

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RENATA GABRIELA DE MORAIS VARGAS

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SINTOMAS NÃO MOTORES E DAS
CARACTERÍSTICAS ELETRONEUROFISIOLOGICAS EM PACIENTES COM
DISTONIA**

BRASÍLIA

2021

RENATA GABRIELA DE MORAIS VARGAS

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SINTOMAS NÃO MOTORES E DAS
CARACTERÍSTICAS ELETRONEUROFISIOLOGICAS EM PACIENTES COM
DISTONIA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Prof. Dr. Gustavo Oliveira

BRASÍLIA

2021

RESUMO

Introdução: A distonia é um distúrbio de movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que causam movimentos anormais, muitas vezes repetitivos, posturas ou ambos. Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, torcidos e podem ser trêmulos (SALLEM, 2015). É, portanto, uma síndrome em que há co-contracção muscular simultânea sustentada ou intermitente de músculos agonistas e antagonistas (S. FAHN, 1998). **Objetivo:** Avaliar a prevalência dos sintomas não motores e características eletroneurofisiológicas em pacientes diagnosticados com distonia em ambulatório de referência em distúrbios do movimento do Instituto de Gestão Estratégica do Hospital de Base. **Método:** aplicação de questionário – NMSS, MOCA, HADS, YBOCS, FAB, - em pacientes com distonia primária, distonia secundária e grupo controle. Bem como a realização de exames de eletroneuromiografia para análise do período silente. **Resultados e discussão:** Dos 60 pacientes captados, 60% (n=36) eram mulheres e 40% (n=24) eram homens. No que concerne as idades destes pacientes, teve-se uma média de idade de 53,91 anos. Em relação aos tipos de distonia, 77% (n=46) são do tipo cervical e 23% (n=14) são do tipo facial, blefarospasmo. 80% (n=48) dos pacientes tem como categoria, a distonia primária e 20% (n=12) tem distonia secundária. Os tipos de distonia por etiologia primária e secundária têm-se que todos os pacientes que possuem distonia cervical são do tipo secundária, já dentre os pacientes com distonia primária 29,2% eram do tipo facial e os demais são do tipo cervical (p= 0,033). A média de idade dos pacientes por categoria foi de 58 anos para distonia primária e 48 anos na secundária 48 anos (p= 0,01). Em relação aos sintomas não motores, ansiedade e depressão apresentaram valores significativos na coorte (p =0,004). Nos parâmetros de ENMG, houve aumento da duração do período silente. **Conclusão:** ratifica-se a presença de sintomas não motores em pacientes distônicos e possíveis alterações em exames eletroneuromiográficos podendo sugerir possível método diagnóstico.

Palavras-chave: Distonia; Sintomas não motores em distúrbios do movimento; Ansiedade; Depressão em pacientes com distúrbios do movimento; Período silente.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
3	MÉTODO	9
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	14
	REFERÊNCIAS	15
	APÊNDICES	13
	ANEXOS	14

1. INTRODUÇÃO

A distonia é um distúrbio de movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que causam movimentos anormais, muitas vezes repetitivos, posturas ou ambos. Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, torcidos e podem ser trêmulos (SALLEM, 2015). É, portanto, uma síndrome em que há co-contracção muscular simultânea sustentada ou intermitente de músculos agonistas e antagonistas (S. FAHN, 1998). Essas anormalidades podem posteriormente afetar a marcha e a execução dos movimentos voluntários (PAVESSE, 2013). É o segundo tipo de transtorno do movimento mais comum em serviços especializados, sendo o primeiro grupo os casos de parkinsonismo.

Esse transtorno do movimento ainda é pouco reconhecido na prática clínica, o que gera um grande atraso para que se estabeleça o diagnóstico e, conseqüentemente que se institua o tratamento adequado (MACEROLLO, 2015). Além do difícil reconhecimento, esse problema clínico usualmente pode ser diagnosticado como um distúrbio psicogênico (CAMARGO et al., 2008).

A classificação mais atual, baseia-se em dois eixos: características clínicas e etiologia (MORGANTTI, 2013). Para características clínicas, deve – se avaliar notar a idade de início, distribuição topográfica, padrão temporal, manifestações associadas bem como resposta ao tratamento. Com relação as etiologias, os aspectos importantes a serem definidos são: se a distonia é hereditária (também conhecida como distonia primária), adquirida (distonia secundária) ou idiopática, bem como se há evidência de patologia do sistema nervoso central (degeneração ou lesão estática) (SALLEM, 2015). Além disso, etiologicamente, pode – se variar desde fatores ambientais (tais como trauma ou drogas), disfunções neurológicas esporádicas ou doenças neurodegenerativas, e mutações patogênicas em genes (causando distonia monogênica, as chamadas DYT).

A distonia é uma doença complexa, que envolve diversas apresentações fenotípicas motores além de associação com fenômenos não motores. Frequentemente há um impacto na qualidade de vida do paciente e pode ser marcadamente incapacitante (STEEVES et al., 2012). Quanto à etiologia, existem estudos relativos a causas secundárias e diversas evidências do fator genético. Contudo, faltam ainda muitos fatores a serem elucidados. É preciso explorar as diferentes características de cada paciente para propor um novo

mecanismo etiopatológico para essa doença. Assim como é necessário entender o impacto de tal doença em cada paciente.

2. OBJETIVOS

Avaliar a prevalência dos sintomas não motores e características eletroneurofisiológicas em pacientes diagnosticados com distonia em ambulatório de referencia em distúrbios do movimento do Instituto de Gestão Estratégica do Hospital de Base (IGES – DF).

Evidenciar a prevalência dos diferentes subtipos clínicos de distonia bem como características neurofisiológicas que podem sugerir critérios diagnósticos.

Relacionar a presença de sintomas não motores em portadores de distonia com o impacto na qualidade de vida do paciente.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, associados à torção de partes do corpo e podem apresentar tremores. A distonia geralmente é iniciada ou agravada por ação voluntária e associada à ativação do músculo transbordante. A distonia cervical é a forma mais prevalente de distonia (RAY et al., 2020).

Os sintomas não motores reconhecidos como um fator determinante da qualidade de vida e da incapacidade nos distúrbios do movimento, independentemente por si só e não apenas como um acompanhamento secundário dos sintomas motores. Estes são bem caracterizados na história natural da doença de Parkinson mas também está sendo cada vez mais relatada em outros distúrbios do movimento, incluindo todas as formas de distonia (CHAUDHURI et al., 2006).

Em sua revisão Urso et al., 2020, descobriram que os sintomas não motores mais comuns associadas à distonia são ansiedade, depressão, problemas de sono, dor e disfunção sexual. Embora algumas características não motoras possam estar associadas a distúrbios motores e subsequente incapacidade, muitas delas, como depressão e ansiedade, são independentes da disfunção motora e da duração da doença, sugerindo que podem ser

componentes fenotípicos primários dessa condição. Da mesma forma, a falta de uma ligação entre os déficits cognitivos e a gravidade dos sintomas motores indica que o declínio cognitivo leve também pode ser um componente independente do espectro da distonia. Ressalta-se, também, que estudos relataram que características não motoras, como transtornos psiquiátricos ou anormalidades sensoriais, podem preceder o início dos sintomas motores, sugerindo a presença de um estado prodrômico na distonia (URSO et al., 2020).

Em relação a sua fisiopatologia, ainda pouco compreendida, embora não haja evidências de neurodegeneração na distonia idiopática, uma variedade de sutis anormalidades microestruturais e funcionais foram relatadas. Em particular, vários estudos de neuroimagem estrutural e funcional revelaram extensas anormalidades funcionais e estruturais envolvendo várias regiões do cérebro de acordo com a ideia de que a distonia é um distúrbio da rede. Alguns autores, discorrem sobre a relação com possíveis disfunções do sistema de gânglios basais e suas conexões, principalmente com tálamo e tronco cerebral. Também houve relação com cerebelo, uma das estruturas proeminentes associadas ao controle motor (QUARTONE, RUGE, 2018).

Devido à falta de aparente dano neural em distonias idiopáticas, outra linha de pesquisa postula que a distonia pode ser incluída na categoria de distúrbios neuro-funcionais, que surgem de anormalidades sutis de inibição e integração sensório-motora. A falta de inibição em vários níveis do sistema nervoso central pode ser responsável pelo excesso de movimento e para os fenômenos de transbordamento vistos na distonia (QUARTONE, HALLET, 2013).

Além disso, embora a distonia seja geralmente considerada como um puro distúrbio motor, outro tema importante na fisiopatologia de distonia é um defeito na função sensorial ou perceptual ou na “Integração sensório-motora.” Tem -se que sintomas não motores de distonia podem ser devido a funcionamento de alças corticais límbicas, ganglionares basais e cerebelares (QUARTONE, RUGE, 2018).

Assim, estudos sugeriram que vários sintomas não motores tais como sintomas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, apatia e transtorno obsessivo compulsivo. Estes sintomas podem ser porque a distonia pode causar deficiência funcional e percepção

corporal negativa, o que pode levar a sintomas de ansiedade e depressão. Por outro lado, podem estar relacionadas as possíveis alterações fisiopatológicas já explicitadas (NOVARETTI, 2019).

Essa integração sensório-motora alterada também pode ser evidenciada a partir de alterações em medidas neurofisiológicas, como o período cutâneo silente, o reflexo do piscamento e o reflexo H (PULMANN et al., 1996; ANTELMÍ et al., 2016; VALLS-SOLE, 2011) . Esses parâmetros já foram avaliados em estudos com poucos pacientes e em etiologias idiopáticas, mas não há ainda correlação com gravidade dos sintomas ou tipo etiológico da distonia.

4. MÉTODO

Trata-se de projeto aceito pelo Comitê de Ética do UniCEUB e Comitê de Ética do IGES. Os pacientes serão divididos em distonia primária, secundária e grupo controle. De forma que se tem os seguintes critérios de inclusão e exclusão dos seguintes grupos:

- Critérios de inclusão:

GRUPO DISTÔNICO – PRIMÁRIO

- Idade: Maior que 18 anos
- Portadores de distonia focal ou segmental cervical e facial – pelos critérios de Albanese 2013
- Capacidade de fornecer consentimento informado

GRUPO DISTÔNICO – SECUNDÁRIO

- Idade: Maior que 18 anos;
- Portadores de distonia focal ou segmental – cervical e facial – pelos critérios de Albanese 2013;
- Presença de evidência de causa secundária para a distonia (diagnóstico de acidente vascular encefálico prévio; evidência de lesão estrutural no sistema nervoso central em exames de imagem; história de hipóxia/anóxia perinatal; história prévia de

traumatismo cranioencefálico; história prévia de infecção do sistema nervoso central; história de uso de neurolépticos prévio ao aparecimento dos sintomas);

- Capacidade de fornecer consentimento informado.

Critérios de exclusão:

GRUPO DISTÔNICOS - PRIMÁRIO

- Diagnóstico de outra comorbidade neurológica
- Uso de toxina botulínica há menos de 3 meses
- Contraindicação ao procedimento de punção lombar

GRUPO DISTÔNICOS – SECUNDÁRIO

- Diagnóstico de outra comorbidade neurológica
- Uso de toxina botulínica há menos de 3 meses

GRUPO CONTROLE

- Diagnóstico de outra comorbidade neurológica

Todos pacientes foram inicialmente questionados sobre o desejo de colaborar com sua participação no trabalho e esclarecidos sobre o mesmo através da leitura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram usados como critérios de exclusão a presença de outras doenças degenerativas associadas à distonia. O paciente respondeu a um questionário inicial com dados gerais como idade, sexo, grau de escolaridade, profissão, estado civil, dominância manual. Também foram questionadas características da doença, a partir das seguintes escalas:

- 1) Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)¹ na versão traduzida em português
- 2) Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- 3) Non-motor symptoms questionnaire
- 4) Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS)

5)Yale – Brown obsessive compulsive scale

DADOS NEUROFISIOLÓGICOS

Caracterização dos músculos ativados com ENMG de superfície

- Estudo de condução motora e sensitiva
- Potencial evocado somatossensitivo
- Reflexo do piscamento
- Reflexo H
- Reflexo de inibição

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

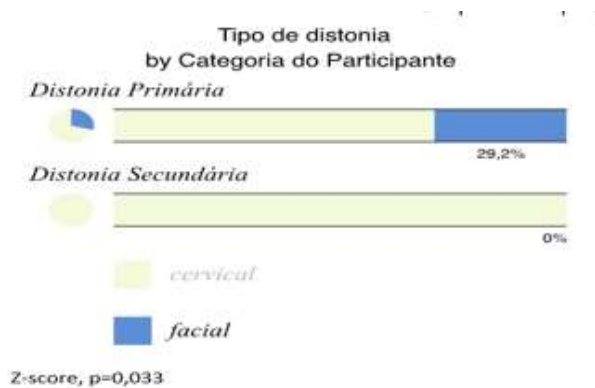
Foram analisados 60 pacientes captados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Base. Tais pacientes foram analisados em relação os questionários, alguns dos questionários incompletos.

Dos 60 pacientes captados, 60% (n=36) eram mulheres e 40% (n=24) eram homens. No que concerne as idades destes pacientes, teve-se uma média de idade de 53,91 anos. Em relação aos tipos de distonia, 77% (n=46) são do tipo cervical e 23% (n=14) são do tipo facial, blefaroespasmos. 80% (n=48) dos pacientes tem como categoria de distonia, a distonia primária e 20% (n=12) tem distonia secundária. Analisando os tipos de distonia por etiologia primária e secundária têm-se que todos os pacientes que possuem distonia cervical são do tipo secundária, já dentre os pacientes com distonia primária 29,2% eram do tipo facial e os demais são do tipo cervical (p= 0,033). A média de idade dos pacientes por categoria foi de 58 anos para distonia primária e 48 anos na secundária 48 anos (p= 0,01)

Figura 1. Distribuição de gênero, localização e etiologia da distonia na amostra completa de pacientes com distonia



Figura 2. Distribuição de etiologia entre as diferentes localizações de distonia



Na tabela abaixo evidencia-se uma análise global dos dados já obtidos em nossa pesquisa. Entende-se por “missing”, aqueles pacientes que ainda não obtiveram todos os questionários aplicados.

Tabela 1. Análise global dos dados obtidos até o momento

	Idade	NMSS	HADS total	HADS Ansiedade	HADS - Depressão	MOCA	FAB	YBOCS
Válidos	60	60	60	60	60	53	30	31
“Missing”	0	0	0	0	0	7	30	29
Média	53,92	52,82	15,36	7,5	6,85	21,42	13,77	5,19
Desvio Padrão	14,15	50,70	8,61	4,94	5,21	5,30	3,32	7,03
Mínima	28	0	2	0	0	7	6	0
Máxima	81	238	36	19	17	30	18	25

NMSS: escala de sintomas não motores para Doença de Parkinson, HADS: Escala de Depressão e Ansiedade, MOCA: Questionário cognitivo de Montreal, FAB: “Bateria” de Avaliação Frontal, YBOCS: Escala de Obsessão e compulsão Yale – Brown

Dentre os questionários analisados, tem-se a Escala de ansiedade e depressão (HADS), onde considera-se o ponto de corte de 9 baseando-se em estudos prévios, obteve-se os seguintes resultados evidenciado nas tabelas 2 e 3 abaixo, ou seja, 38,33% dos pacientes apresentaram ansiedade e 33,33% depressão, sendo que no escore de depressão houve um p significativo ($p=0,004$) utilizando-se o teste de Mann-Whitney ao comparar-se distonia cervical *versus* facial, como evidenciado na figura 3. Nossos resultados corroboram com os resultados de Yang et al., 2016, onde em uma coorte de 120 pacientes, 16% apresentaram depressão e 24% ansiedade.

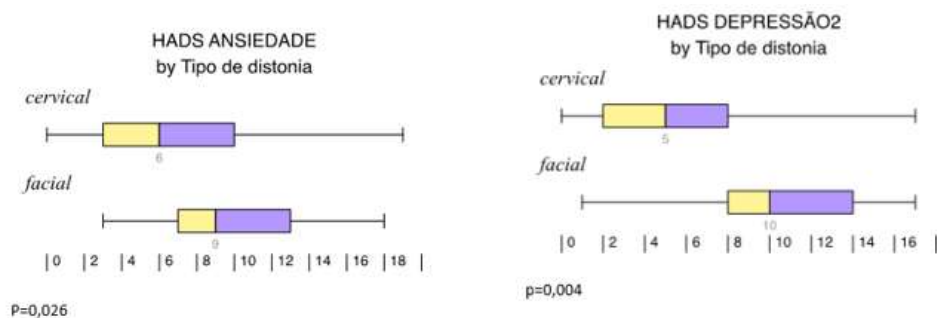
Tabela 2. Análise do sintoma depressão baseado na escala HADS

DEPRESSÃO	Frequência	Porcentagem
NÃO	40	66,67%
SIM	20	33,33 %

Tabela 3. Análise do sintoma ansiedade baseado na escala HADS

ANSIEDADE	Frequência	Porcentagem
NÃO	37	61,67%
SIM	23	38,33%

Figura 3. Escores de corte de depressão e ansiedade relacionado aos sintomas de ansiedade e depressão.



Em relação a análise eletroneuromiográfica, captamos **72 PACIENTES**. Sendo que foram grupos examinados em momentos distintos e análise feita por examinador duplo cego. Os

grupos analisados foram: portadores de distonia primária (DP), portadores de distonia secundária (DS) e grupo controle. Sendo 24 pacientes do grupo controle, 38 DP e 10 DS. Obteve-se os seguintes resultados em relação a média das idades, evidenciado na figura 4, figura 5, o grupo controle obteve a média de 46,8, DP de 51,8 e DS de 52,6.

Group Descriptives					
	Group	N	Mean	SD	SE
Age	C	24	46.8	9.19	1.88
	DP	38	51.8	11.36	1.84
	DS	10	52.6	13.01	4.11

Figura 4: Descrição dos grupos submetidos à eletromiografia por média de idades.

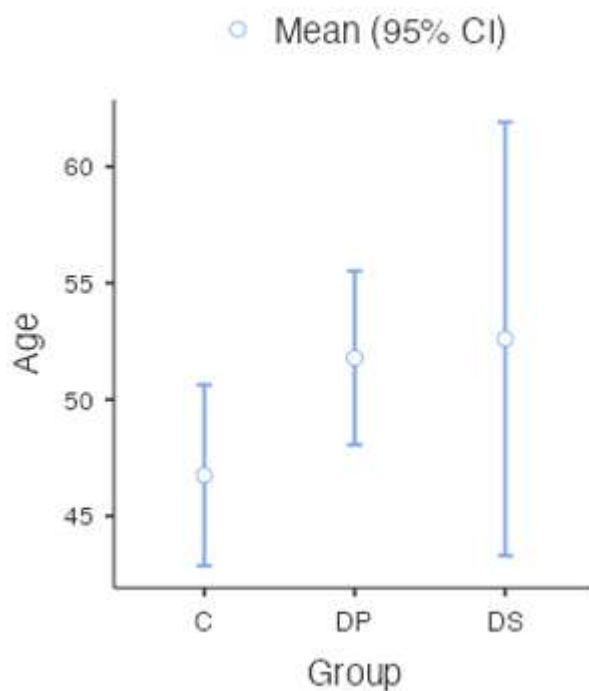


Figura 5

Em relação a porcentagem por gênero e grupo, obteve-se os seguintes resultados, evidenciados na figura 6. O sexo feminino representou 14 pacientes do grupo controle, 20 dos DP e 4 dos DS. Já o masculino foram 10 controles, 18 DP e 6 DS.

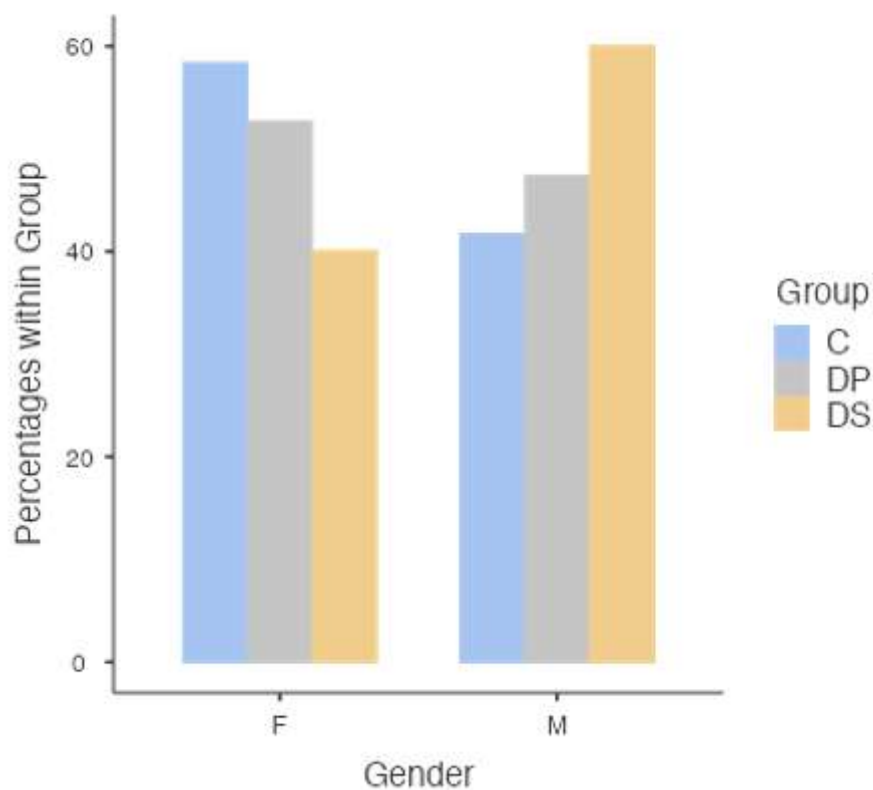


Figura 6: descrição das porcentagens por grupo e gênero.

Outro ponto avaliado pela pesquisa foi o período silente (CPS). Este refere-se aos reflexos de latência curta e longa que podem ter componentes excitatórios e inibitórios. O interesse clínico do período silente, decorre de sua utilidade para avaliar segmentos e componentes dos nervos sensoriais (KOFLEK et al., 2019). Em nossa análise, houve um aumento na duração do período silente quando comparado ao grupo controle ($p = 0,046$), o que poderia nos indicar a inibição insuficiente dentro do circuito inibitório espinhal, hipersensibilidade cortical ou inibição cortical anormal (IPEKDAL, KARADAS, 2014).

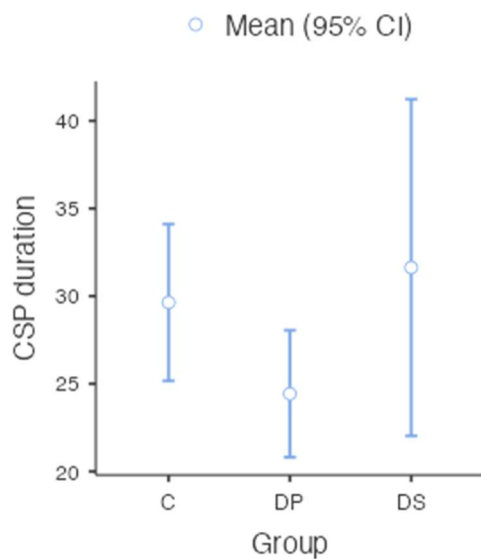


Figura 7: aumento da duração do período silente em relação aos pacientes controles.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)

Ratifica-se a presença de sintomas não motores em pacientes com distonia, sendo que os sintomas psiquiátricos de ansiedade e depressão foram mais significativos chamando a atenção para a qualidade de vida desses pacientes. Evidencia-se, também, o aumento da duração do período silente o que pode ser possível método diagnóstico de distonia no futuro.

REFERÊNCIAS

Antelmi E, Erro R, Rocchi L, Liguori R, Tinazzi M, Di Stasio F, Berardelli A, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):141-148. doi: 10.1002/mds.26804. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27671708.

Carmago Carlos Henrique, Teive Helio, Baran Maria Helena, Scola Rosana, Werneck Lineu. Dystonia cervical: Aspectos clínicos e terapêuticos de 85 pacientes. Arquivos de Neuro - Psiquiatria. 2008; Neuro - psiquiatria:15 - 21.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006;5:235–45

Ipekdal IH, Bodamyalızade P, Karadas O. Does peripheral small fibre neuropathy accompany psoriasis? Utility of the cutaneous silent period. J Neurol 2014;261: S324-S.

Kofler, M., Arturo Leis, A., & Valls-Solé, J. (2019). Cutaneous silent periods – part 2: update on pathophysiology and clinical utility. Clinical Neurophysiology. doi:10.1016/j.clinph.2019.01.003

Macerollo Antonella. Diagnostic delay in adult-onset dystonia: Data from an Italian movement disorder center. Journal of Clinical Neuroscience. 2015 March; Neuroscience:608 - 610.

Morgante F. Dystonia. Continuum (Minneapolis). 2013 Oct. 19; Movement Disorders.

Novaretti, N., Cunha, A. L. N., Bezerra, T. C., Pereira, M. A. P., De Oliveira, D. S., Macruz Brito, M. M. C., Pimentel, A. V., Brozinga, T. R., Foss, M. P., & Tumas, V. (2019). The prevalence and correlation of non-motor symptoms in adult patients with idiopathic focal or segmental dystonia. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 9, 1–7. <https://doi.org/10.7916/fhmv-v355>

Pullman SL, Ford B, Elibol B, Uncini A, Su PC, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. Neurology 1996;46:503-8

Quartarone, A., & Hallett, M. (2013). Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. Movement Disorders, 28(7), 958–967. <https://doi.org/10.1002/mds.25532>

Quartarone, A., & Ruge, D. (2018). How many types of dystonia? Pathophysiological considerations. *Frontiers in Neurology*, 9(FEB), 1–9.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00012>

Sallem Flávio, editor. Tradução para o português e validação da escala de avaliação de torcicolo espasmático de Toronto [tese]. São Paulo: [editor desconhecido]; 2015.

STEEVES, T. D. et al. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, v. 27, n. 14, p. 1789-1796, 2012.

S. Fahn, SB. Bressman, SD. Marsden. Classification of dystonia. *Advances in Neurology*. 1998; *Neurology*:1-10.

Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*. 2012 Jan;123(1):13-20. doi: 10.1016/j.clinph.2011.04.029. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22030138.