Aschermann, Z., Tasnádi, E., Nagy, F., Pfund, Z., Bóné, B., Bosnyák, E., Kuliffay, Z., Sziijártó, G., & Kovács, N. (2012). DBS for dystonia, experiences of 40 cases. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 90, 60.
Berman, B. D., Starr, P. A., Marks, W. J. J., & Ostrem, J. L. (2009). Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 87(1), 37–44.
Bittar, R. G., Yianni, J., Wang, S., Liu, X., Nandi, D., Joint, C., Scott, R., Bain, P. G., Gregory, R., Stein, J., & Aziz, T. Z. (2005). Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. <i>Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia</i> , 12(1), 12–16.
Blahak, C., Capelle, H.-H., Baezner, H., Kinfe, T., Hennerici, M. G., & Krauss, J. K. (2010a). Deep brain stimulation for segmental dystonia: Long-term (6-Year) follow-up. <i>Movement Disorders</i> , 25, S459–S460.
Brecl Jakob, G., Pelykh, O., Kosutská, Z., Pirtosek, Z., Trost, M., Ilmberger, J., Valkovic, P., & Bötzel, K. (2014). Effect of GPI-DBS on balance performance in patients with dystonia and GPI-DBS. <i>Movement Disorders</i> , 29, S489–S490.
Carmona-Abellán, M., Parras, O., Valentí, R., Guridi, J., Alegre, M., & Luquin-Piudo, R. (2018). Deep brain stimulation outcomes for primary and secondary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 33, S231–S231.
Eggink, H., Toonen, R. F., van Zijl, J. C., van Egmond, M. E., Bartels, A. L., Brandsma, R., Contarino, M. F., Peall, K. J., van Dijk, J. M. C., Oterdoom, D. L. M., Beudel, M., & Tijssen, M. A. J. (2020). The Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Patient-Centered Approach. <i>Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)</i> , 10, 2.
Egidi, M., Franzini, A., Marras, C., Cavallo, M., Mondani, M., Lavano, A., Romanelli, P., Castana, L., & Lanotte, M. (2007). A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. <i>Journal of Neurosurgical Sciences</i> , 51(4), 153–158.
Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N et al (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. <i>Neurosurgery</i> 54:613–619.
Fukaya, C., Shimoda, K., Watanabe, M., Morishita, T., Sumi, K., Otaka, T., Obuchi, T., Kano, T., Kobayashi, K., Oshima, H., Yamamoto, T., & Katayama, Y. (2011). Long-term effect of deep brain stimulation for primary dystonia. <i>Neuromodulation</i> , 14(4), 359.
Giordano, F., Cavallo, M., Piccinini, L., Melani, F., Lenge, M., Di Giacomo, G., Spacca, B., Arcovio, E., Rosati, A., Donati, M. A., Procopio, E., Guerrini, R., & Genitori, L. (2018). Bilateral Deep Brain Stimulation (DBS) of Gpi for secondary dystonia. A series of fourteen patients with different etiologies. <i>Child's Nervous System</i> , 34(5), 1009–1010.
Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. <i>J Neurol</i> 2011; 258(8): 1469-76.
Krause, P., Völzmann, S., Ewert, S., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Kühn, A. A. (2020). Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. <i>Journal of Neurology</i> , 267(6), 1622–1631.
Krause, P., Völzmann, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., & Kühn, A. (2016). Long-term effects of pallidal DBS in patients with primary dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 31, S556–S556.
Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G. H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J. U., Deuschl, G., & al., et. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia.
Lin, S., Wu, Y., Li, H., Zhang, C., Wang, T., Pan, Y., He, L., Shen, R., Deng, Z., Sun, B., Ding, J., & Li, D. (2020). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia. <i>Journal of Neurosurgery</i> , 132(3), 721–732.

Mehrkens, J. H., Bötzel, K., Steude, U., Zeitler, K., Schnitzler, A., Sturm, V., & Voges, J. (2009). Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 87(1), 8–17.

Merrouche, B., Guenane, L., & Abdennebi, B. (2016). The effects of internal globus pallidus deep brain stimulation on dystonia-preliminary results. *Journal of Neural Transmission*, 123(12), 1521.

Mure, H., Morigaki, R., Okita, S., Miyamoto, R., Nagahiro, S., & Goto, S. (2017). Deep brain stimulation for dystonia - Pallidal stimulation and thalamic stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 95, 235–235-.

Nunta-Aree, S., Nimmannitya, P., Sitthinamsuwan, B., Pisarnpong, A., & Boonyapisit, K. (2017). Clinical outcome of pallidal deep brain stimulation for various types of dystonia. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 100(4), S103–S110

Ostrem, Jill L, San Luciano, M., Dodenhoff, K. A., Ziman, N., Markun, L. C., Racine, C. A., de Hemptinne, C., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. *Neurology*, 88(1), 25–35.

Petrossian, M. T., Paul, L. R., Multhaupt-Buell, T. J., Eckhardt, C., Hayes, M. T., Duhaime, A.-C., Eskandar, E. N., & Sharma, N. (2013). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a case series. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 12(6), 582–587.

Pretto, T. E., Dalvi, A., Kang, U. J., & Penn, R. D. (2008). A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *Journal of Neurosurgery*, 109(3), 405–409

Romito, L. M., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral pallidal deep-brain stimulation in dystonia syndromes: Long-term outcome and safety. *Movement Disorders*, 26, S92–S93.

Romito, L., Zorzi, G., Ciceri, M., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2011). Bilateral, pallidal deep-brain stimulation in primary and non-primary dystonia: A prospective long-term follow-up study. *Clinical Neurophysiology*, 122, S94–S94.

Rosas, M. J., Gago, M. F., Linhares, P., Ayres-Basto, M., Brandão, E., Volkmann, J., & Vaz, R. (2011). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: Progressive neuroplasticity or permanent correction of an abnormal motor circuit? *Journal of Neurology*, 258, S83–S83.

Saeed, O., Haq, I., Tatter, S. B., Laxton, A. W., Wilson, T., & Siddiqui, M. (2016). DBS outcomes in a mixed cohort of dystonia: A single center experience. *Movement Disorders*, 31, S527–S527.

Sarubbo, S., Latini, F., Quatrone, R., Sensi, M. C., & Cavallo, M. A. (2011). Five-year follow-up of 11 patients treated with GPI deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. *Acta Neurochirurgica*, 153(3), 678–679.

Sarubbo, S., Latini, F., Quatrone, R., Sensi, M., Granieri, E., & Cavallo, M. A. (2012). Five-year follow-up of 10 patients treated with globus pallidus internus deep brain stimulation for segmental or multisegmental dystonia. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 90(2), 84–91.

Schjerling, L., Hjermand, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Løkkegaard, A., & Karlsborg, M. (2013). A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurosurgery*, 119(6), 1537–1545.

Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatrone, R., Sarubbo, S., Biguzzi, S., Lettieri, C., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Eleopra, R. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia: long-term follow up of 11 consecutive patients. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(12), 1829–1835.

Szalecki, K., Koziara, H., Rola, R., Nauman, P., & Mandat, T. (2017). Evaluation of DBS GPI treatment in dystonia - 2 year follow-up. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 95, 250.

Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Isagulyan, E., Dekopov, A., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2010). Pallidal chronic deep brain stimulation for primary generalized and segmental dystonia with different age of onset. *Journal of Neural Transmission*, 117(10), 1245.

Volkmann, J., Wolters, A., Kupsch, A., Müller, J., Kühn, A. A., Schneider, G. H., Poewe, W., Hering, S., Eisner, W., Müller, J. U., & al., et. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1029–1038.

Woehrle, J. C., Blahak, C., Kekelia, K., Capelle, H.-H., Baezner, H., Grips, E., Weigel, R., & Krauss, J. K. (2009). Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 87(6), 379–384.

Wolf, M. E., Capelle, H.-H., Hennerici, M. G., Krauss, J. K., & Blahak, C. (2013). Bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia induces mild hypokinetic gait changes. *Journal of Neural Transmission*, 120(7), 1158.

Wolf, M., Blahak, C., Saryyeva, A., Runge, J., & Krauss, J. (2018). Thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with dystonic head tremor. *Movement Disorders*, 33, S232–S232.

Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003; 18(4): 436-42.

Yianni J, Bain PG, Gregory RP et al (2003) Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. Eur J Neurol 10:239–247.

Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., & Kumada, S. (2012). Effect of bilateral pallidal deep brain stimulation in primary dystonia. Movement Disorders, 27, S326–S326.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

6.3.1 Distonia primária generalizada

Foram consideradas 20 publicações referentes a 17 estudos que avaliaram tanto crianças quanto adultos. Krause (2016)²¹ consiste em resumo de congresso com resultados prévios do estudo Krause (2020)²². Vidailhet (2007)²³ e Volkmann (2012)²⁴ relatam resultados da fase de extensão de estudos já considerados. As características dos estudos incluídos que avaliaram DBS para distonia primária generalizada são apresentadas no **quadro 8**. Foi identificado um ECR²⁵, que comparou DBS a estimulação simulada.

Quadro 8 - Características dos estudos que avaliaram estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada.

Estudo	Design e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Desfechos de interesse avaliados
Kupsch, 2006 ²⁵	Estudo clínico randomizado de 3 meses, duplo-cego, controlado por simulação seguido de 3 ou 6 meses de tratamento aberto. Crianças e adultos com distonia primária generalizada ou segmentar com incapacidade acentuada apesar de tratamento farmacológico (n=40)	Comparar a neuroestimulação do globo pálido interno com a estimulação simulada.	3 meses 6 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Vidailhet, 2005 ²⁶	Estudo prospectivo, controlado e multicêntrico. Pacientes (crianças e adultos) com diagnóstico clínico de distonia primária generalizada (n=22)	Avaliar a eficácia e a segurança da estimulação pálida bilateral em pacientes com distonia primária generalizada.	12 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Estudo clínico não randomizado. Pacientes adultos com distonia primária generalizada (n=14)	Investigar o efeito da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno na cognição, humor e qualidade de vida em pacientes com distonia.	1 ano ou mais	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (EQ-5D)

Coubes, 2004 ²⁸	Estudo clínico não randomizado Pacientes (crianças e adultos) com distonia primária generalizada (n=31)	Examinar a eficácia e segurança a longo prazo da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada em crianças e adultos com e sem a mutação DYT1.	2 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Sobstyl, 2014 ²⁹	Estudo clínico não randomizado Pacientes com distonia primária generalizada refratários ao tratamento padrão (n=12)	Apresentar a experiência de longo prazo de estimulação pálida em pacientes com distonia primária generalizada.	5 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Krause, 2020 ²²	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes adultos com distonia generalizada isolada ou distonia cervical/segmentar (n=36)	Avaliar os efeitos motores e não motores a longo prazo da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno na distonia refratária a medicamento.	Curto prazo 3-36 meses Longo prazo 93-197 meses	Globo pálido interno	BFMDRS Qualidade de vida (SF-36) EA
Ramezani Ghamsar, 2021 ³⁰	Observacional Coorte retrospectiva Crianças com distonia primária generalizada positiva para DYT1 (n=11)	Medir o acompanhamento a longo prazo (7 a 10 anos após a cirurgia) e potenciais efeitos adversos de GPi DBS nos domínios motores e cognitivos em crianças com distonia positiva para DYT1.	7-10 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Haridas, 2011 ³¹	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes pediátricos com distonia primária generalizada (n=22)	Descrever as respostas a longo prazo ao DBS em pacientes pediátricos com distonia primária generalizada.	Média de 2 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Isaias, 2009 ³²	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes (crianças e adultos) com distonia primária generalizada intratável com pelo menos 2 anos de acompanhamento (n=30)	Descrever os resultados clínicos a longo prazo em pacientes com distonia primária generalizada que foram submetidos a DBS.	Até 8 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Panov, 2013 ³³	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes (crianças e adultos) com distonia	Avaliar os efeitos a longo prazo do GPi DBS em pacientes com distonia DYT1.	Até 96 meses (média 46 meses)	Globo pálido interno	BFMDRS EA

	primária generalizada associada a DYT1 geneticamente confirmado e tratados com estimulação cerebral profunda do globo pálido interno por uma determinada equipe (n=47)				
Krause, 2004 ³⁴	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia grave de diferentes causas (n=17)	Relatar os achados de pacientes com distonia generalizada intratável de forma medicamentosa.	3 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Lumsden, 2013 ³⁵	Observacional Coorte Crianças com distonia primária ou secundária (n=70)	Examinar o impacto da etiologia e duração da distonia, contratura e idade na cirurgia de estimulação cerebral profunda sobre o resultado em uma coorte de crianças com doença refratária a medicamento.	Até 12 meses	Globo pálido interno	BFMDRS
Markun, 2012 ³⁶	Observacional Coorte retrospectiva Crianças com distonia de torção primária (n=14)	Relatar os resultados a longo prazo de indivíduos com distonia de torção primária DYT1 de início jovem tratada com DBS bilateral do globo pálido interno.	Até 6 anos	Globo pálido interno	BFMDRS
FitzGerald, 2014 ³⁷	Observacionais Série de casos Pacientes (crianças e adultos) com distonia generalizada primária ou secundária intratável de forma farmacológica (n=60)	Avaliar os efeitos de fatores prognósticos previamente propostos incluindo etiologia, fenótipo, idade de início e duração da distonia antes ao tratamento.	Até 5 anos	Globo pálido interno	BFMDRS EA
Tisch, 2007 ³⁸	Observacional Série de casos Pacientes adultos com distonia primária generalizada (n=15)	Determinar o efeito da localização do contato do eletrodo na eficácia da estimulação cerebral profunda do globo pálido interno para distonia generalizada primária.	6 meses	Globo pálido interno	BFMDRS
Listik, 2021 ³⁹	Observacional Coorte prospectiva Pacientes adultos com diagnóstico clínico de	Avaliar os efeitos da estimulação cerebral profunda nos sintomas não motores em	12 meses	Globo pálido interno Núcleo subtalâmico	BFMDRS

	distonia primária generalizada (n=11)	pacientes com distonia hereditária/idiopática generalizada refratária.			
Cubo, 2021 ⁴⁰	Observacional Coorte retrospectiva Pacientes adultos com diagnóstico clínico de distonia primária generalizada (n=12)	Avaliar os efeitos da estimulação cerebral profunda usando a escala BFMDRS.	9-18 meses	Globo pálido interno	BFMDRS

BFMDRS: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; DBS: Deep Brain Stimulation; EA: eventos adversos; EQ5D: EuroQol; GPi: globo pálido interno; SF-36: Short Form-36

6.3.2 Distonia cervical

Foram consideradas 14 publicações referentes a 13 estudos. Dentre esses estudos, 11 avaliaram pacientes adultos e dois não especificaram. Uma publicação⁴¹ identificada apresentava dados a curto prazo para uma parte da população de um estudo já considerado⁴². As características dos estudos incluídos que avaliaram DBS para distonia cervical são apresentadas no **quadro 9**. Foi identificado um ECR⁴³ controlado por *sham*.

Quadro 9 - Características dos estudos que avaliaram estimulação cerebral profunda para o tratamento da distonia cervical.

Estudo	Design e pacientes	Objetivo	Tempo de seguimento	Alvo da estimulação	Desfechos de interesse avaliados
Volkman, 2014 ⁴³	Estudo clínico randomizado, controlado por <i>sham</i> . Pacientes adultos com distonia cervical (n=62)	Estabelecer se a neuroestimulação pálida pode melhorar os sintomas em pacientes que não respondem adequadamente à quimiodenervação ou ao tratamento com drogas orais.	3 meses	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (SF-36) EA
Kiss, 2007 ⁴⁴	Estudo prospectivo, único-cego e multicêntrico Pacientes adultos com distonia cervical grave, crônica e resistente a medicamentos (n=10)	Determinar o efeito da DBS na gravidade, incapacidade, dor e qualidade de vida em pacientes com distonia cervical.	1 ano	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (SF-36)
Cacciola, 2010 ⁴⁵	Estudo clínico não randomizado Pacientes adultos com distonia cervical refratária (n=10)	Relatar o resultado a longo prazo com DBS GPi bilateral na distonia cervical.	12-60 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Georgiev, 2017 ^{46*}	Observacional Caso-controle Pacientes adultos com distonia cervical (n=46)	Avaliar os efeitos da DBS nos sintomas não motores de pacientes com distonia cervical.	NI	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (EQ-5D)

Kontas, 2019 ^{47*}	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical (n=33)	Revisar os resultados da DBS no tratamento de distonia cervical em um único centro.	5 anos	Globo pálido interno	TWSTR Qualidade de vida (EQ-5D) EA
Gamaleya, 2017 ^{48*}	Observacional Coorte Pacientes com distonia resistente a tratamento farmacológico.	Avaliar os resultados a longo prazo de DBS-GPi em pacientes com distonia primária.	3 a 12 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Barone, 2016 ^{49*}	Observacional Coorte retrospectiva Adultos com distonia cervical (n=23)	Revisar a evolução clínica e funcional de pacientes com distonia cervical tratados com DBS visando o GPi.	3 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Tomskiy, 2010 ^{50*}	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical idiopática intratável (n=12)	Avaliar a eficácia da DBS na distonia cervical primária.	44 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Bezchlibnyk, 2014 ^{51*}	Observacional Coorte Pacientes com distonia cervical (n=17)	Avaliar a eficácia da DBS a longo prazo	Até 10 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Kim, 2012 ⁵²	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical refratários a medicamento (n=14)	Avaliar o efeito da amplitude relativa mais baixa e frequência para DBS do GPi na distonia cervical.	2 anos	Globo pálido interno	TWSTR
Walsh, 2013 ⁴²	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical idiopática refratária a medicamento (n=10)	Coletar prospectivamente dados de resultados da linha de base e último seguimento clínico de pacientes com distonia cervical idiopática tratados com estimulação pálida bilateral.	Até 7 anos	Globo pálido interno	TWSTR EA
Witt, 2013 ⁵³	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical ou craniocervical (n=28)	Examinar os resultados do tratamento e os fatores associados à melhora em pacientes com distonia cervical tratados com GPi-DBS bilateral.	Em média 34 meses	Globo pálido interno	TWSTR EA
Huh, 2018 ⁵⁴	Observacional Coorte Pacientes adultos com distonia cervical (n=12)	Avaliar as alterações pós-operatórias na função neuropsicológica de pacientes com distonia cervical submetidos à DBS do globo pálido interno	3 – 11 meses	Globo pálido interno	TWSTR

DBS: Deep Brain Stimulation; EA: eventos adversos; EQ5D: EuroQol; GPi: globo pálido interno; SF-36: Short Form-36; TWSTR: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

7. AVALIAÇÃO DA CERTEZA METODOLÓGICA

7.1 Distonia primária generalizada

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Para o ECR incluído foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado da Colaboração Cochrane (RoB 2.0)⁵⁵. O **quadro 10** mostra os resultados das avaliações para o ECR comparando a estimulação cerebral profunda com a estimulação simulada em pacientes com distonia primária generalizada. Para os estudos não randomizados foi realizada avaliação do risco de viés utilizando o ROBINS-I⁵⁶ e os resultados são apresentados no **quadro 11**.

Para todos os desfechos de interesse analisados, o ECR identificado apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés. Os estudos não randomizados e observacionais (coorte e série de casos) apresentaram risco de viés geral grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores confundidores e ausência de método para controle, método de seleção de participantes e ausência de informação a respeito do conhecimento da intervenção recebida pelas partes envolvidas.

Quadro 10 - Avaliação do risco de viés do ECR sobre a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada

ECR	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Kupsch, 2006 ²⁵	Baixo	Algumas preocupações ^a	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações

a. Os pacientes estavam cegos, porém não fica claro se todos os envolvidos (principalmente os médicos) estavam cientes da intervenção aplicada.

Quadro 11 - Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada

Estudo não randomizados, observacionais	Viés por confundimento (Domínio 1)	Viés na seleção dos participantes (Domínio 2)	Viés na classificação das intervenções (Domínio 3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4)	Viés por dados faltantes (Domínio 5)	Viés na medida dos desfechos (Domínio 6)	Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7)	Risco de viés geral
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Grave ^a	Moderado ^b	Grave ^c	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Grave
Coubes, 2004 ²⁸	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Grave ^{f,g}	Grave ^d	Baixo	Grave
Vidailhet, 2005 ²⁶	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Moderado ⁱ	Baixo	Crítico
FitzGerald, 2014 ³⁷	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Grave
Krause, 2020 ²²	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Grave ^f	Grave ^d	Baixo	Crítico
Ramezani Ghamsar, 2021 ³⁰	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Sobstyl, 2014 ²⁹	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Grave

Haridas, 2011 ³¹	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Isaias, 2009 ³²	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Panov, 2013 ³³	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Krause, 2004 ³⁴	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^e	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Lumsden, 2013 ³⁵	Grave ^a	Crítico ^h	Moderado ^d	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico
Markun, 2012 ³⁶	Grave ^a	Crítico ⁱ	Moderado ^e	Nenhuma informação	Baixo	Grave ^d	Baixo	Crítico
Tisch, 2007 ³⁸	Grave ^a	Moderado ^b	Moderado ^e	Baixo	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Grave
Listik, 2021 ³⁹	Grave ^a	Crítico ^h	Grave ^k	Nenhuma informação	Moderado ^g	Crítico ⁱ	Baixo	Crítico
Cubo, 2021 ⁴⁰	Grave ^a	Crítico ^h	Grave ^k	Nenhuma informação	Moderado ^g	Grave ^d	Baixo	Crítico

a. Presença de possíveis confundidores e ausência de método para controle de confundimento; b. participantes consecutivos, sem mais detalhes e sem descrição de técnicas de ajustes; c. dados coletados de forma retrospectiva, sem informações sobre o momento da intervenção; d. ausência de informação sobre avaliador da intervenção e/ou conhecimento da intervenção recebida; e. A classificação da intervenção foi bem definida, mas erro não diferencial pode induzir viés; f. Dados não disponíveis para todos os participantes; g. Sem detalhes sobre análises com dados ausentes, h. sem informações sobre a seleção de participantes; i. paciente tinha conhecimento da intervenção recebida e algumas avaliações são respondidas por ele; j. estudo retrospectivo, a seleção dos participantes pode ter sido enviesada; k. Não foram informados detalhes sobre a técnica para o implante de DBS; l. Não informa detalhes sobre a medida dos desfechos, cegamento dos avaliadores não foi informado.

7.2 Distonia cervical

Para o ECR incluído foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado da Colaboração Cochrane (RoB 2.0)⁵⁵. O **quadro 12** mostra os resultados das avaliações para o ECR comparando a estimulação cerebral profunda com a estimulação simulada em pacientes com distonia cervical. Para os estudos não randomizados foi realizada avaliação do risco de viés utilizando o ROBINS-I⁵⁶ e os resultados são apresentados no **quadro 13**.

Na avaliação do risco de viés do ECR, para o desfecho de gravidade medido pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*, o estudo apresentou algumas preocupações pela falta de cegamento de uma das partes envolvidas. Para os demais desfechos de interesse (Incapacidade e dor também avaliados pela mesma escala, qualidade de vida e eventos adversos), o estudo apresentou alto risco de viés, principalmente pelo cegamento não garantido na avaliação desses desfechos.

Quadro 12 - Avaliação do risco de viés do ECR sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.

ECR/desfecho	Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1)	Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2)	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3)	Viés na aferição do desfecho (Domínio 4)	Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5)	Risco de viés geral
Volkman, 2014 ⁴³						
Gravidade-TWSTRS	Baixo	Algumas preocupações ^a	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Incapacidade, dor, qualidade	Baixo	Algumas preocupações ^a	Baixo	Alto ^b	Algumas preocupações ^c	Alto

de vida e eventos adversos						
----------------------------	--	--	--	--	--	--

- a. Os pacientes estavam cegos, porém os médicos assistentes estavam cientes da intervenção aplicada.
b. Para avaliação dos desfechos classificados como secundário e exploratórios, o cegamento da avaliação não é garantido.
c. Estudo com protocolo registrado, porém não deixa claro como seriam avaliados os desfechos secundários. O artigo apresenta vários desfechos chamados de exploratórios que não foram preconizados em protocolo.

Quadro 13 - Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais sobre estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical.

Estudo não randomizados, observacionais	Viés por confundimento (Domínio 1)	Viés na seleção dos participantes (Domínio 2)	Viés na classificação das intervenções (Domínio 3)	Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4)	Viés por dados faltantes (Domínio 5)	Viés na medida dos desfechos (Domínio 6)	Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7)	Risco de viés geral
Kontreas, 2019 ⁴⁷	Nenhuma informação	Crítico ^a	Grave ^b	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave ^c	Crítico ^d	Crítico
Gamaleya, 2017 ⁴⁸	Grave ^e	Crítico ^a	Grave ^b	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Grave ^c	Crítico ^f	Crítico
Barone, 2016 ⁴⁹	Nenhuma informação	Crítico ^a	Crítico ^{b,g}	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Crítico ^{c,h}	Baixo	Crítico
Georgiev, 2017 ⁴⁶	Nenhuma informação	Crítico ^a	Crítico ^{b,g}	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Crítico ^{c,h}	Baixo	Crítico
Tomskiy, 2010 ⁵⁰	Nenhuma informação	Crítico ^a	Crítico ^{b,g}	Crítico ⁱ	Nenhuma informação	Crítico ^{c,h}	Baixo	Crítico
Bezchlibnyk, 2014 ⁵¹	Nenhuma informação	Crítico ^a	Crítico ^{b,g}	Nenhuma informação	Nenhuma informação	Crítico ^{c,h}	Baixo	Crítico
Kiss, 2007 ⁴⁴	Moderado ^j	Grave ^k	Moderado ^l	Moderado ^m	Nenhuma informação	Moderado ⁿ	Baixo	Grave
Kim, 2012 ⁵²	Moderado ^j	Grave ^k	Grave ^b	Moderado ^m	Nenhuma informação	Grave ^c	Baixo	Grave
Cacciola, 2010 ⁴⁵	Moderado ^j	Grave ^k	Grave ^b	Moderado ^m	Nenhuma informação	Grave ^c	Baixo	Grave
Walsh, 2013 ⁴⁹	Moderado ^j	Baixo	Moderado ^l	Moderado ^m	Grave ^o	Moderado ⁿ	Baixo	Grave
Witt, 2013 ⁵⁰	Grave ^e	Crítico ^a	Crítico ^{b,g}	Grave ^p	Grave ^o	Grave ^c	Baixo	Crítico
Huh, 2018 ⁵¹	Grave ^e	Grave ^k	Grave ^b	Grave ^p	Nenhuma informação	Crítico ^{c,h}	Baixo	Crítico

a. A seleção dos participantes não é detalhada, não há descrição de técnicas de ajustes; b. dados retrospectivos, sem informações sobre o momento da intervenção; c. ausência de informação sobre avaliador da intervenção e/ou conhecimento da intervenção recebida; d. o protocolo não é apresentado, os resultados para os desfechos não são apresentados; e. presença de possíveis confundidores e ausência de método para controle de confundimento; f. o protocolo não é apresentado, sem informações sobre o tempo de análise pretendido; g. sem informações sobre cegamento dos participantes; h. questionários respondidos pelos pacientes, podendo levar a erro diferencial; i. tratamento adicional foi utilizado, não informa sobre padronização. Análises apropriadas para ajuste de viés não são informadas; j. nenhum método para controle dos confundimentos informado; k. pacientes recrutados consecutivamente. Critérios claros, mas não são completos; l. a classificação da intervenção foi bem definida, porém erro diferencial na classificação dos participantes pode induzir a viés; m. procedimentos aparentemente padronizados; n. desfechos medidos por avaliadores cegos, porém questionários respondidos pelos pacientes, podendo levar a erro diferencial; o. houve perda de pacientes. Dados faltantes não foram abordados na análise; p. faltam detalhes sobre os procedimentos, houve divergência entre a utilização de medicamentos.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados foram descritos de acordo o tipo de distonia avaliada, delineamento do estudo e os desfechos da pergunta de pesquisa.

8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

8.1.1 Distonia primária generalizada

Avaliação da distonia primária generalizada por escala BFMDRS

A escala *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* é um instrumento universalmente aplicado para a avaliação quantitativa da distonia em crianças e adultos⁵⁷. Todos os estudos identificados utilizaram o instrumento como forma de avaliar o resultado obtido com o tratamento, no entanto, os resultados foram apresentados de maneira heterogênea descrevendo o resultado para ambas as partes que compõem a escala (motora e incapacidade), apenas uma delas ou a pontuação total. Além disso, as unidades utilizadas para apresentação dos resultados também variaram, assim como o tempo de avaliação e a faixa etária da população. No **quadro 14** são descritos os resultados para avaliação da distonia primária generalizada pela escala BFMDRS de acordo com o delineamento do estudo.

Quadro 14 - Resultados da avaliação da distonia primária generalizada pela escala de *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* de acordo com o delineamento dos estudos.

Estudo	População	Escala motora (0-120)	Escala de incapacidade (0-30)	Escala total	Discussão
Estudo clínico randomizado e controlado					
Kupsch, 2006 ²⁵	Pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar (n total=40; n pacientes com distonia primária generalizada=24) Crianças e adultos	GRUPO DBS Linha de base (média±DP): 40,2 ± 24,9 Pós-DBS (3 meses): 24,5 ± 22,8 mudança em relação a linha de base: - 15,8 ± 14,1 (redução de 39,3%) GRUPO SHAM Linha de base: 32,6 ± 24,3 Pós-DBS (3 meses): 31,7 ± 25,2 mudança em relação a linha de base: - 1,6 ± 4,0 (redução de 4,9%) Fase aberta (extensão) Linha de base: 36,4 ± 24,6 Pós-DBS (6 meses): 20,2 ± 18,0 mudança em relação a linha de base: - 16,7 ± 13,0, p <0,001	GRUPO DBS Linha de base: 10,4 ± 6,2 Pós-DBS (3 meses): 6,5 ± 5,5 mudança em relação a linha de base: - 3,9 ± 2,9 (redução de 37,5%) GRUPO SHAM Linha de base: 9,6 ± 7,1 Pós-DBS (3 meses): 8,5 ± 7,0 mudança em relação a linha de base: - 0,8 ± 1,2 (redução de 8,3%) Fase aberta (extensão) Linha de base: 10,0 ± 6,6 Pós-DBS (6 meses): 5,9 ± 5,6 mudança em relação a linha de base: - 4,1 ± 3,6, p <0,001	-	Os resultados obtidos indicam que a DBS é eficaz na redução do comprometimento do movimento e da incapacidade em pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar.
Estudo clínico controlado, não randomizado					
Vidailhet, 2005 ²⁶	Distonia primária generalizada (n=22)	Linha de base (média±DP): 46,3 ± 21,3	Linha de base: 11,6±5,5 <i>Grupo estimulação</i>	-	Os resultados obtidos apoiam a eficácia da DBS do globo pálido interno em

	Crianças e adultos	<i>Grupo estimulação</i> Pós-DBS (3 meses): 24,6±17,7, p<0,001 <i>Grupo sem estimulação</i> Pós-DBS (3 meses): 34,6 ± 22,3 Pós-DBS (6 meses): 22,6±14,9, p<0,001 Pós-DBS (12 meses): 21,0±14,1, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 19,8± 17,4	Pós-DBS (3 meses): 7,6±5,2, p<0,001 <i>Grupo sem estimulação</i> Pós-DBS (3 meses): 8,8±6,2 Pós-DBS (6 meses): 6,7±5,2, p<0,001 Pós-DBS (12 meses): 6,5±4,9, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 6,3 ±4,9		pacientes selecionados com distonia primária generalizada, pois houve uma diminuição da gravidade e da incapacidade.
Estudo clínico não randomizado e de braço único					
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Distonia primária generalizada (n=14) Adultos	-	-	Linha de base (média±DP): 39,9±17,4 Pós-DBS: 13,3±11,6 Melhora média (1 ano ou mais): 68,7%±20,8	O uso de DBS resultou em uma melhora na pontuação total.
Coubes, 2004 ²⁸	Distonia primária generalizada (n=31) Crianças e adultos	Linha de base (média±DP): 59,1 ± 26,4 Pós-DBS (3 meses): 17,7 ± 20,0 Melhora (3 meses): 72,0% ± 24,9 Pós-DBS (6 meses): 15,3 ± 15,6 Melhora (6 meses): 74,8% ± 21,2 Pós-DBS (1 ano): 12,6 ± 14,0 Melhora (1 ano): 78,6% ± 23,1 Pós-DBS (2 anos): 12,9 ± 13,2 Melhora (2 anos): 79% ± 19,2	Linha de base: 16,5 ± 7,8 Pós-DBS (3 meses): 8,8 ± 8,1 Melhora (3 meses): 50,1% ± 32,1 Pós-DBS (6 meses): 8,3 ± 8,2 Melhora (6 meses): 51,5% ± 36,1 Pós-DBS (1 ano): 6,9 ± 7,5	-	A eficácia da DBS melhorou com o tempo. A estimulação do globo pálido interno é um tratamento eficaz e deve ser considerado para as condições refratárias a terapias farmacêuticas.

			Melhora (1 ano): 60,1% $\pm$ 34,1 Pós-DBS (2 anos): 6,3 $\pm$ 6,9 Melhora (2 anos): 65,2% $\pm$ 33,0		
Sobstyl, 2014 ²⁹	Distonia primária generalizada (n=12) Não especificado	<u>Pacientes positivos para DYT-1</u> Linha de base (média): 63,75 Pós-DBS (1 ano): 17,75; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 18,13; p=0,027 Pós-DBS (3 anos): 20,5; p=0,028 Pós-DBS (4 anos): 22,0; p=0,028 Pós-DBS (5 anos): 22,0; p=0,068 <u>Pacientes negativos para DYT-1</u> Linha de base: 46,5 Pós-DBS (1 ano): 27,5; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 24,25; p=0,043 Pós-DBS (3 anos): 22,75; p=0,043 Pós-DBS (4 anos): 23,75; p=0,042 Pós-DBS (5 anos): 22,75; p=0,068	<u>Pacientes positivos para DYT-1</u> Linha de base: 14,0 Pós-DBS (1 ano): 5,25; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 6,25; p=0,026 Pós-DBS (3 anos): 6,0; p=0,027 Pós-DBS (4 anos): 5,75; p=0,027 Pós-DBS (5 anos): 5,75; p=0,068 <u>Pacientes negativos para DYT-1</u> Linha de base: 13,0 Pós-DBS (1 ano): 6,25; p=0,027 Pós-DBS (2 anos): 5,5; p=0,043 Pós-DBS (3 anos): 5,5; p=0,042 Pós-DBS (4 anos): 5,5; p=0,042	-	Indica que a DBS continua a ser um tratamento eficaz para pacientes com distonia primária generalizada DYT positivo e DYT negativo.

			Pós-DBS (5 anos):5,25; p=0,066		
Estudos observacionais- coorte					
Krause, 2020 ²²	Pacientes com distonia idiopática ou hereditária (n=36); Distonia primária generalizada (n=10) Adultos	Pré-DBS (média±EP): 36,9 ± 6,2 [16-85] Pós-DBS (3-36 meses): 12,4 ± 2,3 [2-28,5; p=0,005] Taxa de melhora 59,7% ± 7,6 [28-94%] Pós-DBS (93-197 meses): 14,3 ± 2,9 [4-28,5; p=0,006] Taxa de melhora 54,4% ± 8,5 [28-92%]	Pré-DBS: 8,0 Pós-DBS (3-36 meses): 3,8 ± 0,8 [1-9; p=0,012] Taxa de melhora 46,3% ± 10,5 [0-89%] Pós-DBS (93-197 meses):4,7 ± 0,9 [1-8; p=0,029] Taxa de melhora 37,9 ± 10,6 [0-94%]	-	Indica melhora do comprometimento motor e da incapacidade.
Ramezani Ghamsar, 2021 ³⁰	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva em DYT1 com início da doença antes dos 18 anos (n=11) Crianças	-	Pré-DBS (média±DP): 10,54± 4,52 Pós-DBS (entre 6 e 12 meses): não avaliado Pós-DBS (entre 8 e 10 anos):2,18± 3,15; p=0,001	Pré-DBS: 46,09± 17,65 Pós-DBS (entre 6 e 12 meses): 12,5± 7,92 Pós-DBS (entre 8 e 10 anos): 9,36±9,96; p<0,001	A utilização da DBS em pacientes pediátricos com distonia generalizada positiva para DYT1 parece ser uma abordagem bem sucedida com efeitos na redução da gravidade e incapacidade.
Haridas, 2011 ³¹	Pacientes pediátricos com distonia primária generalizada (n=22) Crianças	Linha de base (média±DP): 39,9 ± 19,5 Melhora 1 ano (mediana): 84% [16-100%] p<0,001 Melhora 2 anos: 93% [47 -100%] p<0,001 Melhora 3 anos: 94% [22-100%] p=0,003	Linha de base: 10,9 ± 5,8 Melhora 1 ano: 80% [20-100%] p<0,01 Melhora 2 anos: 84% [50-100%] p<0,01 Melhora 3 anos: 86% [30-100%] p<0,01	-	A estimulação é um tratamento eficaz para distonia primária generalizada refratária em pacientes com menos de 21 anos.
Isaias, 2009 ³²	Pacientes com distonia primária generalizada (n=30) Crianças e adultos	Linha de base (média±DP): 44±23,3 [9-81,5] Pós-DBS (1 ano): 8,6±9,6 [0-33]	Linha de base: 10.6±5,6 [3-24] Pós-DBS (1 ano): 3±3.0 [0-13]	-	Os resultados apoiam a eficácia da DBS no tratamento de distonia primária generalizada refratária a medicamentos.

		Melhora (1 ano): 79.6%±17.7 [40-100] Pós-DBS (2 anos): 7.2±7.5 [0-24.5] Melhora (2 anos): 82.5±15.3 [49-100] Pós-DBS (3 anos): 6.7±7.8 [0-28] Melhora (3 anos): 85.5±14.2 [47-100] Pós-DBS (4 anos): 8.4±10.7 [0-27.5] Melhora (4 anos): 84.7±14.6 [59-100] Pós-DBS (5 anos): 10.7±9.8 [1-24] Melhora (5 anos): 83±11.5 [67-99] Pós-DBS (6 anos): 13.7±13.0 [1-33.5] Melhora (6 anos): 81.8±17.1 [56-98.8] Pós-DBS (7 anos): 13.6±12.8 [1-33] Melhora (7 anos): 82±16.8 [57-98.8] Pós-DBS (8 anos): 1 Melhora (8 anos): 98.8	Melhora (1 ano): 69.2±22.3 [7-100] Pós-DBS (2 anos): 2.4±2.2 [0-9] Melhora (2 anos): 75.2±20.1 [12.5-100] Pós-DBS (3 anos): 2±2.1 [0-9] Melhora (3 anos): 81±17.3 [35.7-100] Pós-DBS (4 anos): 2.5±3.7 [0-13] Melhora (4 anos): 75±29.2 [7-100] Pós-DBS (5 anos): 2.5±3.2 [0-10] Melhora (5 anos): 77.6±22.2 [28.6-100] Pós-DBS (6 anos): 5.6±8.2 [0-20] Melhora (6 anos): 62.1±37.5 [0-100] Pós-DBS (7 anos): 5.6±8.2 [0-20] Melhora (7 anos): 62.2±37.5 [0-100] Pós-DBS (8 anos): 0 Melhora (8 anos): 100		
Panov, 2013 ³³	Pacientes com distonia primária generalizada associada a DYT1	Linha de base (média±DP): 43,9 ± 27 [7-107] Pós-DBS (1 ano): 13,9 ± 18 [1-81,5] Pós-DBS (2 anos): 8,9 ± 14 [0-72]	Linha de base: 10,9 ± 6,6 [3-29] Pós-DBS (1 ano): 4,3 ± 4,6 [0-20]	-	DBS promoveu uma melhoria na função motora e em atividades autorreferidas.

	geneticamente confirmada (n=47) Crianças e adultos	Pós-DBS (3 anos): $8,0 \pm 14$ [0-72] Pós-DBS (4 anos): $8,7 \pm 16$ [0-72] Pós-DBS (5 anos): $3,7 \pm 4,3$ [0-16] Pós-DBS (6 anos): $5,0 \pm 5$ [0-16]	Pós-DBS (2 anos): $3,1 \pm 4,1$ [0-19] Pós-DBS (3 anos): $2,8 \pm 4,2$ [0-19] Pós-DBS (4 anos): $3,0 \pm 4,5$ [0-19] Pós-DBS (5 anos): $3,1 \pm 5,7$ [0-19] Pós-DBS (6 anos): $1,4 \pm 1,4$ [0-4]		
Krause, 2004 ³⁴	Pacientes com distonia grave por diferentes causas (n=17); Distonia primária generalizada (n=10) Adultos	Paciente 1 Pré-DBS: 75,0 Pós-DBS (5 meses): 69,0 Pós-DBS (11 meses): 67,5 Pós-DBS (23 meses): 65,5 Pós-DBS (48 meses): 67,0 Paciente 2 Pré-DBS: 70 Pós-DBS (8 meses): 10,5 Pós-DBS (13 meses): 9,5 Pós-DBS (24 meses): 10 Paciente 3 Pré-DBS: 66,5 Pós-DBS (7 meses): 25,0 Pós-DBS (12 meses): 23,5 Pós-DBS (27 meses): 24,0 Pós-DBS (47 meses): 24,5 Paciente 4 Pré-DBS: 77,0 Pós-DBS (6 meses): 50,5	-	-	Pacientes com distonia primária generalizada se beneficiaram da estimulação do globo pálido interno, sendo que pacientes positivos para DYT1 se beneficiaram mais do que os pacientes DYT1 negativos.

		Pós-DBS (14 meses): 25,0 Pós-DBS (24 meses): 19,0 Pós-DBS (52 meses): 35,0 Paciente 5 Pré-DBS: 84,0 Pós-DBS (6 meses): 34,5 Pós-DBS (13 meses): 35,0 Pós-DBS (30 meses): 35,5 Pós-DBS (66 meses): 34,5 Paciente 6 Pré-DBS: 108,0 Pós-DBS (6 meses): 84,0 Pós-DBS (15 meses): 89,0 Pós-DBS (27 meses): 88,5 Pós-DBS (48 meses): 89,0 Paciente 7 Pré-DBS: 87,0 Pós-DBS (6 meses): 87,0 Pós-DBS (11 meses): 89,0 Pós-DBS (24 meses): 89,5 Pós-DBS (48 meses): 89,0 Paciente 8 Pré-DBS: 46 Pós-DBS (6 meses): 44 Pós-DBS (11 meses): 33,5 Pós-DBS (18 meses): 35 Paciente 9 Pré-DBS: 22,5			
--	--	---	--	--	--

		Pós-DBS (7 meses):4 Pós-DBS (12 meses): 4 Paciente 10 Pré-DBS: 86,0 Pós-DBS (7 meses): 45,0 Pós-DBS (16 meses): 44,5 Pós-DBS (26 meses): 48,5 Pós-DBS (42 meses): 49,0			
Lumsden, 2013 ³⁵	Crianças com distonia generalizada refratária a medicamento (n=63); Distonia primária generalizada (n=17) Crianças	Linha de base - mediana (min-max): 57,0 (33,5 - 75,0) Pós-DBS (6 meses): 29,0 (17,0 - 63,0) Melhora (6 meses): 34,9% (6,6 - 64,5) Pós-DBS (12 meses): 20,0 (8,5 - 58,0) Melhora (12 meses): 62,2 (18,0 - 80,2)	Linha de base: 12,0 (8,0 - 22,0) Pós-DBS (6 meses): 8,0 (4,0 - 19,5) Melhora (6 meses): 27,3% (-2,0 - 62,0) Pós-DBS (12 meses): 4,0 (2,0 - 16,0) Melhora (12 meses): 66,7 (0,0 - 5,0)	-	As distonias primárias têm potencial de responder à DBS. Distonia primária demonstraram maiores reduções na gravidade.
Markun, 2012 ³⁶	Indivíduos com distonia de torção primária DYT1 de início jovem (n=14) Crianças	Linha de base (média±DP): 54,6 ± 22,9 [22-90] Pós-DBS (32,2 ±17,9 tempo): 18,5 ± 19,3 Melhora (1 ano): 61,5% (p<0,001) Melhora (2 anos): 64,4% (p<0,001) Melhora (32,2 ±17,9 tempo): 70,3% (p<0,001)	Linha de base: 12,8 ± 5,9 [7-25] Melhora (1 ano): 59,4% (p<0,001) Melhora (2 anos): 61,1% (p<0,001) Melhora (32,2 ±17,9 tempo): 69,9% (p<0,001)	-	Os resultados apresentados mostram benefício sustentado da DBS e destacam a importância do encaminhamento precoce de crianças com distonia de torção primária DYT1 refratária a medicamentos.
Listik, 2021 ³⁹	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva	Linha de base (média±DP) (min-max): 64,36 ± 22,94 (31,00-102,00)	-	-	Indicou melhora dos sintomas motores.

	para DYT-THAP1 e DYT-PRKRA (n=11) Adultos	Pós DBS 1 ano (média±DP) (min-max): 33,55 ± 17,44 (9,00–58,50) Melhora: 47,9%			
Cubo, 2021 ⁴⁰	Pacientes com distonia generalizada com mutação positiva para DYT1 e THAP1 (n=12) Adultos	Melhora (9-18 meses): 76% (IQR: 62.5; 91.6)	-	-	Indicou melhora do comprometimento motor
Estudos observacionais- série de casos					
FitzGerald, 2014 ³⁷	Distonia primária generalizada ou distonia secundária generalizada (n=60); Distonia primária generalizada (n=48) Crianças e adultos	Alteração percentual em 6 meses nas pontuações: -40,3; p valor <0,001	Alteração percentual em 6 meses nas pontuações: -28,0; p valor 0,003	-	Embora a questão de quais grupos de pacientes respondem melhor a DBS, o estudo relata que todos os subgrupos analisados tiveram reduções nos escores de gravidade e incapacidade autorrelatada em comparação a avaliação pré-DBS.
Tisch, 2007 ³⁸	Pacientes com distonia primária generalizada (n=15) Adultos	Pré-DBS (média): 38,9 Pós-DBS (6 meses): 11,9 Melhora: 69,5% (p<0,00001)	Pré-DBS: 9,0 Pós-DBS (6 meses): 4,1 Melhora: 58% (p<0,00001)	-	Houve melhora da distonia em todos os pacientes após a DBS. Discute que o resultado depende do local da estimulação.

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IQR: intervalo interquartil.

De forma geral, os estudos identificados sugerem tendência de efeitos positivos para a utilização da DBS no tratamento da distonia primária generalizada. No entanto, grande parte desses estudos não apresentam um grupo comparador ou grupo controle, fornecem resultados antes da estimulação cerebral profunda e depois do procedimento e possuem número limitado de participantes.

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com distonia primária generalizada foi avaliada por quatro estudos incluídos. Dentre esses estudos, três utilizaram SF-36 como instrumento e um estudo utilizou o EQ5D. Os resultados são descritos no **quadro 15**.

Quadro 15 - Resultados da avaliação de qualidade de vida de pacientes com distonia primária generalizada de acordo com delineamento de estudo

Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
Instrumento SF-36 (0-100)		
Estudo clínico randomizado e controlado		
Kupsch, 2006 ²⁵	GRUPO DBS Linha de base componente físico (média±DP): 33,9 ± 9,0 Pós-DBS componente físico (3 meses): 44,1 ± 9,0 Mudança em relação a linha de base componente físico: 10,1 ± 7,4 (melhora de 29,8%) Linha de base componente mental: 45,1 ± 15,1 Pós-DBS componente mental (3 meses): 50,7 ± 11,3 Mudança em relação a linha de base componente mental: 5,2 ± 15,0 GRUPO SHAM Linha de base componente físico: 33,5 ± 6,6 Pós-DBS componente físico (3 meses): 37,7 ± 10,3 Mudança em relação a linha de base componente físico: 3,8 ± 8,4 (melhora de 11,4%) Linha de base componente mental: 47,1 ± 11,7 Pós-DBS componente mental (3 meses): 48,7 ± 11,6 Mudança em relação a linha de base componente mental: 0,2 ± 8,7 Fase aberta (extensão) Linha de base componente físico: 33,7 ± 7,7 Pós-DBS componente físico (6 meses): 44,1 ± 9,1 Mudança em relação a linha de base componente físico: 10,6 ± 9,9, p <0,001 Linha de base componente mental: 46,2 ± 13,2	Houve uma melhora significativa no componente físico e mental da qualidade de vida avaliada pelo SF-36.

	Pós-DBS componente mental (6 meses): $51,8 \pm 11,8$ Mudança em relação a linha de base componente mental: $4,0 \pm 12,9$, $p=0,01$	
Estudo clínico controlado, não randomizado		
Vidailhet, 2005 ²⁶	Estado geral da saúde Linha de base (média $\pm$DP): 47 ± 24 Pós-DBS (1 ano): 63 ± 27 Pós-DBS (3 anos): 64 ± 21 Capacidade funcional Linha de base (média $\pm$DP): 41 ± 28 Pós-DBS (1 ano): 62 ± 29 Pós-DBS (3 anos): 68 ± 32 Aspectos físicos Linha de base (média $\pm$DP): 53 ± 43 Pós-DBS (1 ano): 58 ± 39 Pós-DBS (3 anos): 69 ± 37 Aspectos emocionais Linha de base (média $\pm$DP): 59 ± 48 Pós-DBS (1 ano): 77 ± 37 Pós-DBS (3 anos): 71 ± 39 Aspectos sociais Linha de base (média $\pm$DP): 57 ± 36 Pós-DBS (1 ano): 58 ± 29 Pós-DBS (3 anos): 63 ± 30 Dor Linha de base (média $\pm$DP): 39 ± 32 Pós-DBS (1 ano): 56 ± 36 Pós-DBS (3 anos): 61 ± 25 Vitalidade Linha de base (média $\pm$DP): 40 ± 24 Pós-DBS (1 ano): 50 ± 24 Pós-DBS (3 anos): 47 ± 21 Saúde mental Linha de base (média $\pm$DP): 54 ± 20 Pós-DBS (1 ano): 64 ± 23 Pós-DBS (3 anos): 58 ± 21	Os subescores de estado geral de saúde e capacidade funcional da escala SF-36 melhoraram significativamente após a cirurgia. O estudo aponta que a DBS melhorou a qualidade de vida em pacientes adultos com distonia primária generalizada.
Estudos observacionais - coorte		
Krause, 2020 ²²	Linha de base: $45,2 \pm 2,9$ Pós-DBS: $67,5 \pm 2,6$ Capacidade funcional Linha de base (média $\pm$EP): $50 \pm 7,2$ Pós-DBS (93–197 meses): $73,2 \pm 6,0$ Melhora 23,5% ($p=0,027$) Aspectos físicos	A qualidade de vida avaliada pelo SF-36 melhorou 23% no acompanhamento de longo prazo (93-197 meses). Todas as subpontuações do componente físico alcançaram melhora significativa. No entanto, no componente mental os itens vitalidade,

	Linha de base (média $\pm$EP): 17,9 $\pm$ 8,5 Pós-DBS (93–197 meses): 58,9 $\pm$ 12,7 Melhora 41% (p=0,021) Dor Linha de base (média $\pm$EP): 36,1 $\pm$ 6,3 Pós-DBS (93–197 meses): 72,4 $\pm$ 7,5 Melhora 36,3% (p=0,0005) Estado geral de saúde Linha de base (média $\pm$EP): 47 $\pm$ 5,0 Pós-DBS (93–197 meses): 60,2 $\pm$ 5,5 Melhora 13,2% (p=0,018) Vitalidade Linha de base (média $\pm$EP): 50,7 $\pm$ 5,7 Pós-DBS (93–197 meses): 59,3 $\pm$ 6,3 Não foi observada melhora significativa (p=0,2853) Aspectos sociais Linha de base (média $\pm$EP): 70,8 $\pm$ 7,9 Pós-DBS (93–197 meses): 76,8 $\pm$ 6,1 Não foi observada melhora significativa (p=0,5159) Aspectos emocionais Linha de base (média $\pm$EP): 42,9 $\pm$ 13,7 Pós-DBS (93–197 meses): 78,6 $\pm$ 11,4 Melhora 35,7% (p=0,019) Saúde mental Linha de base (média $\pm$EP): 64,5 ($\pm$ 5,4) Pós-DBS (93–197 meses): 72,9 ($\pm$ 4,3) Não foi observada melhora significativa (p=0,1105)	aspectos sociais e saúde mental não apresentaram melhora significativa.
Estudos	Avaliação qualidade de vida	Discussão
Instrumento EQ-5D		
Estudo clínico não randomizado e de braço único		
Jahanshahi, 2014 ²⁷	Mobilidade Linha de base: 92,31% Pós-DBS: 75% P=0,167 Autocuidado Linha de base: 30,77% Pós-DBS: 25% P= 1 Atividades habituais Linha de base: 61,54% Pós-DBS: 50% P= 0,167 Dor/desconforto Linha de base: 84,62%	A porcentagem de pacientes com problemas foi reduzida nos pós-operatório em comparação com a linha de base em todos os domínios, exceto ansiedade/depressão, embora essas diferenças não tenham sido significativamente diferentes.

	Pós-DBS: 58,33% P= 0,082 Ansiedade/depressão Linha de base: 30,77% Pós-DBS: 50% P= 0,167 Índice de resumo EQ5D Linha de base: 0,61 (0,22) Pós-DBS: 0,73 (0,15) P= 0,141 Estado de saúde EQ5D Linha de base: 68,45 (20,47) Pós-DBS: 69,27 (17,66) P= 0,921	
--	--	--

DBS: *Deep Brain Stimulation*; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; EQ5D: EuroQol; SF-36: *Short Form-36*.

8.1.2 Distonia cervical

Avaliação da distonia cervical por escala TWSTRS

A escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) é uma escala composta mundialmente conhecida e utilizada para medir três aspectos da distonia cervical: gravidade, incapacidade e dor^{58,59}. Todos os estudos incluídos utilizaram o instrumento para avaliar a distonia cervical. Os resultados desses estudos são descritos no **quadro 16** de acordo com o delineamento dos estudos.

Quadro 16 - Resultados da avaliação da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* de acordo com o delineamento dos estudos.

Estudo	População	Gravidade	Incapacidade	Dor	Total	Discussão
Estudo clínico randomizado						
Volkman, 2014 ⁴³	Pacientes com distonia cervical refratários a terapia usual (n=62) Adultos	(0-35) GRUPO DBS Linha de base (média±DP): 19,9±3,7 Pós-DBS (3 meses): 14,7±5,0 Mudança -5,1±5,1 Melhora 5,1 pontos (IC95% 3,5-7,0), 26% GRUPO SHAM Linha de base: 20,9±3,3 Pós-DBS (3 meses): 19,6±3,9 Mudança: -1,3±2,4 Melhora 1,3 pontos (IC95% 0,4-2,2), 6%	(0-20) GRUPO DBS Linha de base: 13,8±5,3 Pós-DBS (3 meses):8,1±5,7 Mudança: -5,6±5,6 GRUPO SHAM Linha de base: 15,7±5,1 Pós-DBS (3 meses): 13,9±6,1 Mudança: -1,8±3,8	(0-20) GRUPO DBS Linha de base: 10,8±5,3 Pós-DBS (3 meses): 6,5±5,6 Mudança: -4,4±4,7 GRUPO SHAM Linha de base: 13,6±3,6 Pós-DBS (3 meses): 9,9±5,6 Mudança: -3,7±4,7	-	O estudo indica que a DBS reduz o comprometimento motor e incapacidade associada em pacientes com distonia cervical refratária à medicamento quando comparado com a estimulação simulada.
Estudo clínico não randomizado						

Kiss, 2007 ⁴⁴	Pacientes adultos com distonia cervical grave, crônica e refratária a medicamento (n=10) Adultos	(0-30) Pré-DBS (média±DP): 14,7±4,2 Pós-DBS (6 meses): 10,6±4,8 Pós-DBS (12 meses): 8,4±4,4 P=0,003	(0-30) Pré-DBS: 14,9±3,8 Pós-DBS (12 meses): 5,4±7,0	(0-40) Pré-DBS: 26,6±3,6 Pós-DBS (12 meses): 9,2±13,1		A DBS resultou em uma redução da gravidade da distonia cervical, incluindo melhoria na dor e incapacidade.
Cacciola, 2010 ⁴⁵	Pacientes com distonia cervical refratários a medicamento (n=10) Adultos	Melhora média: 66,6% IC95% 48,5-84,6 p=0,005 Todos os pacientes foram classificados como respondedores; Excelente (75-100%):3 Boa (50-75%): 5 Moderada (25-50%):2	Melhora média: 80,7% IC95% 64,8-96,5 p=0,005 Todos os pacientes responderam; Excelente: 7 Boa:2 Moderada:1	Melhora média: 58,3% IC95% 34,3-82,2 p=0,005 Todos, exceto 1 paciente respondeu ao tratamento; Excelente: 5 Boa:1 Moderada:3 Não respondeu (25%):1	Melhora média: 68,1% IC95% 51,5-84,6 p=0,005 Todos os pacientes responderam; Excelente:3 Boa: 4 Moderada:3	Aponta para eficácia da DBS no tratamento a longo prazo de pacientes com distonia cervical refratária
Estudos observacionais - coorte						
Kontas, 2019 ^{47*}	Pacientes com distonia cervical (n=33) Adultos	-	-	-	Linha de base: média 51,76 Média de melhora (6 meses):15,72 Média de melhora (1 ano):16,03 Média de melhora (2 anos):25,09	Houve melhora na pontuação total.

					Média de melhora (3 anos):22,34 Média de melhora (4 anos):19,27	
Gamaleya, 2017 ^{48*}	Pacientes com distonia resistente a medicamento (n=86); Pacientes com distonia cervical (n=21) Não especificado	Melhora motora: 55,5±22,1%	Melhora incapacidade: 68,3±28,9%	-	-	Sugere melhora
Barone, 2016 ^{49*}	Adultos com distonia cervical (n=23) Adultos	-	-	-	Pré-DBS (média): 55,29 Pós-DBS (12 meses): 35,04 P=0,006	Sugere que a estimulação cerebral profunda direcionada ao GPi é um tratamento válido para distonia cervical, com melhora clínica significativa.
Tomskiy, 2010 ^{50*}	Pacientes com distonia cervical idiopática intratável (n=12) Adultos	Pré-DBS (média±DP): 27,1±1,4 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 54,3±22,7%;	Pré-DBS: 17,1±2,7 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 60,1±28,3%	Pré-DBS: 9,9±3,9 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 38,0±24,2%	Pré-DBS: 54,1±6,8 Pós-DBS-% de melhora clínica (43,9 ± 22,6 meses): 53,0±23,3%	GPi-DBS é uma opção de tratamento eficaz e relativamente segura a longo prazo para distonia cervical intratável. No entanto, aborda a discussão que em alguns pacientes, pode ser necessária uma terapia contínua com toxina botulínica.
Bezchlibnyk, 2014 ^{51*}	Pacientes com distonia cervical (n=17) Não especificado	Linha de base (média ±DP): 16,9 ±3,4 (n=17) Pós-DBS (6 meses): -6,5±4,2 (n=14) Pós-DBS (1 ano): -4,9±4,2 (n=15)	-	-	-	Sugere que a DBS é uma terapia eficaz e durável para distonia cervical.

		Pós-DBS (2 anos): - $4,8 \pm 3,3$ (n=15) Pós-DBS (3 anos): - $3,0 \pm 3,2$ (n=9) Pós-DBS (4 anos): - $5,3 \pm 5,6$ (n=7) Pós-DBS (5 anos): - $5,2 \pm 4,1$ (n=6) Pós-DBS (6 anos): - $5,0 \pm 4,2$ (n=4) Pós-DBS (7 anos): - $3,0 \pm 2,7$ (n=3) Pós-DBS (8 anos): - $3,0 \pm 1,4$ (n=2) Pós-DBS (10 anos): - $1,00$ (n=1)				
Kim, 2012 ⁵²	Paciente com distonia cervical refratária a medicamento (n=14) Adultos	Linha de base (média±DP): $15,6 \pm 4,4$ Pós-DBS (1 mês): 6,8 Melhora (1 mês): $58,7\%$, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 6,1 Melhora (6 meses): $66,3\%$, p=0,001 Pós-DBS (1 ano): 3,9 Melhora (1 ano): $77,9\%$, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 3,7	Linha de base: $12,4 \pm 6,1$ Pós-DBS (1 mês): 6,8 Melhora (1 mês): $47,5\%$, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 6,4 Melhora (6 meses): $48,8\%$, p=0,003 Pós-DBS (1 ano): 4,4 Melhora (1 ano): $64,9\%$, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 4,3	Linha de base: $9,3 \pm 2,8$ Pós-DBS (1 mês): 5,1 Melhora (1 mês): $48,8\%$, p=0,006 Pós-DBS (6 meses): 4,1 Melhora (6 meses): $59,8\%$, p=0,01 Pós-DBS (1 ano): 4,1 Melhora (1 ano): $60,2\%$, p=0,007 Pós-DBS (2 anos): 3,5	Linha de base: $36,9 \pm 11,7$ Pós-DBS (1 mês): 18,6 Melhora (1 mês): $50,8\%$, p=0,001 Pós-DBS (6 meses): 16,6 Melhora (6 meses): $56,5\%$, p=0,001 Pós-DBS (1 ano): 12,4 Melhora (1 ano): $67,8\%$, p=0,001 Pós-DBS (2 anos): 11,5	Pacientes com distonia cervical são bons candidatos para DBS, um procedimento que pode promover melhora funcional e da incapacidade

		Média melhora (2 anos): 78,4%, p=0,001	Média melhora (2 anos): 68,4%, p=0,001	Média melhora (2 anos): 66,8%, p=0,003	Melhora (2 anos): 71,2%, p=0,001	
Walsh, 2013 ⁴²	Pacientes com distonia cervical refratária a medicamento (n=12) Adultos	Melhora média de 7,7 anos foi de 47,6 ±15,4% Linha de base (média±DP): 21,5±4,6 Pós-DBS (1 ano): 12,5±3,6 Melhora (1 ano): 40,9%±14,2, p<0,05 Pós-DBS (2 anos): 11,0±5,6 Melhora (2 anos): 49,6%±20,9, p<0,01 Pós-DBS (3 anos): 10,9±4,8 Melhora (3 anos): 48,5%±22,0, p<0,01 Pós-DBS (5 anos): 9,9±4,8 Melhora (5 anos): 52,6%±26,4, p<0,01	Linha de base: 20,3±3,4 Pós-DBS (1 ano): 9,3±6,7 Melhora (1 ano): 56,2%±30,4 Pós-DBS (2 anos): 7,9±5,5 Melhora (2 anos): 62,8%±25,2, p<0,001 Pós-DBS (3 anos): 8,4±6,6 Melhora (3 anos): 60,4%±31,1, p<0,05 Pós-DBS (5 anos): 10,6±6,4 Melhora (5 anos): 47,6%±32,4, p<0,05	Linha de base: 12,6±6,5 Pós-DBS (1 ano): 6,9±6,4 Melhora (1 ano): 52,3%±40,5 Pós-DBS (2 anos): 6,7±6,4 Melhora (2 anos): 55,9%±37,5 p<0,05 Pós-DBS (3 anos): 5,4±6,4 Melhora (3 anos): 64,0%±39,1, p<0,01 Pós-DBS (5 anos): 8,5±4,6 Melhora (5 anos): 48,2%±26,0	-	A DBS do globo pálido interno deve ser considerada um segura e eficaz para distonia cervical idiopática refratária ao tratamento.
Witt, 2013 ⁵³	Pacientes com distonia cervical ou craniocervical com comprometimento	Linha de base (média±DP): 22±4,1 8 [14-29]	Linha de base: 19,3±4,3 [7-26] Pós-DBS (33,7±25 meses): 6,5±5,6 [0-20]	Linha de base: 12,2±4,5 [0-18,3] Pós-DBS (33,7±25 meses): 6,9±5,8 [0-17,3]	Linha de base: 53,5±10,3 [28-70,8] Pós-DBS (33,7±25 meses): 24,2±15 [0-57,9]	DBS bilateral do globo pálido interno melhora a distonia cervical primária refratária a medicamentos. Embora o deslocamento lateral da linha de base tenha sido associado a uma menor

	o grave apesar de farmacoterapia (n=28) Adultos	Pós-DBS (33,7±25 meses): 10,8±6,1 [0-24] % melhora: 50,8±27,6 [-20 - 100], p≤0,0001	% melhora: 68,0±26,4 [4,8-100], p≤0,0001	% melhora: 44,7±44,8 [-45 - 100], p≤0,0001	% melhora: 55,6±24,4 [8,5-100], p≤0,0001	melhora na subescala de gravidade, esses pacientes tiveram melhora geral na incapacidade e na dor.
Huh, 2018 ⁵⁴	Pacientes com distonia cervical idiopática (n=12) Adultos	-	-	-	Paciente 1 Pré-DBS: 42 Pós-DBS: 0 Paciente 2 Pré-DBS: 56 Pós-DBS: 31 Paciente 3 Pré-DBS: 52 Pós-DBS: 32 Paciente 4 Pré-DBS: 76 Pós-DBS: 16 Paciente 5 Pré-DBS: 37 Pós-DBS: 29 Paciente 6 Pré-DBS: 47 Pós-DBS: 32 Paciente 7 Pré-DBS: 47 Pós-DBS: 23	As pontuações do melhoraram significativamente após a DBS.

					Paciente 8 Pré-DBS: 52 Pós-DBS: 40 Paciente 9 Pré-DBS: 58 Pós-DBS: 11 Paciente 10 Pré-DBS: 40 Pós-DBS: 23 Paciente 11 Pré-DBS: 46 Pós-DBS: 24 Paciente 12 Pré-DBS: 48 Pós-DBS: 11	
Estudo observacional – Caso-controle						
Georgiev, 2017 ^{46*}	Pacientes com distonia cervical refratária (n=46) Adultos	-	-	-	GRUPO DBS Pré-DBS: 22,1±4,3 Pós-DBS: 12,5±5,9 P=0,007 GRUPO SEM DBS 13,7±4,7	Sugere que a DBS promove melhoria

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

De forma geral, os estudos identificados sugerem tendência de efeitos positivos para a utilização da DBS no tratamento da distonia cervical. No entanto, grande parte desses estudos não apresentam um grupo comparador ou grupo controle, fornecem resultados antes da estimulação cerebral profunda e depois do procedimento e possuem número limitado de participantes.

Qualidade de vida

A qualidade de vida de pacientes com distonia cervical foi avaliada por quatro estudos incluídos. Dentre esses quatro estudos, dois utilizaram SF-36 como instrumento e dois utilizaram EQ5D. Os resultados são descritos no **quadro 17**.

Quadro 17 - Resultados da avaliação da qualidade de vida dos estudos que avaliaram pacientes com distonia cervical.

Estudo	Qualidade de vida	Discussão
Instrumento SF-36 (0-100)		
Estudo clínico randomizado		
Volkman, 2014 ⁴³	Capacidade funcional GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 63,5$\pm$26,0 Pós-DBS (3 meses): 70,5$\pm$24,7 Mudança: 6,6$\pm$21,9 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 60,0$\pm$28,9 Pós-DBS (3 meses): 62,8$\pm$25,4 Mudança: 3,6$\pm$19,2 Aspectos físicos GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 42,5$\pm$44,1 Pós-DBS (3 meses): 51,7$\pm$42,0 Mudança: 8,0$\pm$48,6 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 31,9$\pm$39,5 Pós-DBS (3 meses): 34,8$\pm$41,6 Mudança: 1,8$\pm$35,3 Dor GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 41,5$\pm$27,5 Pós-DBS (3 meses): 62,5$\pm$26,4 Mudança: 21,8$\pm$21,9 GRUPO SHAM Linha de base (média $\pm$DP): 31,9$\pm$24,9 Pós-DBS (3 meses): 47,9$\pm$27,3 Mudança: 16,3$\pm$21,1 Estado geral de saúde GRUPO DBS Linha de base (média $\pm$DP): 45,6$\pm$18,1	Sugere melhora na qualidade de vida.

	Pós-DBS (3 meses): 58,6±17,4 Mudança: 13,3±15,1 GRUPO SHAM Linha de base (média ±DP): 43,9±18,4 Pós-DBS (3 meses): 50,3±22,3 Mudança: 6,6±15,1 Vitalidade GRUPO DBS Linha de base (média ±DP): 46,1±17,3 Pós-DBS (3 meses): 55,5±16,6 Mudança: 10,0±17,2 GRUPO SHAM Linha de base (média ±DP): 48,5±23,5 Pós-DBS (3 meses): 54,0±19,2 Mudança: 6,2±14,4 Aspectos sociais GRUPO DBS Linha de base (média ±DP): 53,6±25,3 Pós-DBS (3 meses): 66,3±27,3 Mudança: 12,5±33,2 GRUPO SHAM Linha de base (média ±DP): 60,4±29,6 Pós-DBS (3 meses): 67,7±29,4 Mudança: 8,6±29,1 Aspectos emocionais GRUPO DBS Linha de base (média ±DP): 52,2±45,2 Pós-DBS (3 meses): 48,9±48,5 Mudança: 0,0±52,1 GRUPO SHAM Linha de base (média ±DP): 41,4±47,7 Pós-DBS (3 meses): 60,9±45,5 Mudança: 19,5±35,1 Saúde mental GRUPO DBS Linha de base (média ±DP): 51,9±18,2 Pós-DBS (3 meses): 62,5±17,3 Mudança: 11,3±18,2 GRUPO SHAM Linha de base (média ±DP): 54,1±19,8 Pós-DBS (3 meses): 62,9±17,0 Mudança: 8,9±14,4	
Estudo clínico não randomizado		
Kiss, 2007 ⁴⁴	Linha de base (média±DP): 90,9±11,3 Pós-DBS (12 meses): 112,9±18,0 P=0,003	Sugere melhoria na qualidade de vida de adultos com distonia cervical.
Instrumento EQ-5D		
Estudo observacional - coorte		
Kontas, 2019 ^{47*}	Pontuação média pré-DBS: 0,51	Não houve melhora significativa

	Pós-DBS (3 anos): 0,60 Pós-DBS (5 anos): 0,57	
Estudo observacional – caso -controle		
Georgiev, 2017 ^{46*}	GRUPO DBS 4,7±0,8 GRUPO SEM DBS 5,6±1,3 P=0,004	Indica melhor qualidade de vida nos pacientes submetidos a estimulação

DBS: Deep Brain Stimulation; DP: desvio padrão; EQ5D: EuroQol; SF-36: Short Form-36; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

8.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

8.2.1 Distonia primária generalizada

Segurança – Eventos adversos

No **quadro 18**, são apresentadas as quantidades de eventos adversos em pacientes com distonia primária generalizada.

Quadro 18 – Quantidade de eventos adversos relatados nos estudos que avaliaram a estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária generalizada

Estudo	N	Infecção	Problemas com o equipamento (deslocamento, quebra)
Estudo clínico randomizado			
Kupsch, 2006 ²⁵	40	Fase randomizada DBS: 1 SHAM: 2 Fase de extensão DBS: 0 SHAM: 1	Fase randomizada DBS: 1 SHAM: 0 Fase de extensão DBS: 0 SHAM: 1
Estudo clínico controlado			
Vidailhet, 2005 ²⁶	22	1	2
Estudo clínico não randomizado			
Coubes, 2004 ²⁸	31	1	NI
Estudos observacionais - coorte			
Krause, 2020 ²²	36	5	2
Ramezani Ghamsar, 2021 ³⁰	11	0	0
Haridas, 2011 ³¹	22	3	1
Isaias, 2009 ³²	30	5	2
Panov, 2013 ³³	47	4	4
Krause, 2004 ³⁴	17	1	NI

Estudos observacionais – série de casos			
FitzGerald, 2014 ³⁷	60	8	3

DBS: Deep Brain Stimulation; NI: não informado

8.2.2 Distonia cervical

Segurança – Eventos adversos

No **quadro 19** são apresentados o número de eventos adversos em pacientes com distonia cervical.

Quadro 19 – Quantidade de eventos adversos relatados pelos estudos que avaliaram a utilização da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia cervical

Estudo	N	Infecção	Problemas com equipamento
Estudo clínico randomizado			
Volkman, 2014 ⁴³	62	DBS – 1 SHAM- 2	DBS- 2 SHAM-3
Estudo clínico não randomizado			
Cacciola, 2010 ⁴⁵	10	2	1
Estudos observacionais - coorte			
Kontas, 2019 ^{47*}	33	2	NI
Tomskiy, 2010 ^{50*}	12	2	NI
Walsh, 2013 ⁴²	10	2	NI
Witt, 2013 ⁵³	28	1	NI

DBS: Deep Brain Stimulation; NI: não informado; *Estudos apresentados apenas como resumo de congresso

9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{60,61}. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos e considerando os delineamentos.

9.1 Distonia primária generalizada

O **quadro 20** apresenta a avaliação da qualidade da evidência do ECR comparando DBS a estimulação simulada e dos estudos não randomizados para pacientes com distonia primária generalizada para os desfechos elencados neste PTC.

Quadro 20 - Avaliação da qualidade da evidência para os estudos que avaliaram o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia primária generalizada.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ²⁵ incluiu 40 pacientes com distonia primária generalizada ou segmentar, foi relatado que dentre o total de participantes 24 possuíam diagnóstico de distonia primária generalizada, no entanto, os resultados não foram apresentados de forma separada. Os resultados apresentados indicam que o grupo tratado com a DBS teve reduções maiores na pontuação da escala, indicando eficácia. Além disso, foi estabelecido como critério de resposta positiva uma melhora de mais de 25% na pontuação motora da escala, no grupo tratado com DBS 15 pacientes preencheram o critério, enquanto no grupo <i>sham</i> apenas 3 pacientes.	CRÍTICO
4 estudos não randomizados e 12 estudos observacionais (10 coortes e 2 séries de casos) (n=326)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos incluídos sugerem benefício com a utilização de DBS no tratamento da distonia primária generalizada, no entanto, todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico.	

Qualidade de vida

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Kupsch ²⁵ relatou melhora significativa na avaliação do componente físico e mental da qualidade de vida medida pelo SF-36. No grupo tratado com DBS houve uma melhora de 29,8% na avaliação do componente físico em três meses e uma mudança de 5,2 +/- 15,0 no componente mental, enquanto no grupo sham a melhora no componente físico foi de 11,4% e a mudança foi de 0,2 +/- 8,7 no componente mental.	IMPORTANT E

2 estudos clínicos não randomizados e 1 estudo de coorte (n=46)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	O estudo Vidailhet²⁶ aponta que a qualidade de vida melhorou após a DBS, sendo que os subescores de saúde geral e funcionamento físico melhoraram significativamente. O estudo Krause²⁸ relata que a pontuação SF-36 melhorou 23% no acompanhamento de longo prazo (93-197 meses), que todas as subpontuações do componente físico alcançaram melhora significativa, mas que alguns itens do componente mental não apresentaram melhora significativa. O estudo Jahanshahi²⁷ utilizou EQ5D para avaliar a qualidade de vida, a porcentagem de pacientes com problemas foi reduzida nos pós operatório em comparação com a linha de base em todos os domínios, exceto ansiedade/depressão.	IMPORTANT E
--	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	---	----------------

Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)

1 ECR (n=40)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Durante a fase randomizada do estudo Kupsch²⁵ infecção foi relatada 1 caso no grupo DBS vs 2 no grupo sham, também foi relatado 1 problema com o equipamento no grupo DBS vs nenhum no grupo sham. Durante a fase de extensão, não foi relatada infecção e problemas com equipamento no grupo de pacientes que receberam DBS, enquanto foram descritos um caso de infecção e um caso de problema com equipamento no grupo sham.	IMPORTANT E
-----------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------	---	----------------

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
2 estudos clínicos não randomizados, 6 estudos de coorte e 1 série de casos (n=276)	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Agrupando todos os estudos observacionais, que relataram esse desfecho, o total é de 276 participantes, foram relatados 28 casos de infecção e 14 problemas relacionados ao equipamento.	

a. O estudo incluiu e apresentou dados para pacientes com distonia primária generalizada e pacientes com distonia segmentar; b. apenas um estudo com tamanho amostral pequeno; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade.

9.2 Distonia cervical

O **quadro 21** apresenta avaliação da qualidade da evidência para os três desfechos de interesse, considerando o delineamento dos estudos incluídos para os pacientes com distonia cervical.

Quadro 21 - Avaliação da qualidade da evidência para estudos que avaliaram o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonia cervical.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância

Avaliação da gravidade da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
1 ECR (n=62)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	O ECR Volkmann ⁴³ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,1+/- 5,1 na subpontuação de gravidade no grupo que recebeu a estimulação. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,3+/-2,4. Sugerindo que a DBS reduz o comprometimento motor em pacientes com distonia cervical refratária a medicamentos quando comparado a estimulação simulada.	CRÍTICO

Avaliação da incapacidade e dor da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O ECR Volkmann ⁴³ indicou mudanças após 3 meses da DBS em relação a linha de base de -5,6+/-5,6 e -4,4+/-4,7 nas subpontuações de incapacidade e dor do grupo que recebeu a estimulação, respectivamente. Enquanto no grupo sham, a mudança foi de -1,8+/-3,8 e -3,7+/- 4,7. Sugerindo que a DBS reduz a incapacidade em pacientes com distonia cervical refratária a medicamentos quando comparado a estimulação simulada.	CRÍTICO
-----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	---------

Avaliação da distonia cervical pela escala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

2 Estudos clínicos não randomizados , 9 estudos de coorte e 1 caso-controle (n=238)	muito grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Os estudos indicam eficácia da DBS no tratamento da distonia cervical refratária a medicamentos, no entanto esses estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico. E grande parte é resumo de congresso, assim, não há informações suficientes.	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	---	---------

Qualidade de vida

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados
1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	O estudo Volkmann ⁴³ indica que as mudanças nas pontuações foram maiores no grupo que foi tratado com DBS quando comparado a estimulação simulada. Dois estudos utilizaram EQ-5D para avaliar a qualidade de vida, ambos apresentados somente como resumo de congresso, Konteas ⁴⁷ conclui que não houve melhora significativa, enquanto Georgiev ⁴⁶ relata melhora da qualidade de vida de pacientes submetidos a DBS. O estudo Kiss ⁴⁴ avaliou a qualidade de vida por meio do SF-36, indicou melhora uma vez que houve aumento da pontuação após a realização da DBS.
1 Estudo clínico não randomizado, 1 estudo de coorte e 1 caso-controle (n=89)	muito grave ^c	grave ^e	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	

Eventos adversos (infecção e problemas com equipamento)

1 ECR (n=62)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	No grupo tratado com DBS foi relatado 1 caso de infecção e 2 problemas relacionados ao equipamento, enquanto no grupo sham foram relatados 2 casos de infecção e 3 de problemas com equipamento. Agrupando os estudos observacionais, o total de participantes é 93, foram relatadas 9 infecções e somente 1 estudo (Cacciola) relatou um caso de problemas com o equipamento, os demais estudos não informaram.
1 Estudo clínico não randomizado e 4 estudos de coorte (n=93)	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	

a. Um único estudo, com pequeno tamanho amostral; b. o cegamento não é garantido e não está claro no protocolo como os desfechos seriam analisados; c. Todos os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela presença de fatores de confundimento e ausência de métodos para controle; muitos estudos foram retrospectivos, baseados em formulários; ausência de informações sobre cegamento de partes envolvidas na avaliação; d. Apesar da quantidade de estudos há uma heterogeneidade na forma como os resultados foram apresentados, no tempo de seguimento e não foram geradas estimativas de efeito para conseguir avaliar a sua variabilidade; e. Estudos que indicam benefício e estudos que não indicam melhora significativa; f. Apenas 3 estudos, tamanho amostral pequeno, estudo indicando benefício e estudo não indicando melhora significativa.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ter sido realizada uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes, as evidências disponíveis para a comparação entre DBS e estimulação simulada para os tipos de distonia avaliadas foram baseadas em dois ECRs que demonstraram resultados favoráveis a intervenção. Como esperado para esse tipo de procedimento, visto que seu uso tende a ser restrito a pacientes que tiveram falha nas tentativas anteriores de tratamento e exige equipamento e equipe capacitada para sua condução, são escassos os ECRs. Os resultados do ECR avaliando distonia primária generalizada são favoráveis à DBS, mas deve-se levar em consideração que esse ECR incluiu pacientes com distonia primária generalizada e distonia segmentar, e que o estudo apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés, resultando em certeza de evidência baixa no GRADE. Para distonia cervical, o ECR avaliado apresentou algumas preocupações na avaliação do risco de viés para o desfecho de gravidade com o uso da escala, com certeza da evidência sendo considerada moderada no GRADE para esse desfecho e baixa para os demais.

Foram identificados 16 estudos observacionais que avaliaram DBS para distonia primária generalizada e 12 estudos para distonia cervical, ainda que apresentem limitações metodológicas, também apoiam os resultados dos ECRs avaliados. Os estudos identificados também demonstram uma tendência de melhoria na qualidade de vida de pacientes com distonias tratados com DBS. Além disso, a ampliação de uso do procedimento normatizará uma situação que ocorre rotineiramente nos serviços, uma vez que o procedimento já está disponível para pacientes com distúrbios motores inespecíficos e também para o tratamento de Parkinson.

11. REFERÊNCIAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2022 Mar 28];28(7):863–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649720/>
2. Tisch S, Limousin P. Neurophysiological insights in dystonia and its response to deep brain stimulation treatment. *Exp Brain Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Mar 28];238(7–8):1645–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-020-05833-8>
3. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis & Treatment of Dystonia. *Neurol Clin* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 28];33(1):77. Available from: [/pmc/articles/PMC4248237/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24248237/)
4. Girach A, Vinagre Aragon A, Zis P. Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. *J Neurol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];266(12):2897. Available from: [/pmc/articles/PMC6851210/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210110/)
5. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41 [Internet]. 2018 Sep 20 [cited 2022 Mar 28];4(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0023-6>
6. Projeto de Lei nº 324, de 2019 (PL 324 / 19) [Internet]. [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.al.sp.gov.br/propositura/?id=1000260401>
7. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];27(14):1789–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114997/>
8. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2022 Mar 28];24(12):1725–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19554620/>
9. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 28];18(1):5–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482602/>
10. Groiss SJ, Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 28];2(6):20. Available from: [/pmc/articles/PMC3002606/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002606/)
11. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Neurobiology of Deep Brain Stimulation: Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* [Internet]. 2016 Jan 8 [cited 2022 Mar 28];115(1):19. Available from: [/pmc/articles/PMC4760496/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760496/)
12. Magown P, Andrade RA, Soroceanu A, Kiss ZHT. Deep brain stimulation parameters for dystonia: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 28];54:9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705556/>
13. Lee JYK, Deogaonkar M, Rezai A. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Mar 28];13(5):261–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081796/>
14. Kocabicak E, Temel Y, Höllig A, Falkenburger B, Tan SK. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2022 Mar 28];11:1051. Available from: [/pmc/articles/PMC4399519/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395119/)
15. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J, Rodrigues FB, et al. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(10).

16. Abboud H, Mehanna R, Machado A, Ahmed A, Gostkowski M, Cooper S, et al. Comprehensive, Multidisciplinary Deep Brain Stimulation Screening for Parkinson Patients: No Room for “Short Cuts.” *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];1(4):336. Available from: [/pmc/articles/PMC6183455/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183455/)
17. Hu W, Stead M. Deep brain stimulation for dystonia. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2014 Jan 21 [cited 2022 Mar 28];3(1):2. Available from: [/pmc/articles/PMC3902434/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/243902434/)
18. Consultar se procedimento faz parte da cobertura mínima obrigatória - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/o-que-o-seu-plano-de-saude-deve-cobrir/o-que-e-o-rol-de-procedimentos-e-evento-em-saude/consultar-se-procedimento-faz-parte-da-cobertura-minima-obrigatoria>
19. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2022 Feb 8];5(1):1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
21. Krause P, Völzmann S, Kupsch A, Schneider G-H, & Kühn A. Long-term effects of pallidal DBS in patients with primary dystonia. *Mov Disord*. 2016;S556–S556.
22. Krause P, Völzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. *J Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];267(6):1622–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055996/>
23. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 28];6(3):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303528/>
24. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];11(12):1029–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123071/>
25. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2022 Mar 28];355(19):1978–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093249/>
26. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2022 Mar 28];352(5):459–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689584/>
27. Jahanshahi M, Torkamani M, Beigi M, Wilkinson L, Page D, Madeley L, et al. Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. *J Neurol*. 2014;261(1):164–73.
28. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* [Internet]. 2004 [cited 2022 Mar 28];101(2):189–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309907/>
29. Sobstyl M, Kmiec T, Ząbek M, Szczafuba K, Mossakowski Z. Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:82–7.
30. Ramezani Ghamsari M, Ghourchian S, Emamikhah M, Safdarian M, Shahidi G, Parvaresh M, et al. Long term follow-up results of deep brain stimulation of the Globus pallidus interna in pediatric patients with DYT1-positive dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Mar 28];201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395620/>

31. Haridas A, Tagliati M, Osborn I, Isaías I, Gologorsky Y, Bressman SB, et al. Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. *Neurosurgery* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Mar 28];68(3):738–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164379/>
32. Isaías IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Mar 28];66(4):465–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364931/>
33. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliati M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 28];73(1):86–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615098/>
34. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Mar 28];55(6):1361–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574217/>
35. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Mar 28];55(6):567–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452222/>
36. Markun LC, Starr PA, Air EL, Marks WJ, Volz MM, Ostrem JL. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neurosurgery* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 28];71(2):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811083/>
37. FitzGerald JJ, Rosendal F, De Pennington N, Joint C, Forrow B, Fletcher C, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];85(12):1371–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691580/>
38. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 28];78(12):1314. Available from: <https://pmc/articles/PMC2095629/>
39. Listik C, Cury RG, Casagrande SCB, Listik E, Arnaut D, Santiago N, et al. Improvement of Non-motor Symptoms and Quality of Life After Deep Brain Stimulation for Refractory Dystonia: A 1-Year Follow-Up. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Oct 4 [cited 2022 May 20];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671310/>
40. Esther Cubo, Miravite J, Calvo S, Cooper K, Raymond D, Ooi HY, et al. The minimal clinically important change in the motor section of the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale for generalized dystonia: Results from deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 20];93:85–8. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S135380202100420X/fulltext>
41. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YYW, Piboolnurak P, Miyasaki JM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Mar 28];68(6):457–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283323/>
42. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 28];136(Pt 3):761–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423670/>
43. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 28];13(9):875–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127231/>
44. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep

- brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Mar 28];130(Pt 11):2879–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905796/>
45. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Mar 28];67(4):957–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881561/>
46. Georgiev D, Mahlknecht P, Brugger F, Vinke S, Zacharia A, Zrinzo L, et al. Non-motor symptoms in patients with cervical dystonia treated with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Eur J Neurol*. 2017;24:488.
47. Franceschini P, Konteas A, Hussain M, Bhargava D, Tambirajoo K, Kitchen J, et al. Outcomes Following Deep Brain Stimulation for Cervical Dystonia: a Single Centre Experience. XXXII Congr Bras Neurocir. 2018 Sep;37.
48. Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov, V. Gamaleya, A., Tomskiy, A., Dekopov, A., Poddubskaya, A., Buklina, S., Fedorova, N., & Shabalov V. Treatment of patients with intractable dystonia: Long-term observation of motor, functional, cognitive, and affective outcomes of pallidal deep brain. *Eur J Neurol*. 2017;487.
49. Barone DG, Tufo T, Tarnaris A, Farah JO. Deep brain stimulation for cervical dystonia: Functional and quality of life outcomes (10243). *Neuromodulation*. 2016;19(3):e60–e60.
50. Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Dekopov, A., Isagulyan, E., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov V. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the treatment of cervical dystonia: A single centre experience. *J Neural Transm*. 2010;117(10):1245–1246.
51. Bezchlibnyk YB, Gomes KC, Hunka K, Lawrence P, Ranawaya R, Kraft S, et al. Long-term outcomes of pallidal DBS for cervical dystonia. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2014;41:S16–S16. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71607291&from=export>
52. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(1):30–6.
53. Witt JL, Moro E, Ash RS, Hamani C, Starr PA, Lozano AM, et al. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Mar 28];28(10):1451–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787946/>
54. Huh R, Song IU, Chung M. Neuropsychological consequences of pallidal deep brain stimulation altering brain networks. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Mar 28];54:50–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801987/>
55. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 28];366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
56. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2022 Mar 28];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
57. Kuiper MJ, Vrijenhoek L, Brandsma R, Lunsing RJ, Burger H, Eggink H, et al. The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Mar 28];3(6):580–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.12339>
58. Crowner BE. Cervical dystonia: disease profile and clinical management. *Phys Ther* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Mar 28];87(11):1511–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878433/>
59. Sekeff-Sallem FA, Caramelli P, Barbosa ER. Cross-cultural adaptation of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) to Brazilian Portuguese. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 28];69(1):10–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444444/>

- 28];69(2B):316–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21625757/>
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de Graduação Da Qualidade Da Evidência e Força de Recomendação Para Tomada de Decisão Em Saúde. 2014;
61. Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt AO. GRADE Handbook. 2013; Available from: www.gradeworkinggroup.org

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS) para o tratamento de distonia generalizada e distonia cervical

Maio de 2022

VERSÃO PRELIMINAR

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi realizada análise de custo-utilidade da DBS, em comparação com a melhor prática clínica, no tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*².

Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre Terapêuticas de Distonias e Espasmo Hemifacial está sendo atualizado. A principal abordagem terapêutica descrita no documento é a utilização da toxina botulínica do tipo A (TBA), sendo considerada a primeira escolha para a maioria das distonias focais³. Para distonias generalizadas, é comum o uso de outros medicamentos, como levodopa, anticolinérgicos ou baclofeno⁴, mesmo que estes medicamentos não sejam aprovados para essa indicação.

Para pacientes refratários ao tratamento com TBA e outras medicações, a DBS do globo pálido interno (GPI) é considerada uma boa opção para o tratamento da distonia primária generalizada ou cervical^{3,5}. Por esse motivo, justifica-se a realização de uma avaliação econômica que aborde a DBS no tratamento das duas distonias, em comparação à melhor prática clínica já coberta pelo SUS. Para isso, foram construídos dois modelos de custo-utilidade com as características descritas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Características do modelo de análise de custo-utilidade da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical

Objetivos	Avaliar se estimulação cerebral profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical, em comparação à melhor prática clínica, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Estimulação Cerebral Profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) + Melhor Prática Clínica (MPC)
População-alvo	Pacientes com distonia primária generalizada e pacientes com distonia cervical
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica (MPC)
Horizonte temporal	50 anos
Taxa de desconto	5%

Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years, QALYs</i>)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-utilidade
Modelo escolhido	Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

Pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) – pagador.

4.3 Estrutura do modelo econômico

Realizou-se análise de custo-utilidade do tratamento da distonia generalizada e da distonia cervical com DBS em comparação à melhor prática clínica. Foram construídos dois modelos de Markov com simulação de coorte. Os estados de saúde considerados foram: melhora clínica, sem melhora clínica e morte (**Figura 1**).

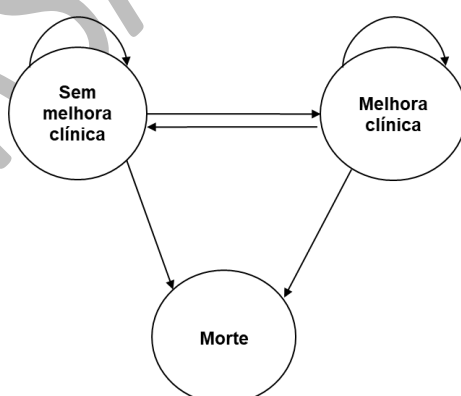


Figura 1 – Modelo de Markov

4.4 Ciclo e horizonte temporal

Para os dois modelos, utilizou-se ciclo de um ano, suficiente para demonstrar a melhora clínica do paciente e, por se tratar de uma condição crônica, um horizonte temporal de 50 anos, suficientes para demonstrar a expectativa de vida dos pacientes com distonia após a realização da DBS.

4.5 Intervenção e comparador

A intervenção avaliada é a DBS. Não foi feita distinção entre a localização do eletrodo implantado (globo pálido interno (GPi), núcleo subtalâmico (NST) ou tálamo).

Volkman (2012) avaliou tanto pacientes com distonia generalizada quanto com cervical e demonstrou que a utilização de medicamentos por pacientes com distonia reduziu após o tratamento com DBS, mas não foi interrompida⁶. Por esse motivo, a utilização de medicamentos foi considerada como Melhor Prática Clínica (MPC) e utilizada tanto na intervenção quanto no comparador. As proporções de pacientes que faziam uso de medicamentos antes e após a DBS estão descritas na **tabela 1**.

Tabela 1 - Proporção de pacientes com distonia que faziam uso de medicamentos antes e após a realização da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

	Antes da cirurgia	1 ano ¹	3 anos	5 anos
Anticolinérgico	23%	8%	3%	0%
Benzodiazepínicos	35%	28%	23%	19%
Antiespástico	10%	5%	0	3%
Neurolépticos	10%	0%	0	0%
Tetrabenazina	13%	5%	3%	3%
Levodopa/dopa decarboxylase inibitor	5%	3%	0%	0%
Analgésicos	10%	3%	3%	6%
Antidepressivos	18%	3%	10%	9%
Baclofeno	5%	0%	0	0%
Toxina botulínica nos últimos 4 meses	35%	13%	10%	23%

Fonte: Volkman (2012)⁶

Notas: 1- a avaliação da utilização de medicamentos foi feita, no estudo, após 6 meses da cirurgia. Para o modelo econômico, essa avaliação foi utilizada para o primeiro ano.

Como dentre os medicamentos utilizados pelos pacientes apenas a TBA é específica e está coberta pelo SUS para o tratamento da distonia, somente o seu custo foi adicionado à avaliação econômica. Os demais medicamentos não foram considerados na análise econômica. Para aqueles pacientes sem melhora clínica, foi considerada a proporção de pacientes que faziam uso da TBA antes da DBS e, para aqueles que apresentaram melhora clínica, foram consideradas as proporções entre o primeiro e o quinto ano, descritas na Tabela 1⁶. A dose utilizada da TBA no caso base foi de 156U, três vezes ao ano^{6,7}.

4.6 Desfechos

- Probabilidade de melhora clínica

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a probabilidade de melhora clínica dos pacientes com e sem tratamento com DBS. Para a distonia generalizada, a melhora clínica foi definida como redução igual ou maior que 25% no escore motor da Escala de Avaliação de Distúrbio de Burke Fahn Marsden (*Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* - BFMDRS-M), a mesma utilizada pelos estudos clínicos^{6,8}. Para a distonia cervical, a melhora clínica foi definida como redução igual ou maior que 8 pontos na escala de *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS), avaliada como a diferença mínima clinicamente importante⁹.

Foi realizada uma análise conjunta da proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após a cirurgia descrita nos estudos clínicos que avaliaram a DBS no tratamento das duas distonias (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica após 1, 3 e 5 anos da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS)

Distonia generalizada - Autor (data)	N de pacientes com melhora clínica/ N total de pacientes		
	1 ano	3 anos	5 anos
Kupsch (2006);Volkman (2012) ^{6,8}	20/24	19/22	17/22
Vidailhet (2005); Vidailhet (2007) ^{10,11}	18/22	20/22	-
Jahanshahi (2014) ¹²	14/14	-	-
Sobstyl (2014) ¹³	12/12	11/12	8/12
Total (%)	64/72 (89%)	50/56 (89%)	25/34 (74%)
Distonia Cervical - Autor (data)	N de pacientes com melhora clínica/ N total de pacientes		
	1 ano	3 anos	5 anos
Volkman (2014) ¹⁴	9/29	-	-
Kiss (2001) ¹⁵	3/9	-	-
Cacciola (2010) ¹⁶	10/10	-	-

Total (%)	22/48 (46%)	-	-
------------------	-------------	---	---

Notas: A probabilidade de transição para cada estado de saúde foi calculada a partir da proporção de pacientes que apresentaram melhora clínica nos estudos clínicos publicados¹⁷.

Considerou-se, a partir dos dados apresentados na tabela 2, uma melhora clínica constante até o quarto ano após a realização da cirurgia em pacientes com distonia generalizada. No quinto ano, houve uma redução da proporção de pacientes que apresentavam melhora clínica. Após esse período, foi suposto que a proporção de pacientes com melhora clínica continuou constante. Apesar de não haver um seguimento maior que 5 anos nos estudos clínicos, há evidências que a melhora clínica é sustentável ao longo dos anos¹⁸⁻²⁰. Além disso, essa mesma suposição foi utilizada em um estudo de custo e benefício da DBS para distonia²¹. Para a distonia cervical, considerou-se melhora clínica constante a partir dos dados do primeiro ano, suposição, também, baseado em dados de estudos observacionais²⁰.

Para o controle, foram utilizadas as proporções de 15% e de 4% de pacientes que apresentaram melhora clínica para a distonia generalizada e cervical, respectivamente^{6,14}. Esses dados estão baseados nos resultados da estimulação simulada descrita nos dois estudos clínicos randomizados que avaliaram a DBS^{6,14}.

- Qualidade de vida

Para a qualidade de vida de pacientes com distonia generalizada, foram utilizados os dados publicados por Yianni (2005)²¹ e, para aqueles com distonia cervical, os dados publicados por Georgiev, 2017²². Em ambos os estudos, foi aplicado o instrumento Euroqol (EQ-5D) no pré-operatório e após a cirurgia em pacientes com distonia que foram submetidos à DBS. As pontuações médias do EQ-5D no pré-operatório de $0,29 \pm 23,3$ e $0,47 \pm 0,8$ foram associadas aos pacientes que não apresentaram melhora clínica na distonia generalizada e cervical, respectivamente. As pontuações médias após a intervenção cirúrgica de $0,76 \pm 16,7$ e $0,56 \pm 1,3$ foram associadas à melhora clínica na distonia generalizada e cervical, respectivamente.

- Mortalidade

Não há evidência de um nível mais elevado de morte prematura entre pacientes com distonia em comparação à população geral²³. Por esse motivo, para as duas coortes do modelo (DBS + MPC *versus* MPC) foi utilizada a probabilidade de morrer publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a partir da idade média da realização da cirurgia de 34 anos na distonia generalizada^{8,10,12,13} e de 56 anos na distonia cervical¹⁴⁻¹⁶.

4.7 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de reoperação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde¹.

Os seguintes procedimentos foram utilizados para compor o custo da DBS:

- 07.02.01.015-4 – SIGTAP: Gerador para estimulação cerebral;
- 07.02.01.010-3 – SIGTAP: Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral;
- 04.03.08.001-0- SIGTAP: Implante de eletrodo para estimulação cerebral;
- 04.03.08.002-9 – SIGTAP: Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral.

Os recursos utilizados na pré-cirurgia relacionados com consultas com especialistas e exames de diagnóstico para a realização da cirurgia estão descritos na tabela 3.

Foi considerada uma taxa de reoperação no primeiro ano de 13% correspondente à proporção de pacientes que tiveram infecções, migração de eletrodos ou problemas de cabeamento e troca de componentes defeituosos do sistema^{6,8}. Entre o segundo e o quinto ano, foi considerada uma taxa de reoperação de 45% correspondente à proporção de pacientes que apresentaram infecção subcutânea, deslocamento da sonda, quebra da sonda, mal funcionamento, distonia persistente com reposicionamento do eletrodo e fratura do cabo de extensão^{6,8}. O código utilizado para compor o custo da reoperação foi: 04.03.08.010-0 -SIGTAP – troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral e o 03.08.04.001-5 – SIGTAP - tratamento de complicações cirúrgicas.

Como mencionado anteriormente, apenas a utilização da toxina botulínica foi utilizada para compor o custo da MPC. A dose utilizada da TBA foi de 156U, três vezes ao ano^{6,7}. Para o cálculo do custo da terapia, utilizou-se a média de preço PMVG 0% de todas as apresentações de TBA disponíveis no país, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)²⁴.

Na **Tabela 3**, estão descritos os recursos e os custos de tratamentos utilizados para a construção do modelo.

Tabela 3– Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) + Melhor Prática Clínica (MPC) *versus* Melhor Prática Clínica (MPC)

Tecnologias	Quantidade anual	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Pré-cirurgia				
Consulta -Neurocirurgião	1	R\$10,00	R\$10,00	Yianni (2005) ²¹ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Consulta - Neurologista	3	R\$10,00	R\$30,00	Yianni (2005) ²¹ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Ressonância Magnética	1	R\$268,75	R\$268,75	Yianni (2005) ²¹ / 02.07.01.006-4 - SIGTAP
Tomografia computadorizada estereotáxica	1	R\$97,44	R\$97,44	Yianni (2005) ²¹ / 02.06.01.007-9 - SIGTAP
Eletrocardiograma	1	R\$5,15	R\$5,15	Yianni (2005) ²¹ / 02.11.02.003-6 - SIGTAP
Raio X do tórax	1	R\$14,32	R\$14,32	Yianni (2005) ²¹ / 02.04.03.013-7 - SIGTAP
Total			R\$425,66	
Estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS)				
Gerador para estimulação cerebral	1	R\$ 11.500,00	R\$ 11.500,00	07.02.01.015-4 - SIGTAP
Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral	1	R\$ 4.600,00	R\$ 4.600,00	07.02.01.010-3 - SIGTAP
Implante de eletrodo para estimulação cerebral	1	R\$ 1.988,31	R\$ 1.988,31	04.03.08.001-0- SIGTAP
Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,80	R\$ 434,80	04.03.08.002-9 - SIGTAP
Total			R\$ 18.523,11	
Melhor prática clínica (MPC)				
Toxina Botulínica A	468U ¹	R\$ 9,50 ²	R\$4.446,00	PMVG0% (CMED) ²⁴ ; Dressler, 2021 ⁷
Reoperação				
Troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,8	R\$ 434,8	04.03.08.010-0 -SIGTAP
Tratamento de complicações cirúrgicas.	1	R\$ 199,33	R\$ 199,33	03.08.04.001-5 – SIGTAP -
Total			R\$634,13	

Notas: Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS); MPC: Melhor prática clínica; 1- Dose da toxina botulínica: 156 U três vezes ao ano. 2- Média de preços por unidade da toxina botulínica de todas as apresentações disponíveis no país

4.8 Desconto

Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada no modelo, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde¹.

4.9 Parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados nos modelos estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4 – Resumo dos parâmetros utilizados no modelo da distonia generalizada

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-utilidade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Markov	-
Horizonte temporal	<i>lifetime</i>	-
Distonia generalizada		
Idade média da cirurgia (anos)	34,4	8,10,12,13
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 1)	0,59	6,8,10–13,17
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 3)	0,59	6,8,10–13,17
Probabilidade de melhora clínica – DBS (Ano 5)	0,52	6,8,10–13,17
Probabilidade de melhora clínica – MPC	0,14	8,17
Utilidade sem melhora clínica	0,29	21
Utilidade com melhora clínica	0,76	21
Distonia cervical		
Idade média da cirurgia (anos)	56	14,16 8,10,12,13
Probabilidade de melhora clínica – DBS	0,37	14–16
Probabilidade de melhora clínica – MPC	0,04	14
Utilidade sem melhora clínica	0,47	22
Utilidade com melhora clínica	0,56	22
Outros Parâmetros		
Taxa de reoperação – Ano 1	13%	6,8
Taxa de reoperação – Anos 2 ao 5	9%	6,8
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA_ sem melhora clínica	35%	6,8
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA_ com melhora (Ano 1)	13%	6,8
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA_ com melhora (Ano 3)	10%	6,8
Proporção de pacientes que fazem uso da TBA_ com melhora (Ano 5)	23%	6,8
Custos (ano)		
DBS	R\$18.948,77	6,8,10–13,25
Reoperação	R\$634,13	6,25
MPC sem melhora clínica	R\$1556,1	6,7,24
MPC com melhora clínica – Ano 1	R\$577,98	6,7,24
MPC com melhora clínica – Ano 3	R\$444,6	6,7,24
MPC com melhora clínica – Ano 5	R\$1022,58	6,7,24

Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS); MPC: Melhor prática clínica

4.10 Análise de sensibilidade – parâmetros

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes e análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Os demais parâmetros utilizados nas análises estão descritos nas **Tabelas 5 e 6**.

Tabela 5 – Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Dystonia generalizada.

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com DBS_Ano 0	0,49	0,63	Menor e maior proporção de pacientes que apresentaram melhora nos estudos clínicos ^{6,8,10-13,17}
Probabilidade de melhora clínica com DBS_Ano 1	0,49	0,63	Menor e maior proporção de pacientes que apresentaram melhora nos estudos clínicos ^{6,8,10-13,17}
Probabilidade de melhora clínica com DBS_Ano 3	0,49	0,63	Menor e maior proporção de pacientes que apresentaram melhora nos estudos clínicos ^{6,8,10-13,17}
Probabilidade de melhora clínica com DBS_Ano 5	0,49	0,54	Menor e maior proporção de pacientes que apresentaram melhora nos estudos clínicos ^{6,8,10-13,17}
Idade na cirurgia	14	54	Menor e maior idade de realização da cirurgia nos estudos clínicos ^{6,8,10-13}
Probabilidade de melhora clínica com MPC	0,00	0,26	Mínimo: pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na dystonia e função motora ²⁶
Taxa de reoperação - Ano 1	1%	18%	Mínimo: ²⁷ ; Máximo: suposição +5%
Taxa de reoperação - Até ano 5	1%	16%	Mínimo: ²⁷ ; Máximo: suposição +5%
Uso da TBA_sem melhora clínica	10%	50%	Inferior: menor valor do estudo ⁶ e Superior: pacientes com dystonia generalizada que fazem uso de toxina botulínica ²⁸ .
Uso da TBA_com melhora - Ano 1	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Uso da TBA_com melhora - Ano 3	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Uso da TBA_com melhora - Ano 5	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Utilidade sem melhora clínica	0,06	0,52	Desvio padrão ²¹
Utilidade com melhora clínica	0,59	0,93	Desvio padrão ²¹
Custo - gerador	R\$9.775,00	R\$13.225,00	Suposição: -/+ 15%
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$3.910,00	R\$5.290,00	Suposição: -/+ 15%
Custo - implante de eletrodo	R\$1.690,06	R\$2.286,56	Suposição: -/+ 15%

Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 369,58	R\$500,02	Suposição: +/- 15%
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 369,58	R\$500,02	Suposição: +/- 15%
Custo-Toxina botulínica A	R\$2,58	R\$11,85	Mínimo: menor preço; Máximo: média das apresentações PMVG18%
Dose - Toxina botulínica A (U)	120 U	1620 U	Menor e maior dose utilizada de toxina ⁷
Taxa de desconto de custos	0%	10%	Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹
Taxa de desconto de efetividade	0%	10%	Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹

Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*); MPC: Melhor prática clínica

Tabela 6– Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade – Dystonia cervical.

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Fonte
Probabilidade de melhora clínica com DBS_Ano 0	0,25	0,50	Mínimo: considerando redução de 10 pontos na escala TWSTRS como clinicamente significativa ⁹ e Máximo: suposição
Idade na cirurgia	18	75	Menor e maior idade de realização da cirurgia nos estudos clínicos ¹⁴⁻¹⁶
Probabilidade de melhora clínica com MPC	0,00	0,14	Mínimo: considerando redução de 10 pontos na escala TWSTRS como clinicamente significativa ⁹ e Máximo: suposição
Taxa de reoperação - Ano 1	1%	18%	Mínimo: ²⁷ ; Máximo: suposição +5%
Taxa de reoperação - Até ano 5	1%	16%	Mínimo: ²⁷ ; Máximo: suposição +5%
Uso da TBA_sem melhora clínica	10%	50%	Inferior: menor valor do estudo ⁶ e Superior: pacientes com dystonia generalizada que fazem uso de toxina botulínica ²⁸ .
Uso da TBA_com melhora - Ano 1	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Uso da TBA_com melhora - Ano 3	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Uso da TBA_com melhora - Ano 5	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁶
Utilidade sem melhora clínica	0,39	0,55	Desvio padrão ²²
Utilidade com melhora clínica	0,43	0,69	Desvio padrão ²²
Custo - gerador	R\$9.775,00	R\$13.225,00	Suposição: +/- 15%
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$3.910,00	R\$5.290,00	Suposição: +/- 15%
Custo - implante de eletrodo	R\$1.690,06	R\$2.286,56	Suposição: +/- 15%
Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 369,58	R\$500,02	Suposição: +/- 15%
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 369,58	R\$500,02	Suposição: +/- 15%
Custo-Toxina botulínica A	R\$2,58	R\$11,85	Mínimo: menor preço; Máximo: média das apresentações PMVG18%
Dose - Toxina botulínica A (U)	120 U	1620 U	Menor e maior dose utilizada de toxina ⁷

Taxa de desconto de custos	0%	10%	Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹
Taxa de desconto de efetividade	0%	10%	Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹

Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS); MPC: Melhor prática clínica, TWSTRS: *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*

5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal *lifetime* e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias, a razão de custo-utilidade incremental (RCEI) da DBS em comparação à melhor prática clínica foi de R\$ 4.378,58 por QALY na distonia generalizada e de R\$46.119,11 por QALY na distonia cervical.

Para a distonia generalizada, na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram as taxas de desconto, seguida da utilidade do estado sem melhora clínica e da dose da toxina botulínica (**tabela 7; figura 2**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$6.751,34 (**figura 3**).

Tabela 7 – Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Generalizada

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 4.366,65	R\$ 4.390,50
Taxa de reoperação - Ano 1	R\$ 4.355,94	R\$ 4.388,01
Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 4.359,17	R\$ 4.397,99
Melhora clínica com DBS_ Ano 1	R\$ 4.397,53	R\$ 4.341,59
Melhora clínica com DBS_ Ano 3	R\$ 4.423,03	R\$ 4.336,14
Taxa de reoperação - Até ano 5	R\$ 4.295,29	R\$ 4.419,21
Custo - implante de eletrodo	R\$ 4.289,83	R\$ 4.467,32
Melhora clínica com DBS_ Ano 5	R\$ 4.498,25	R\$ 4.301,59
Uso da TBA_ com melhora (Ano 3)	R\$ 4.378,58	R\$ 4.628,45
Uso da TBA_ com melhora (Ano 1)	R\$ 4.345,40	R\$ 4.621,92
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$ 4.173,27	R\$ 4.583,89
Custo - gerador	R\$ 3.865,29	R\$ 4.891,86
Melhora clínica com DBS_ Ano 0	R\$ 5.225,86	R\$ 4.009,80
Custo-Toxina botulínica A	R\$ 5.380,66	R\$ 4.038,28
Uso da TBA_ com melhora (Ano 5)	R\$ 3.422,56	R\$ 5.261,06
Idade na cirurgia	R\$ 4.037,36	R\$ 6.063,38
Utilidade com melhora clínica	R\$ 6.791,86	R\$ 3.230,66
Melhora clínica com MPC	R\$ 2.970,90	R\$ 6.606,12
Uso da TBA_ sem melhora clínica	R\$ 6.743,47	R\$ 2.458,29
Dose - Toxina botulínica A (U)	R\$ 5.401,53	R\$ 992,26
Utilidade sem melhora clínica	R\$ 2.939,90	R\$ 8.683,26
Taxa de desconto de custos	R\$ 13.006,83	R\$ 1.744,18

Taxa de desconto de efetividade	-R\$ 2.456,51	R\$ 13.001,42
---------------------------------	---------------	---------------

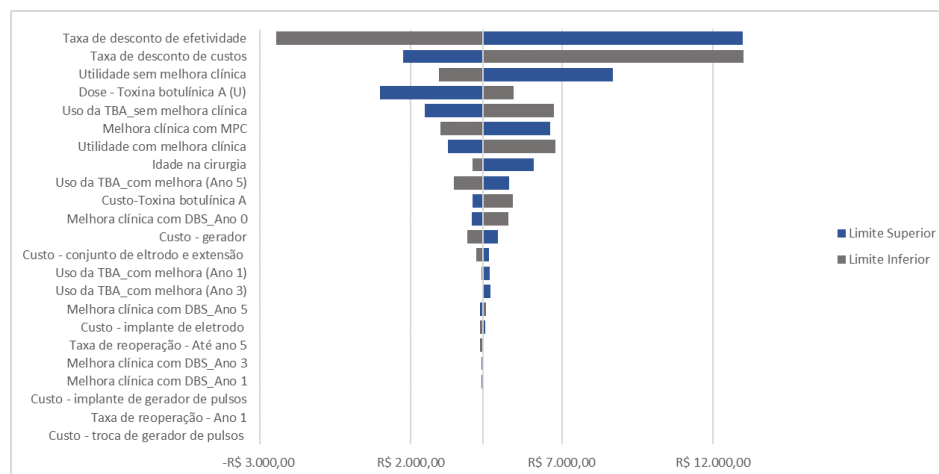


Figura 2 – Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia generalizada.

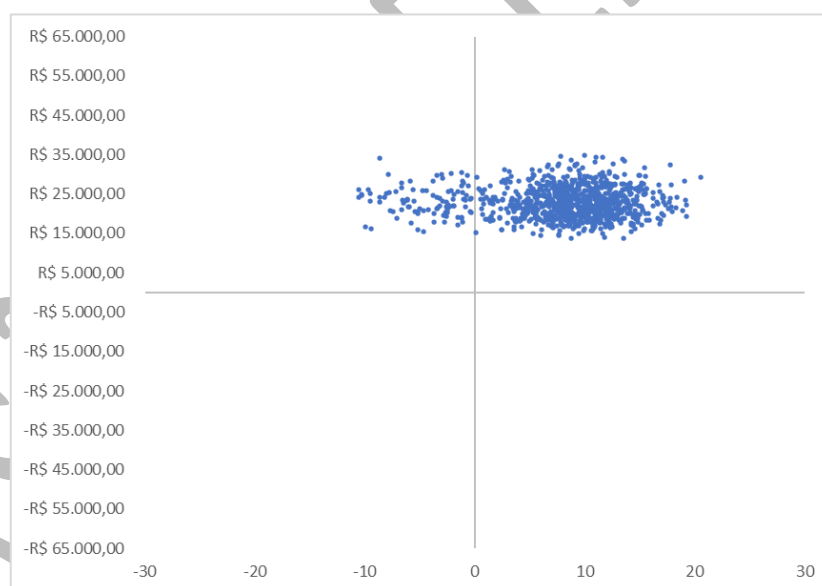


Figura 3 – Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia generalizada.

Para a distonia cervical, na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram utilidade dos estados sem e com melhora clínica e a idade da cirurgia (**tabela 8; figura 4**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$982.727,70 (**figura 5**).

Tabela 8 – Resultados na análise de sensibilidade determinística – Distonia Cervical

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Melhora clínica com DBS	R\$ 76.790,35	R\$ 30.950,18
Idade na cirurgia	R\$ 29.794,26	R\$ 151.913,85
Melhora clínica com MPC	R\$ 40.316,44	R\$ 69.455,92
Taxa de reoperação - Ano 1	R\$ 45.872,79	R\$ 46.171,89
Taxa de reoperação - Até ano 5	R\$ 45.356,89	R\$ 46.490,92
Uso da TBA_sem melhora clínica	R\$ 58.469,11	R\$ 31.595,51
Uso da TBA_com melhora (Ano 1)	R\$ 45.892,92	R\$ 47.777,76
Uso da TBA_com melhora (Ano 3)	R\$ 46.119,11	R\$ 47.799,16
Uso da TBA_com melhora (Ano 5)	R\$ 41.550,85	R\$ 50.335,95
Utilidade sem melhora clínica	R\$ 24.416,00	R\$ 415.071,95
Utilidade com melhora clínica	-R\$ 103.767,99	R\$ 18.866,91
Custo - gerador	R\$ 41.333,02	R\$ 50.905,19
Custo - conjunto de eletrodo e extensão	R\$ 44.204,67	R\$ 48.033,54
Custo - implante de eletrodo	R\$ 45.291,61	R\$ 46.946,60
Custo - implante de gerador de pulsos	R\$ 45.938,15	R\$ 46.300,06
Custo - troca de gerador de pulsos	R\$ 46.005,92	R\$ 46.232,29
Custo-Toxina botulínica A	R\$ 51.622,74	R\$ 44.250,10
Dose - Toxina botulínica A (U)	R\$ 51.737,35	R\$ 27.520,79
Taxa de desconto de custos	R\$ 76.075,18	R\$ 31.424,81
Taxa de desconto de efetividade	R\$ 7.300,77	R\$ 93.236,26

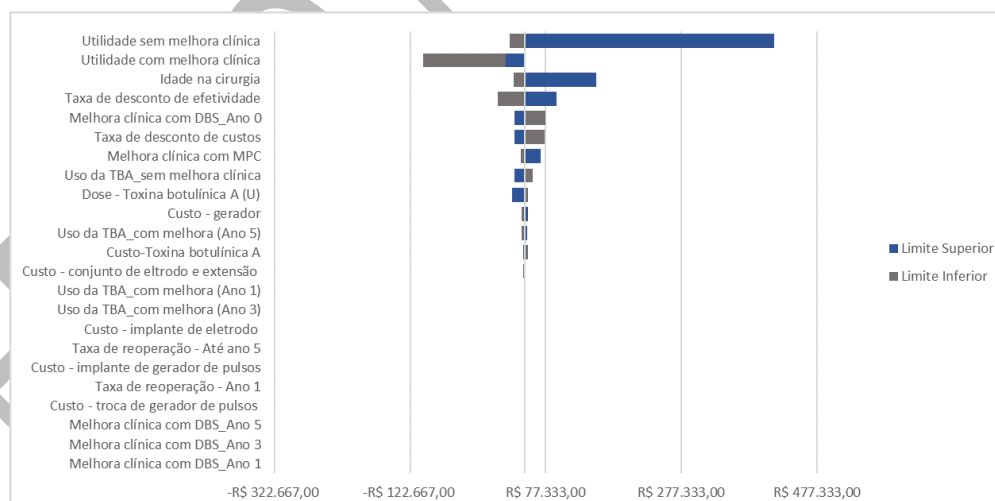


Figura 4 – Resultado da Análise de sensibilidade determinística – distonia cervical

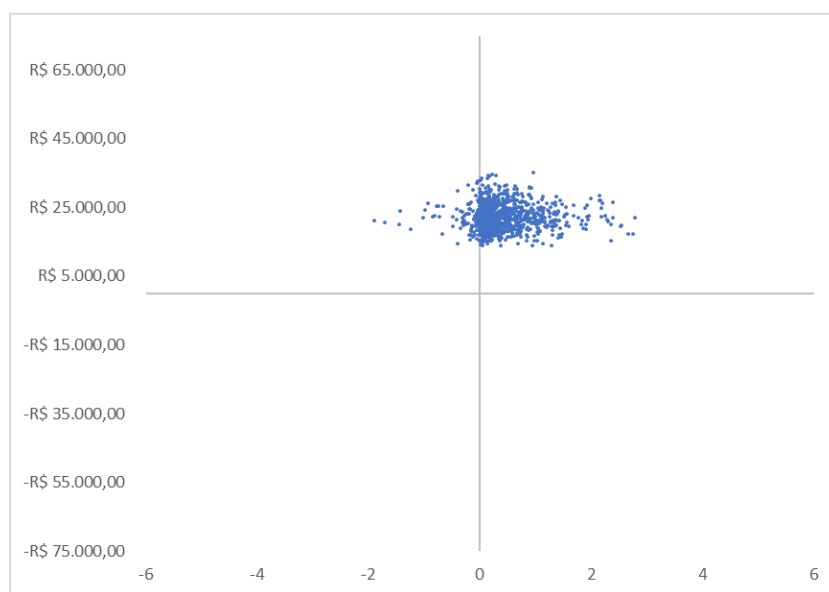


Figura 5 – Resultado da Análise de sensibilidade probabilística – distonia cervical

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-efetividade incremental da incorporação da DBS foi de R\$ 4.378,58 por QALY na distonia generalizada e de R\$46.119,11 por QALY na distonia cervical, com a maior parte dos resultados demonstrando superioridade clínica da tecnologia avaliada na análise de sensibilidade. Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão abaixo de R\$7.000 para a distonia generalizada e abaixo de R\$1.000.000,00 para a cervical.

Há clara limitação das evidências científicas utilizadas nos modelos, principalmente sobre a sustentabilidade dos benefícios clínicos após a realização da DBS. A suposição utilizada de que o benefício clínico se sustenta ao longo dos anos, apesar de baseada em estudos observacionais, pode ter supervalorizado os resultados do modelo em favor da tecnologia avaliada. Outra limitação é, como não foram encontrados estudos que avaliassem diretamente a DBS em comparação a outras opções terapêuticas, os resultados de melhora clínica para o controle foram baseados nos resultados da estimulação simulada descrita nos estudos clínicos, onde os pacientes passavam por cirurgia, mas não havia estimulação dos eletrodos. Por outro lado, considerar apenas a utilização da toxina botulínica como prática clínica, foi uma opção conservadora, uma vez que o custo dos demais medicamentos ultrapassariam o valor da DBS.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas.
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Heal* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 20];25(1):3–9. Available from: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301521031466/fulltext>
3. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 28];18(1):5–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482602/>
4. P T, T T, SJ F. Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 May 20];3(12):1181–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031858/>
5. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 May 20];26(1):5–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035844/>
6. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];11(12):1029–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123071/>
7. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 20];128(3):321–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-021-02312-4>
8. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2022 Mar 28];355(19):1978–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093249/>
9. Dashtipour K, Mari Z, Jankovic J, Adler CH, Schwartz M, Brin MF. Minimal clinically important change in patients with cervical dystonia: Results from the CD PROBE study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2022 May 20];405. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X1930334X/fulltext>
10. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Feb 3 [cited 2022 Mar 28];352(5):459–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689584/>
11. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 28];6(3):223–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303528/>
12. Jahanshahi M, Torkamani M, Beigi M, Wilkinson L, Page D, Madeley L, et al. Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. *J Neurol*. 2014;261(1):164–73.
13. Sobstyl M, Kmiec T, Ząbek M, Szcząłuba K, Mossakowski Z. Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:82–7.
14. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 28];13(9):875–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127231/>
15. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Mar 28];130(Pt 11):2879–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905796/>
16. Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(4):957–63.
17. Fleurence RL HC. Rates and probabilities in economic modelling: Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3–6.

18. Isaías IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Mar 28];66(4):465–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364931/>
19. Panov F, Gologorsky Y, Connors G, Tagliati M, Miravite J, Alterman RL. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 28];73(1):86–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615098/>
20. Krause P, Völzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years. *J Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];267(6):1622–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055996/>
21. Yianni J, Green AL, McIntosh E, Bittar RG, Joint C, Scott R et al. The costs and benefits of deep brain stimulation surgery for patients with dystonia: An initial exploration. *Neuromodulation*. 2005;8(3):155–61.
22. Georgiev D, Mähknecht P, Brugger F, Vinke S, Zacharia A, Zrinzo L, et al. Non-motor symptoms in patients with cervical dystonia treated with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Eur J Neurol*. 2017;24:488.
23. Bailey GA, Rawlings A, Torabi F, Pickrell O PK. Adult-onset idiopathic dystonia: A national data-linkage study to determine epidemiological, social deprivation, and mortality characteristics. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):91–104.
24. CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
25. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
26. Bohn E, Goren K, Switzer L, Falck-Ytter Y, Fehlings D. Pharmacological and neurosurgical interventions for individuals with cerebral palsy and dystonia: a systematic review update and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 20];63(9):1038–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772789/>
27. Deng H, Yue JK, Wang DD. Trends in safety and cost of deep brain stimulation for treatment of movement disorders in the United States: 2002–2014. <https://doi.org/10.1080/0268869720201759776> [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20];35(1):57–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02688697.2020.1759776>
28. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA. Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2022 May 20];88(6):543. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2804465/>

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) para o tratamento de distonia generalizada e distonia cervical

Maio de 2022

VERSÃO PRELIMINAR

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário da incorporação da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação da DBS para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical no Sistema Único de Saúde (SUS) (Figura 1). No quadro 1, estão descritas as principais características dessa análise.

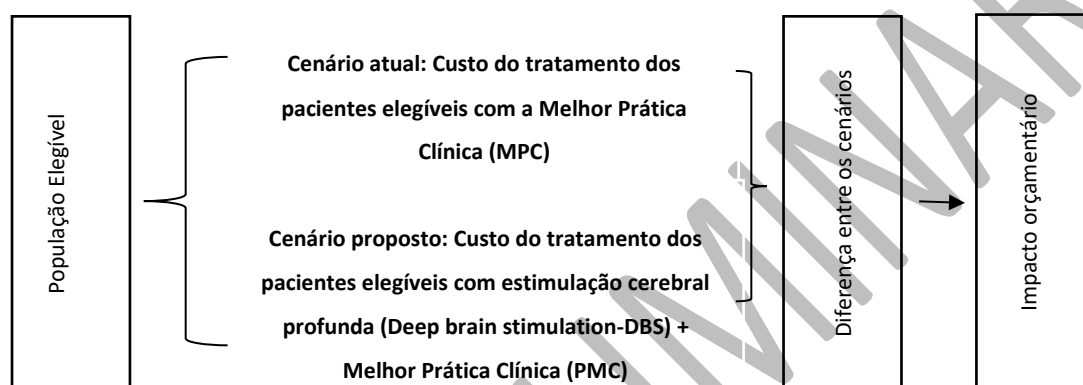


Figura 1 - Modelo de impacto orçamentário da incorporação da estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS) no SUS.

Quadro 1 - Características da análise de impacto orçamentário.

Antecedentes e objetivos	O objetivo da análise é avaliar o impacto orçamentário da incorporação da incorporação da estimulação cerebral profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) para o tratamento da distonia primária generalizada e da distonia cervical, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Estimulação Cerebral Profunda (<i>Deep brain stimulation</i> -DBS) + Melhor Prática Clínica (MPC)
População-alvo	Pacientes com distonia primária generalizada e distonia cervical
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Melhor Prática Clínica (MPC)
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

Cinco anos.

4.3 Preço proposto para incorporação

Os seguintes procedimentos foram utilizados para compor o custo da DBS:

- 07.02.01.015-4 – SIGTAP: Gerador para estimulação cerebral;
- 07.02.01.010-3 – SIGTAP: Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral;
- 04.03.08.001-0- SIGTAP: Implante de eletrodo para estimulação cerebral;
- 04.03.08.002-9 – SIGTAP: Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral;

4.4. População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com a DBS. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2012² estimou uma prevalência de distonia generalizada de 0,44:100.000 (IC 95%: 0,26–0,74) e de distonia cervical de 4,98:100.000 (IC 95%: 3,58-6,94). As taxas de prevalência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Em um estudo que envolveu 37 centros em 7 países, foi determinada a frequência de uso de medicamentos em pacientes com distonia. Nele, foram avaliados 2.026 pacientes, 930 com distonia cervical e 76 com distonia generalizada. Desses, 26 pacientes com distonia generalizada e 14 com cervical realizaram DBS³. A relação dos pacientes que realizaram a DBS foi, então, aplicada no número total de pacientes com cada condição. Os dados utilizados para o cálculo da população estão descritos na **tabela 1**.

Tabela 1 – Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*).

População	Caso base	Fonte
Prevalência - distonia generalizada	0,44/100.000	Steeves (2012) ²
Prevalência - distonia cervical	4,98/100.000	Steeves (2012) ²
Elegíveis para DBS – Distonia generalizada		
Proporção de pacientes que realizam DBS	34,0%	Pirio Richardson (2017) ³
Elegíveis para DBS – Distonia cervical		
Proporção de pacientes que realizam DBS	1,5%	Pirio Richardson (2017) ³

4.5 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de reoperação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde¹.

Os seguintes procedimentos foram utilizados para compor o custo da DBS:

- 07.02.01.015-4 – SIGTAP: Gerador para estimulação cerebral;
- 07.02.01.010-3 – SIGTAP: Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral;
- 04.03.08.001-0- SIGTAP: Implante de eletrodo para estimulação cerebral;
- 04.03.08.002-9 – SIGTAP: Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral;

Os recursos utilizados na pré-cirurgia como consultas com especialistas e exames de diagnóstico estão descritos na **tabela 2**.

Foi considerada uma taxa de reoperação no primeiro ano de 13%, correspondente à proporção de pacientes que tiveram infecções, migração de eletrodos ou problemas de cabeamento e troca de componentes defeituosos do sistema^{4,5}. Entre o segundo e o quinto ano, foi considerada uma taxa de reoperação de 45% correspondente à proporção de pacientes que apresentaram infecção subcutânea, deslocamento da sonda, quebra da sonda, mal funcionamento, distonia persistente com reposicionamento do eletrodo e fratura do cabo de extensão^{4,5}. O código utilizado para compor o custo da reoperação foi: 04.03.08.010-0 -SIGTAP – troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral e o 03.08.04.001-5 – SIGTAP - tratamento de complicações cirúrgicas.

Volkman (2012) demonstrou que a utilização de medicamentos por pacientes com distonia reduziu após o tratamento com DBS, mas não foi interrompida⁴. Por esse motivo, a utilização de medicamentos foi considerada como Melhor Prática Clínica (MPC) e utilizada tanto na intervenção quanto no comparador. Apenas a utilização da toxina botulínica tipo A foi utilizada para compor o custo da MPC, uma vez que outros medicamentos ou não são específicos para distonia ou não são cobertos pelo SUS. A dose utilizada da toxina foi de 156U, três vezes ao ano^{4,6}. Para o cálculo do custo da terapia, utilizou-se a média de preço PMVG 0% de todas as apresentações de toxinas botulínicas tipo A disponíveis no país, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁷. Na **tabela 2**, estão descritos os recursos e os custos de tratamentos utilizados para a construção do modelo.

Tabela 2— Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*) + Melhor Prática Clínica (MPC) *versus* Melhor Prática Clínica (MPC)

Tecnologias	Quantidade anual	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Pré-cirurgia				
Consulta -Neurocirurgião	1	R\$10,00	R\$10,00	Yianni (2005) ⁸ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Consulta - Neurologista	3	R\$10,00	R\$30,00	Yianni (2005) ⁸ / 03.01.01.007-2 - SIGTAP
Ressonância Magnética	1	R\$268,75	R\$268,75	Yianni (2005) ⁸ / 02.07.01.006-4 - SIGTAP
Tomografia computadorizada estereotáxica	1	R\$97,44	R\$97,44	Yianni (2005) ⁸ / 02.06.01.007-9 - SIGTAP
Eletrocardiograma	1	R\$5,15	R\$5,15	Yianni (2005) ⁸ / 02.11.02.003-6 - SIGTAP
Raio X do tórax	1	R\$14,32	R\$14,32	Yianni (2005) ⁸ / 02.04.03.013-7 - SIGTAP
Total			R\$425,66	
Estimulação cerebral profunda (<i>Deep brain stimulation-DBS</i>)				

Gerador para estimulação cerebral	1	R\$ 11.500,00	R\$ 11.500,00	07.02.01.015-4 - SIGTAP
Conjunto de eletrodo e extensão para estimulação cerebral	1	R\$ 4.600,00	R\$ 4.600,00	07.02.01.010-3 - SIGTAP
Implante de eletrodo para estimulação cerebral	1	R\$ 1.988,31	R\$ 1.988,31	04.03.08.001-0- SIGTAP
Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,80	R\$ 434,80	04.03.08.002-9 - SIGTAP
Total			R\$ 18.523,11	

Melhor prática clínica (MPC)

Toxina Botulínica A	468U ^a	R\$ 9,50 ^b	R\$4.446,00	PMVG0% (CMED) ⁷ ; Dressler, 2021 ⁶
---------------------	-------------------	-----------------------	-------------	--

Reoperação

Troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral	1	R\$ 434,8	R\$ 434,8	04.03.08.010-0 -SIGTAP
Tratamento de complicações cirúrgicas.	1	R\$ 199,33	R\$ 199,33	03.08.04.001-5 – SIGTAP -
Total			R\$634,13	

Notas: Notas: DBS: estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS); MPC: Melhor prática clínica; a- Dose da toxina botulínica: 156 U três vezes ao ano. 2b Média de preços por unidade da toxina botulínica de todas as apresentações disponíveis no país

Foi considerada uma proporção de 35% de pacientes que não realizaram a DBS e que fazem uso da toxina. Para aqueles pacientes que realizam a DBS, a proporção utilizada foi de 13% nos anos 1 e 2, 10% nos anos 3 e 4 e 23% no ano 5⁴.

4.6 Participação de mercado

Para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se disponibilidade da DBS no mercado de forma progressiva, iniciando com 15% dos pacientes elegíveis tratados com o procedimento em 2022, 30% em 2023, 45% em 2024, 60% em 2025 e 80% em 2026.

4.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. Na **tabela 3**, estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 3 - Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade.

População	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência - distonia generalizada (por 100.000 habitantes)	0,26	0,74	Steeves (2012) ²
Prevalência - distonia cervical (por 100.000 habitantes)	3,58	6,94	Steeves (2012) ²
Elegíveis para DBS – Distonia generalizada			
Proporção de pacientes que realizam DBS	20%	50%	Suposição
Elegíveis para DBS – Distonia cervical			
Proporção de pacientes que realizam DBS	1%	20%	Suposição
Participação de mercado			
Participação nos anos 1 – 5	15%	60%	Suposição
Utilização da TBA			
Uso da TBA_sem melhora clínica	20%	64,4%	Inferior: Suposição e Superior: pacientes com distonia que fazem uso de toxina botulínica ³ .
Uso da TBA_com melhora - Ano 1	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁴
Uso da TBA_com melhora - Ano 3	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁴
Uso da TBA_com melhora - Ano 5	10%	35%	Inferior: menor valor do estudo e Superior: maior valor do estudo ⁴
Custo da Toxina botulínica			
Custo da toxina botulínica	R\$2,58	R\$11,85	CMED-PMVG0%(base)/PMVG18%(superior)
Dose anual da toxina botulínica	120	1.620	Dose mínima e máxima ⁶
Custo da DBS			
Custo da DBS_ano 1	R\$ 16.176,53	R\$ 21.885,89	Suposição (-/+ 20%)
Custo da DBS_ano 2 ao 5	R\$ 60,64	R\$ 82,04	Suposição (-/+ 20%)

5. RESULTADOS

Estima-se que 945 pessoas possuem distonia generalizada e 10.698 apresentam distonia cervical no Brasil e que 482 pacientes sejam passíveis de serem tratados com DBS em 2022 (**tabela 4**).

Tabela 4 – Estimativa do número de pessoas com distonia generalizada e distonia cervical no Brasil elegíveis para o tratamento com estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

	2022	2023	2024	2025	2026
Projeção da população brasileira (dados do IBGE)	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
População com distonia					
Prevalência – distonia generalizada	945	952	958	964	969
Prevalência – distonia cervical	10.698	10.771	10.841	10.908	10.972
Total da população com ambas as distonias no Brasil	11.644	11.723	11.798	11.871	11.941
Pacientes com distonia elegíveis para o tratamento com DBS					
Pacientes com distonia generalizada que fazem DBS	321	324	326	328	330
Pacientes com distonia cervical que fazem DBS	160	162	163	164	165
Total de pacientes elegíveis para DBS	482	485	488	491	494
Participação de mercado					
Estimativa de pacientes que irão realizar DBS	72	124	131	98	55

Considerando a participação de mercado do procedimento, 72 pacientes fariam a DBS em 2022, 124 em 2023, 131 em 2024, 98 em 2025 e 55 em 2026.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário da incorporação da DBS para o tratamento da distonia no SUS. O modelo, em um cenário sem a DBS versus com incorporação do procedimento, mostrou um impacto orçamentário de R\$ 1.304.860,19 no primeiro ano, atingindo R\$ 7.710.181,32 em cinco anos (**tabela 5; figura 2**).

Tabela 5 – Impacto orçamentário da incorporação da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation-DBS*)

	Cenário atual		Cenário Proposto		Impacto orçamentário
	DBS + MPC	MPC	DBS + MPC	MPC	
2022	R\$0,00	R\$749.822,99	R\$ 1.417.333,64	R\$637.349,54	R\$1.304.860,19
2023	R\$0,00	R\$754.903,97	R\$ 2.475.607,78	R\$449.701,36	R\$2.170.405,17

2024	R\$0,00	R\$759.791,11	R\$ 2.695.535,15	R\$250.023,68	R\$2.185.767,72
2025	R\$0,00	R\$764.484,32	R\$ 2.112.440,52	R\$101.886,75	R\$1.449.842,95
2026	R\$0,00	R\$768.977,90	R\$ 1.347.007,11	R\$ 21.276,07	R\$599.305,27
Total – 5 anos	R\$0,00	R\$3.797.980,29	R\$10.047.924,20	R\$1.460.237,41	R\$7.710.181,32

Notas: DBS: da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS). MPC: Melhor Prática Clínica

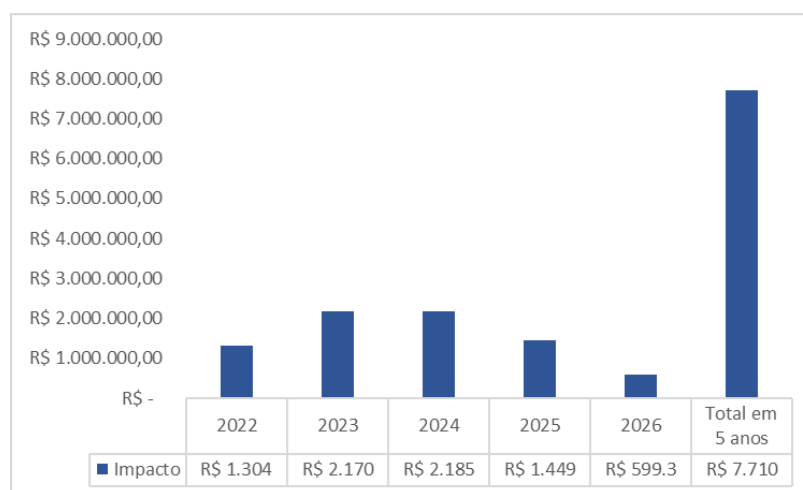


Figura 2 – Representação do impacto orçamentário da incorporação da estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation*-DBS) para o tratamento da distonia generalizada e da distonia cervical no SUS.

A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros que mais impactam o modelo estão relacionados à toxina botulínica (**tabela 6; figura 3**).

Tabela 6– Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da DBS para distonia no SUS.

	Impacto orçamentário - DBS	
	Mínimo	Máximo
Custo da DBS - anos 2 ao 5	R\$7.699.246,97	R\$7.721.115,67
Proporção que faz DBS - distonia cervical	R\$8.808.026,71	R\$7.337.358,10
Participação de mercado	R\$6.988.318,60	R\$8.720.789,12
Proporção de pacientes que usam TBA (DBS)	R\$7.213.559,39	R\$9.217.339,00
Custo da DBS - ano 1	R\$6.338.514,81	R\$9.081.847,82
Prevalência distonia generalizada	R\$8.712.071,12	R\$5.746.477,29
Proporção que faz DBS - distonia generalizada	R\$4.333.191,32	R\$7.334.325,08
Proporção de pacientes que usam TBA (MPC)	R\$5.592.717,34	R\$ 10.130.140,14
Prevalência distonia cervical	R\$8.830.888,31	R\$4.000.254,70

Dose da Toxina	R\$5.606.467,11	R\$ 11.216.371,66
Custo da toxina	R\$6.854.258,38	R\$ 39.379.329,99

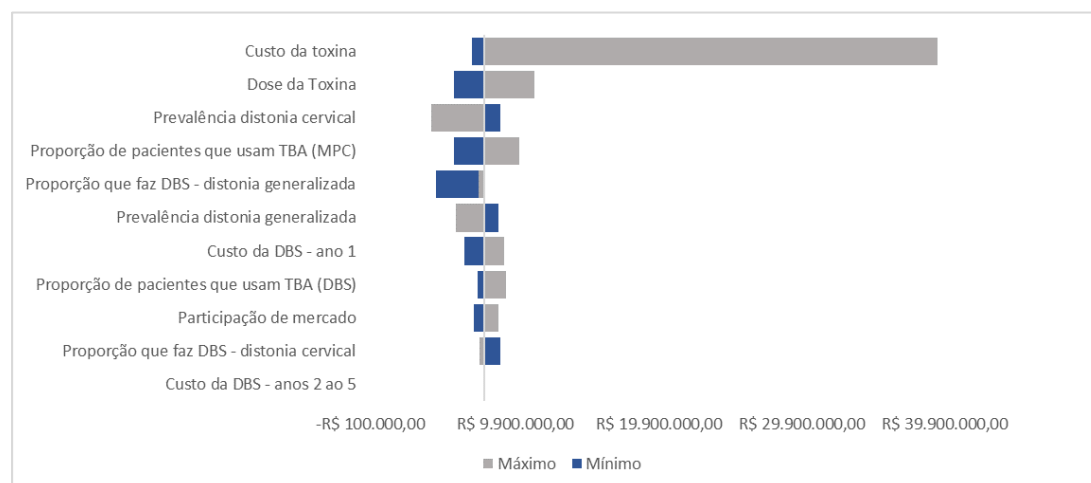


Figura 3 Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DBS já está disponível no SUS para a doença de Parkinson e outros distúrbios do movimento. Em 2019 foram realizados 81 procedimentos em todo país, com uma redução nos anos seguintes (2020: 45 procedimentos e 2021: 51 procedimentos). Pela baixa realização do procedimento no Brasil, espera-se que o cálculo da população de pacientes com distonia que irão realizar a DBS nos próximos anos esteja superestimada. Estima-se que 482 pacientes possam ser tratados com DBS considerando apenas a distonia generalizada e a distonia cervical. Isso corresponde, em uma incorporação progressiva, um impacto orçamentário de, aproximadamente, R\$7.710.181,32 em 5 anos.

É importante destacar algumas limitações dessa análise de impacto orçamentário, como a falta de dados brasileiros sobre prevalência e incidência da doença no país, além da dificuldade em se obter dados correspondentes à proporção de pacientes que tem indicação para a realização do procedimento.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2ª edição. Diretrizes Metodológicas.
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];27(14):1789–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114997/>
3. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA. Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2022 May 20];88(6):543. Available from: </pmc/articles/PMC5304465/>
4. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 28];11(12):1029–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123071/>
5. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2022 Mar 28];355(19):1978–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093249/>
6. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 20];128(3):321–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-021-02312-4>
7. CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
8. Yianni J, Green AL, McIntosh E, Bittar RG, Joint C, Scott R et al. The costs and benefits of deep brain stimulation surgery for patients with dystonia: An initial exploration. *Neuromodulation*. 2005;8(3):155–61.

