



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**CAMPUS DIADEMA**



**Ísis Nalin Fernandes Nonato**

**Revisão de escopo sobre o uso da estimulação cerebral  
profunda no tratamento da distonia**

**DIADEMA**

**2022**

**Ísis Nalin Fernandes Nonato**

**Revisão de escopo sobre o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Oliveira de Melo

Diadema

2022

### **Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)**

Notato, Ísis Nalin Fernandes

Revisão de escopo sobre o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia / Ísis Nalin Fernandes Notato. -- Diadema, 2022.

61 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2022.

Orientador: Daniela Oliveira de Melo

1. DBS. 2. Estimulação cerebral profunda. 3. Distonia. 4. Revisão de escopo. I. Título.

Ísis Nalin Fernandes Nonato

Revisão de escopo sobre o uso da estimulação cerebral  
profunda no tratamento da distonia

Trabalho de Conclusão de Conclusão apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: 10/02/2022

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Daniela Oliveira de Melo

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

---

Dra. Adriane Lopes Medeiros

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

---

Me. Bruna Bento dos Santos

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

## **Agradecimentos**

Meus sinceros agradecimentos a minha família, que me forneceu apoio durante a minha trajetória, além de todo esforço investido na minha educação. À Universidade Federal de São Paulo e a todo o seu corpo docente, em especial a minha professora orientadora Dra. Daniela de Oliveira Melo, que me proporcionou um enorme aprendizado. Também agradeço a sua equipe de mestrandos Daniele Kawakami, Tayanny Biase e Beatriz Minguzzi que me auxiliaram na execução deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Nas últimas duas décadas, a neuromodulação tem testemunhado avanços significativos no desenvolvimento de tecnologias, como a estimulação cerebral profunda (DBS), que vem sendo utilizada e amplamente estudada como uma opção de tratamento alternativo especialmente em pacientes com distonia refratária a terapia convencional. **Objetivo:** Mapear estudos de diferentes delineamentos sobre o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonias. **Materiais e métodos:** Os artigos foram coletados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS, IBECs, BRISA (via BVS), com ausência de restrição quanto ao idioma, período, tipo de estudo ou status de publicação. Foram consideradas elegíveis apenas as publicações que avaliavam o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de todos os tipos de distonia. Posteriormente, as principais informações foram estratificadas de acordo com as características dos estudos e das distonias identificadas para avaliação. **Resultados:** Após a avaliação de 4.133 publicações, foram incluídas 207 publicações. Destas, 197 publicações de estudos primários e 10 de estudos secundários. Com relação aos estudos primários, 178 correspondiam a estudos observacionais e 19 a estudos experimentais. Foram identificadas 10 revisões sistemáticas onde 5 possuíam metanálise e 5 apresentaram síntese apenas descritiva. Entre os estudos primários secundários elegíveis, 139 envolveram pacientes com distonia primária, especialmente associada à mutação TOR1A (DYT1). Apenas 68 estudos envolveram pacientes com distonia secundária, que em sua maioria avaliaram pacientes com distonia induzida por medicamentos, doenças metabólicas, e paralisia cerebral. **Discussão e conclusão:** Foi possível perceber que um dos principais objetivos dos estudos encontrados é a avaliação de quais pacientes são mais propensos a obterem um maior benefício com a DBS. Estes estudos foram em sua maioria observacionais e avaliaram o uso da DBS em diferentes tipos de distonia, analisando potenciais fatores que influenciam na resposta do tratamento. Foram constatadas lacunas e discrepâncias em relação a quantidade de estudos que avaliavam algumas características específicas, especialmente em relação a etiologia, faixa etária, alvo e distribuição corporal, assim como a necessidade de mais estudos clínicos randomizados para garantia de maiores evidências em relação as hipóteses levantadas nos estudos observacionais referentes a eficácia e efeitos adversos, para uma melhor elegibilidade de pacientes.

Palavras-chave: 1.DBs. 2.Estimulação cerebral profunda. 3.Distonia. 4.Revisão de escopo.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the last two decades, neuromodulation has witnessed significant advances in the development of technologies, such as deep brain stimulation (DBS), which has been used and widely studied as an alternative treatment option especially in patients with dystonia refractory to conventional therapy. **Objective:** To map studies of different designs on the use of deep brain stimulation in the treatment of dystonias. **Materials and methods:** The articles were collected from MEDLINE (through Pubmed), EMBASE, Cochrane Library and LILACS, IBECS, BRISA (through BVS) databases, with no restrictions on language, period, type of study or publication status. Only publications that evaluated the use of deep brain stimulation in the treatment of all types of dystonia were considered eligible. Subsequently, the main information was stratified according to the characteristics of the studies and the dystonias identified for evaluation. **Results:** After evaluating 4,133 publications, 207 publications were included. Of these, 197 publications of primary studies and 10 of secondary studies. Regarding primary studies, 178 corresponded to observational studies and 19 to experimental studies. 10 systematic reviews were identified, 5 of which had a meta-analysis and 5 had only a descriptive synthesis. Among the eligible primary secondary studies, 139 involved patients with primary dystonia, especially associated with the TOR1A (DYT1) mutation. Only 68 studies involved patients with secondary dystonia, most of which evaluated patients with drug-induced dystonia, metabolic disorders, and cerebral palsy. **Discussion and conclusion:** It was possible to perceive that one of the main objectives of the studies found is the evaluation of which patients are more likely to obtain a greater benefit from DBS. These studies were mostly observational and evaluated the use of DBS in different types of dystonia, analyzing potential factors that influence treatment response. Gaps and discrepancies were found in relation to the number of studies that evaluated some specific characteristics, especially in relation to etiology, age group, target and body distribution, and also the need for more randomized clinical studies to guarantee greater evidence in relation to the hypotheses raised. in observational studies regarding efficacy and adverse effects, for better patient eligibility.

Keywords: 1.DBs. 2. Deep brain stimulation. 3.Dystonia. 4.Scope review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos. ....	22
Figura 2 - Quantidade de publicações inclusas por ano de publicação.....	23
Figura 3 – Relação dos principais países que mais publicaram sobre a DBS no manejo de distonias. ....	24
Figura 4 – Populações avaliadas nos estudos primários observacionais e experimentais. ....	27
Figura 5 – Relação do número de estudos primários por tipo de alvo. ....	28
Figura 6 – Relação das escalas de mensuração mais utilizadas nos estudos primários.....	29
Figura 7 – Relação de eventos adversos mencionados em estudos primários.....	30
Figura 8 – Populações avaliadas nos estudos primários observacionais e experimentais. ....	31
Figura 9 – Proporção da etiologia primária nos estudos primários e secundários. ...	32
Figura 10 – Populações com distonia primária avaliadas nos estudos primários e secundários.....	34
Figura 11 – Relação da distribuição corporal presente nos estudos primários e secundários que avaliaram distonias primárias.....	35
Figura 12 – Proporção da etiologia secundária nos estudos primários e secundários. ....	36
Figura 13 – Estratificação dos tipos de distonias secundárias avaliadas nos estudos primários e secundários. ....	36
Figura 14 – Populações com distonia primária avaliadas nos estudos primários e secundários.....	37
Figura 15 – Relação da distribuição corporal presente nos estudos primários e secundários que avaliaram distonias secundárias .....	38

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de publicações sobre DBS no tratamento de distonia. ....	18
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Publicações inclusas classificadas de acordo com o país correspondente .....	23
Tabela 2 – Relação entre a quantidade de publicações por tipo de estudo. ....	25
Tabela 3 – Relação de indivíduos inclusos nos estudos observacionais e experimentais. ....	26
Tabela 4 – Estratificação das distonias genéticas avaliadas nos estudos primários e secundários. ....	33

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ECP – Estimulação Cerebral Profunda

DBS – Deep Brain Stimulation

GPI – Globo Pálido Interno

NST – Núcleo Subtalâmico

RE – Revisão de Escopo

RS – Revisão Sistemática

ECRs – Ensaio Clínicos Randomizados

BFMDRS – Burke-Fahn-Marsden motor and disability rating scale

TWSTRS – Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

FDA – Food and Drug Administration

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	13
OBJETIVO.....	17
MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
a) <i>Estratégia de busca</i> .....	18
b) <i>Crítérios de inclusão e exclusão</i> .....	20
c) <i>Elegibilidade das publicações</i> .....	20
d) <i>Extração e análise dos dados principais</i> .....	21
RESULTADOS.....	22
a) <i>Características gerais dos estudos primários e secundários</i> .....	23
Estudos primários .....	26
Estudos secundários.....	30
b) <i>Características das distonias</i> .....	32
Distonias primárias .....	32
Distonias secundárias.....	35
DISCUSSÃO .....	38
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE A.....	46
APÊNDICE B.....	60

## **INTRODUÇÃO**

A neuromodulação é uma das áreas que mais crescem no campo da medicina, envolvendo diversas especialidades e impactando a vida de milhares de pessoas com diferentes tipos de distúrbios. Nas últimas duas décadas, a neuromodulação tem testemunhado avanços significativos em relação a ciência, mecanismos, aplicações clínicas e desenvolvimento de tecnologias (KRAMES; PECKHAM; REZAI, 2009).

Uma das tecnologias de neuromodulação que vem sendo utilizada no tratamento de diversas doenças é a estimulação cerebral profunda. Esta técnica foi utilizada pela primeira vez em 1986 para o 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 distonia (GROISS et al., 2009).

A distonia é o terceiro distúrbio de movimento mais comum, depois da doença de Parkinson e tremor essencial, com uma estimativa de prevalência geral de 164 por milhão (STEEVES et al., 2012). Seu principal tratamento é realizado através da aplicação de toxina botulínica, especialmente em distonias focais, e por medicamentos anticolinérgicos. Entretanto, devido a complexidade e diferentes graus de severidade da distonia, muitas vezes as opções terapêuticas são insuficientes ou demandam doses cada vez maiores, aumentando os riscos de efeitos adversos (SKOGSEID, 2008). Nesse sentido, a introdução da estimulação cerebral profunda vem sendo utilizada e amplamente estudada como uma opção de tratamento alternativo, especialmente em pacientes com distonia refratária a terapia convencional.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP), ou Deep Brain Stimulation (DBS), é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de diversas doenças neurológicas. Seus princípios fisiológicos básicos correspondem na promoção de efeitos elétricos e neuroquímicos locais e 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 (HERRINGTON; CHENG; ESKANDAR, 2016).

Essas modulações são realizadas por um sistema de eletrodos estereotaticamente implantados no alvo cerebral desejado, conectados por via subcutânea a um gerador de impulsos elétricos, normalmente localizado na parte superior do peito (HERRINGTON; CHENG; ESKANDAR, 2016). A estimulação elétrica pode ser aplicada em alta ou baixa frequência, com variados graus de intensidade ou duração, e produzida com uma tensão ou corrente constante. Esses parâmetros são regulados por um controle remoto que se comunica com o dispositivo gerador de impulsos elétricos, garantindo um tratamento customizado e facilmente ajustável para cada paciente.

Com o advento dessa metodologia no tratamento da doença Parkinson e tremor essencial, o aperfeiçoamento da técnica de estimulação cerebral profunda se tornou uma opção atrativa como tratamento de distúrbios psiquiátricos e outros distúrbios do movimento, como a distonia.

A distonia é um distúrbio neurológico caracterizado por contrações musculares involuntárias, de forma sustentada ou descontínua, que ocasionam tremores, posturas e movimentos anormais (ALBANESE et al., 2013). A fisiopatologia dessa doença ainda não é totalmente compreendida, mas considera-se que a perda da inibição neuronal, a plasticidade sensorio motora excessiva e o processamento sensorial defasado são fatores que contribuem para a consumação do distúrbio motor (TISCH; LIMOUSIN, 2020).

Uma vez que a distonia é uma manifestação neurológica de diversas condições, pode ser classificada, de acordo com a Movement Disorders Society, em dois eixos baseados nas características clínicas e na etiologia. Essa classificação tem como objetivo principal, facilitar o reconhecimento clínico, o diagnóstico e, por consequência, uma escolha terapêutica adequada (FIGUEIREDO, 2017).

Com relação as manifestações clínicas, as características são atribuídas de acordo com a idade de início, distribuição corporal, padrão temporal e qualquer manifestação clínica associada (FIGUEIREDO, 2017).

As áreas corpóreas afetadas pela distonia correspondem as regiões craniana, cervical, laringe, tronco, membros superiores e inferiores (GRÜTZ; KLEIN, 2021). Estas porções podem estar envolvidas de maneira individual ou combinada, e estão sujeitas a possibilidade de progressão para locais previamente não envolvidos (ALBANESE et al., 2013). Com relação a distribuição corporal, a distonia pode ser classificada como focal, segmentar e generalizada.

A distonia pode ocorrer de maneira isolada ou combinada com outros distúrbios do movimento e associada a outras manifestações neurológicas ou sistêmicas (FIGUEIREDO, 2017). A presença ou ausência dessas associações são relevantes para a caracterização da distonia, uma vez que também foram elucidadas manifestações não relacionadas a problemas motores, como deficiências cognitivas tipicamente observadas em síndromes distônicas degenerativas ou progressivas (ALBANESE et al., 2013).

Como o próprio termo sugere, a distonia isolada, se refere a condição na qual a distonia é a única característica clínica, com exceção de tremores (KLEIN, 2014). Nesse caso, a contribuição genética é a principal causa do distúrbio motor, normalmente hereditária ou idiopática, isto é, por causa desconhecida ou por suscetibilidade genética em conjunção de fatores ambientais. Pode ser classificada em distonia precoce e distonia de início na fase adulta (PANA; SAGGU, 2021).

A distonia precoce é iniciada na infância e geralmente progride rapidamente para um estado generalizado. Sua etiologia mais aceita está relacionada a mutações nos genes DTY1 e DTY6. Já a distonia de início na fase adulta, normalmente é idiopática e não progride para um estado generalizado, podendo envolver as regiões craniana, cervical, músculos braquiais ou permanecer de maneira focal ou segmentar (ALBANESE et al., 2013).

Em relação a distonia combinada, na maioria dos casos, está associada a doença de Parkinson (RODRIGUES et al., 2019), onde ocorrem manifestações extrapiramidais entre outras características parkinsonianas típicas, como o déficit cognitivo.

A etiologia da distonia também pode ser classificada de acordo com as alterações anatômicas identificáveis, pelos padrões de herança genética e pela forma adquirida. (ALBANESE et al., 2013)

Uma vez que a distonia é uma doença bastante heterogênea, não existe uma descrição uniforme ou definida das alterações anatômicas no sistema nervoso (GRÜTZ; KLEIN, 2021). De maneira geral, é possível identificar modificações em áreas envolvidas no controle motor como os núcleos da base, tálamo, cerebelo e córtex cerebral (PANA; SAGGU, 2021). Em outras variações da distonia, também foram evidenciadas a presença de corpos de inclusão no tronco encefálico e anormalidades histopatológicas, como alterações no tamanho de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo ou neurônios de Purkinje cerebelares com estruturas dendríticas anormais, que podem evoluir a uma perda axonal ou dendrítica e prejudicar o processo de comunicação neural (ALBANESE et al., 2013). Portanto, a evidência de degeneração, seja a nível macroscópico, microscópico ou molecular, fornece um meio útil para discriminar subgrupos de distonia em formas degenerativas e não degenerativas.

De acordo com ALBANESE et al., 2013, as distonias hereditárias podem ser subdivididas em autossômica dominante, autossômica recessiva, recessiva ligada ao cromossomo X e de herança mitocondrial. Por outro lado, as distonias adquiridas, também denominadas como distonias secundárias, são desencadeadas por doenças e fatores ambientais como lesão cerebral perinatal, septicemia, inflamação, medicamentos, agentes tóxicos, problemas vasculares e neoplasias cerebrais.

Uma vez que ainda não existe uma cura definitiva para a distonia, os tratamentos disponíveis objetivam amenizar os sintomas. O tratamento é especificado de acordo com o paciente, tipo e gravidade do distúrbio motor.

A primeira lógica terapêutica consolidada é baseada no bloqueio da acetilcolina, principal neurotransmissor da placa motora. A toxina botulínica, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, e medicamentos anticolinérgicos, como o triexifenidil, promovem a interrupção da transmissão neuronal com consequente bloqueio neuromuscular.

Agentes dopaminérgicos, como a levodopa, e agonistas gabaérgicos, como o baclofeno e medicamentos benzodiazepínicos, também são utilizados no tratamento da distonia, devido a ação neuromodulatória na transmissão dopaminérgica (PANA; SAGGU, 2021).

A palidotomia e a talamotomia foram alternativas cirúrgicas utilizadas como tratamento da distonia, mas entraram em desuso devido aos efeitos colaterais permanentes e debilitantes, como a disartria (PANA; SAGGU, 2021). Esses procedimentos foram então substituídos pela cirurgia de estimulação cerebral profunda, uma metodologia reversível e ajustável.

Entretanto, a estimulação cerebral profunda é preferencialmente direcionada para pacientes refratários a terapia medicamentosa convencional ou que apresentam reações adversas medicamentosas, resistentes a toxina botulínica ou em estágios avançados de distonia, onde o distúrbio motor se torna um fator suficientemente debilitante, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente (LEE; DEOGAONKAR; REZAI, 2007).

Segundo LEE; DEOGAONKAR; REZAI, 2007, a principal hipótese sobre a origem das alterações referentes a plasticidade sensório-motora e ao desequilíbrio no processo de inibição neuronal na distonia, sugere o comprometimento direto nos núcleos da base, como o globo pálido interno (GPi), núcleo subtalâmico (NST) e tálamo, ou de suas conexões com outras estruturas cerebrais. Nesse sentido, a DBS no tratamento da distonia é um tratamento alternativo que tem como objetivo restabelecer o equilíbrio das alterações cerebrais, através de estímulos elétricos nos núcleos da base, de acordo com o efeito fisiológico desejado.

## **OBJETIVO**

Mapear estudos de diferentes delineamentos sobre o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonias.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão de escopo (RE) sobre o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de distonias. Ao contrário de outras revisões que tendem a abordar questões relativamente precisas, como as revisões sistemáticas (RS), as RE podem ser utilizadas no mapeamento dos principais conceitos relacionados a um campo de pesquisa, para identificar e analisar lacunas de informação sobre um determinado tópico, examinar os tipos de delineamento de estudos referentes a um tipo de assunto ou como precursores de revisões sistemáticas. (SALMOND; BENNETT, 2021)

### a) Estratégia de busca

Os artigos foram coletados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS, IBECs, BRISA (via BVS) em 16 de setembro de 2021. Como estratégia de busca, foram aplicados descritores específicos nas bases de dados, com ausência de restrição quanto ao idioma, período, tipo de estudo ou status de publicação (resumo ou texto completo). Foram conduzidas ainda buscas no website Opengrey (<https://opengrey.eu>) e na plataforma de preprints Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>), além de realizar uma busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Os termos específicos utilizados na estratégia de busca estão descritos no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de publicações sobre DBS no tratamento de distonia.

Base de dados	Estratégia de busca	Hits
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	1.934

	<p>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))</p>	
EMBASE	<p>('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)</p>	2.050
Cochrane Library	<p>#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</p>	140

	#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, IBECs, BRISA (via BVS)	(mh:("Distonia") OR ("Distonia") OR (Dystonia) OR (Distonía) OR mh:(" Dystonic Disorders") OR ("Distúrbios Distônicos") OR ("Trastornos Distónicos") OR ("Câimbra do Escr*") OR ("Cãibra 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"))	9

Fonte: Elaboração própria

### *b) Critérios de inclusão e exclusão*

Foram consideradas elegíveis apenas as publicações que avaliavam o uso da estimulação cerebral profunda no tratamento de todos os tipos de distonia. Publicações com idioma não correspondente ao português, inglês e espanhol foram desconsiderados, assim como publicações do tipo editoriais, comentários, revisões narrativas, protocolos de estudos ou revisões ou ainda relatos de caso, ou seja, que possuíam uma população com menos de 10 indivíduos. Foram incluídas revisões sistemáticas e estudos primários como estudos clínicos e observacionais, independentemente se publicados como artigo completo ou resumo de congresso. Não foi realizada restrição por data.

### *c) Elegibilidade das publicações*

O banco de publicações obtido após a condução da busca foi adicionado ao gerenciador de bibliografia Mendeley® para identificação e exclusão de duplicatas. Posteriormente, o banco foi importado para o software Rayyan® para a realização da primeira etapa de elegibilidade (triagem através da leitura de títulos e resumos por dois avaliadores independentes). As publicações que atenderam aos critérios de elegibilidade foram selecionadas para leitura integral do texto a fim de confirmar se atendiam plenamente aos critérios de elegibilidade – essa etapa também foi feita por dois avaliadores independentes. As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro

avaliador. Também foram identificadas quais publicações referiam-se ao mesmo estudo.

*d) Extração e análise dos dados principais*

Os dados extraídos dos estudos inclusos foram resumidos e estratificados de acordo com os aspectos gerais dos estudos primários e secundários, e das características das distonias.

As características gerais dos estudos considerados, foram avaliadas em relação ao ano de publicação, país de origem, delineamento dos estudos primários e secundários (estudos observacionais, estudos experimentais e revisões sistemáticas), população, número de indivíduos avaliados, tipo e alvo de aplicação da DBS, escalas de mensuração motora, tipos de controle, principais tópicos abordados e desfechos obtidos (eficácia e segurança). Foi considerado como país de origem da publicação aquele descrito para o autor correspondente.

Em relação as características da distonia, a etiologia foi estratificada de acordo com as origens primária e secundária. Foram consideradas primárias as distonias de origem genética e secundárias as distonias induzidas por outros fatores (como lesão cerebral perinatal, inflamação, infecção, medicamentos, problemas vasculares, traumas, paralisia cerebral e doenças metabólicas). As distonias genéticas foram estratificadas em relação a mutação associada. Além da etiologia, foram analisadas as distribuições anatômicas mais presentes em cada tipo de distonia e quais tipos de estudo e populações envolveram cada etiologia.

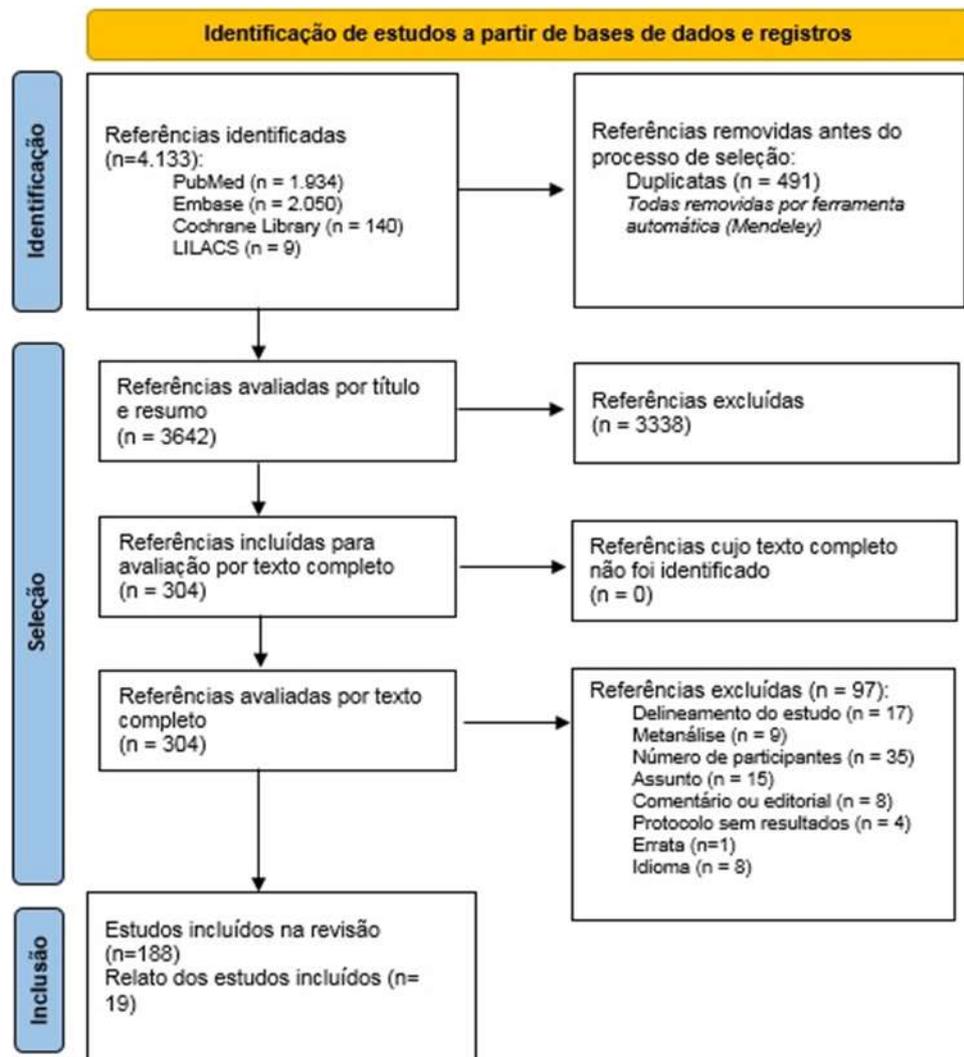
Essas informações foram representadas através de tabelas, quadros, imagens e gráficos, a fim de facilitar a interpretação e compreensão dos resultados.

A discussão foi elaborada a partir dos principais resultados dos estudos primários e principalmente das revisões sistemáticas inclusas na presente revisão de escopo.

## RESULTADOS

Inicialmente, foram identificadas 4.133 publicações. Após a exclusão de 491 duplicatas e triagem pela leitura preliminar de títulos e resumos, apenas 304 publicações foram selecionadas para leitura do texto completo, como pode ser observado na **figura 1**. Ao final, foram incluídas 207 publicações. A relação das publicações inclusas nessa revisão de escopo está disponível no **apêndice A**.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.

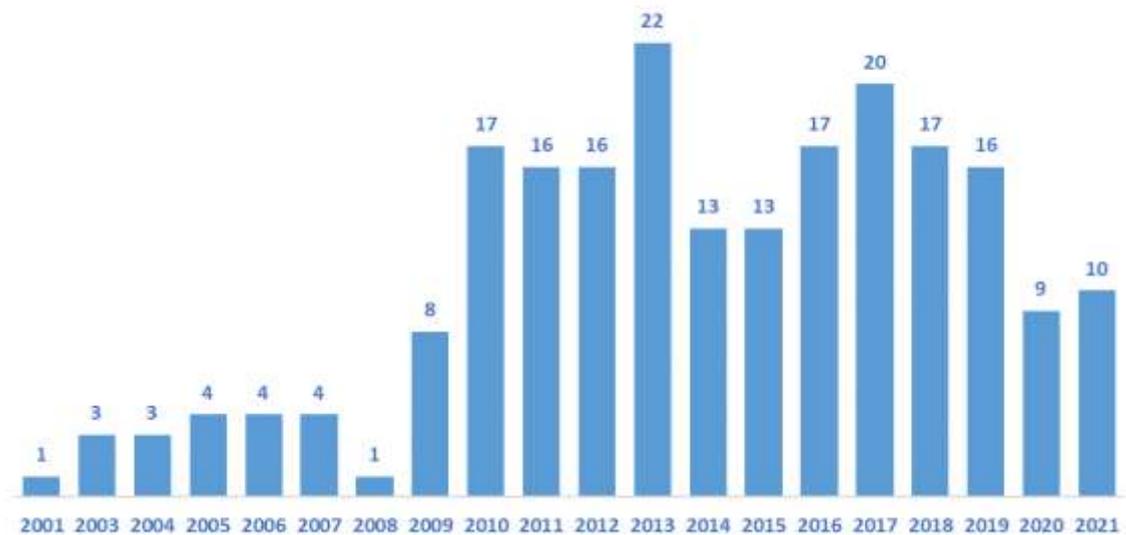


Fonte: elaboração própria

a) Características gerais dos estudos primários e secundários

Todas as publicações foram disponibilizadas no período entre 2001 e 2021, sendo a maioria (194; 90,7%) publicadas a partir de 2009 como pode ser observado na **figura 2**.

**Figura 2** - Quantidade de publicações inclusas por ano de publicação.



Fonte: elaboração própria

A **Tabela 1** mostra a distribuição das publicações em relação aos países envolvidos, sendo possível constatar que os países que mais publicaram sobre a DBS no manejo de distonias foram os Estados Unidos (40; 18,7%), Alemanha (33; 15,4%), Reino Unido (25; 11,7%), China (19; 8,9%), Itália (15; 7,0%) e França (14; 6,5%), como também demonstrado na **figura 3**.

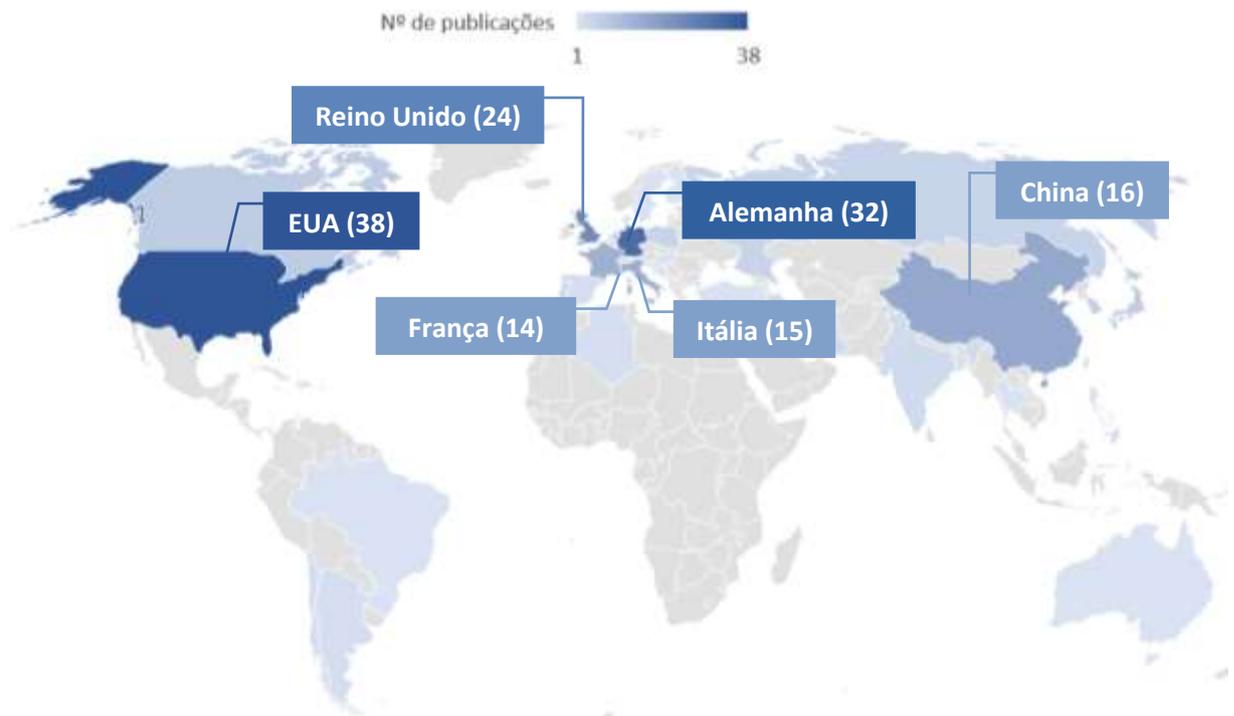
**Tabela 1** – Publicações inclusas classificadas de acordo com o país correspondente

RELAÇÃO DE PUBLICAÇÕES INCLUSAS DE ACORDO COM O PAÍS CORRESPONDENTE					
Países	Nº de publicações	%	Países	Nº de publicações	%
<b>Estados Unidos</b>	<b>38</b>	18,4	Filipinas	2	1,0
<b>Alemanha</b>	<b>32</b>	15,5	Argentina	2	1,0
<b>Reino Unido</b>	<b>24</b>	11,6	Croácia	2	1,0

<b>China</b>	<b>16</b>	7,7	Argélia	2	1,0
<b>Itália</b>	<b>15</b>	7,2	Chile	2	1,0
<b>França</b>	<b>14</b>	6,8	Eslovênia	2	1,0
Canadá	7	3,4	Hungria	2	1,0
Japão	7	3,4	Espanha	2	1,0
Coréia	6	2,9	Suécia	1	0,5
Polônia	5	2,4	Turquia	1	0,5
Rússia	5	2,4	Austrália	1	0,5
Holanda	5	2,4	Brasil	1	0,5
Portugal	4	1,9	Dinamarca	1	0,5
Índia	3	1,4	Finlândia	1	0,5
Irã	3	1,4	Tailândia	1	0,5
<b>TOTAL</b>				<b>207</b>	

Fonte: elaboração própria

**Figura 3** – Relação dos principais países que mais publicaram sobre a DBS no manejo de distonias.



Fonte: elaboração própria

Entre as 207 publicações incluídas, foram identificadas 197 publicações de estudos primários e 10 de estudos secundários. Com relação aos estudos primários, 178 (86,0%) correspondiam a estudos observacionais e 19 (9,2%) a estudos experimentais. Foram identificadas 10 revisões sistemáticas (10; 4,8%), onde 5 possuíam metanálise e 5 apresentaram síntese apenas descritiva.

**Tabela 2** – Relação entre a quantidade de publicações por tipo de estudo.

QUANTIDADE DE PUBLICAÇÕES POR TIPO DE ESTUDO	
Tipos de estudos	Quantidade
<b>Observacionais (n = 178)</b>	
Coorte	153
Série de casos	21
Transversal	2
Caso-controle	2
<b>Experimentais (n = 19)</b>	
Ensaio clínico não randomizado	15
Ensaio clínico randomizado	4
<b>Revisões sistemáticas (n = 10)</b>	
Revisão sistemática com metanálise	5
Revisão sistemática sem metanálise	5
<b>TOTAL</b>	<b>207</b>

Fonte: elaboração própria

De acordo com a **Tabela 2**, entre os 178 estudos observacionais, o estudo de coorte foi o mais comumente publicado (153; 86,0%), seguido das séries de casos (21; 11,8%), estudos transversais (2; 1,1%) e caso-controle (2; 1,1%), respectivamente. Com relação aos 19 estudos experimentais, foram identificados 15 estudos clínicos não randomizados e 4 estudos clínicos randomizados (ECRs).

### Estudos primários

Entre as 197 publicações de estudos primários, 19 se referiam a relatos de estudos previamente incluídos, resultando em 178 estudos elegíveis (160 estudos observacionais e 18 estudos experimentais).

O número de indivíduos incluídos nos estudos primários variou entre 10 a 455 nos estudos observacionais e entre 10 a 62 nos estudos experimentais.

A maioria dos estudos observacionais (66; 41,3%) incluíam apenas 10 a 15 indivíduos e somente 5 (3,1%) estudos incluíam mais de 100 pacientes. Assim como nos estudos observacionais, a maioria dos ensaios clínicos (11, 61,1%) incluíam 10 a 15 indivíduos e apenas 2 (11,1%) estudos incluíam mais de 40 pacientes como demonstrado na **Tabela 3**.

**Tabela 3** – Relação de indivíduos incluídos nos estudos observacionais e experimentais.

RELAÇÃO DE INDIVÍDUOS INCLuíDOS NOS ESTUDOS		
Nº de indivíduos	Nº de estudos	%
<b>Observacionais (n = 160)</b>		
10 – 15	66	41,3
16 – 30	52	32,5
31 – 60	27	16,9
61 – 95	10	6,3
106 – 455	5	3,1
<b>Estudos experimentais (n = 18)</b>		
10 – 15	11	61,1
20 – 31	5	27,8
40 - 62	2	11,1

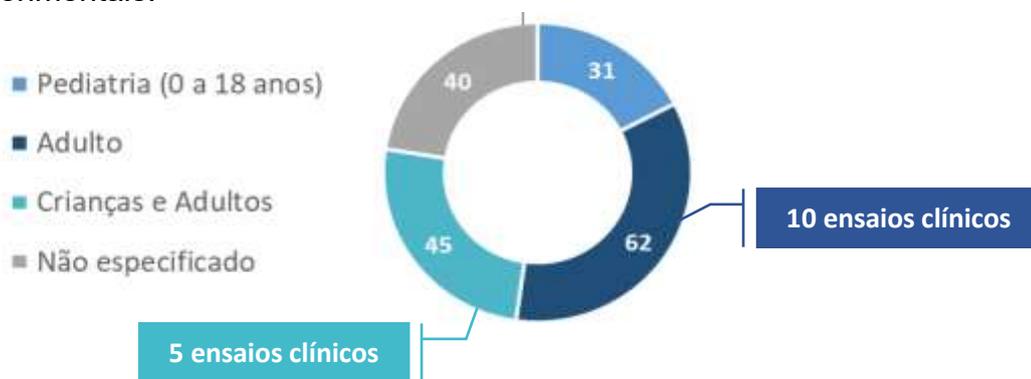
Fonte: elaboração própria

Entre os 178 estudos primários (observacionais e experimentais), a maioria envolveu exclusivamente a população adulta (62; 34,8%), enquanto que apenas 31

(17,4%) avaliaram especificamente a população pediátrica. Também foram identificados 45 (25,3%) estudos com uma população mista de crianças e adultos e 40 (22,5%) estudos que não especificaram a faixa etária da população avaliada.

Dos 18 estudos experimentais, 10 ensaios clínicos avaliaram exclusivamente adultos, 5 incluíram pacientes pediátricos e adultos, e 3 não especificaram a população – **figura 4**.

**Figura 4** – Populações avaliadas nos estudos primários observacionais e experimentais.



Fonte: elaboração própria

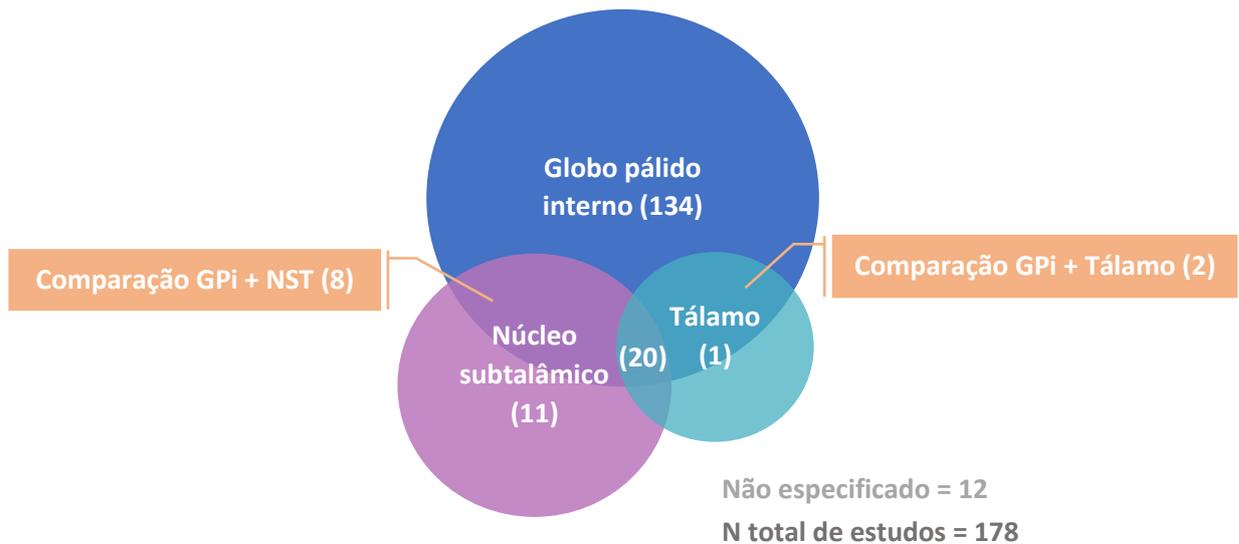
Dentre os 18 estudos experimentais, a maioria dos estudos clínicos avaliaram populações exclusivamente com distonia primária (9; 50,0%). Os demais avaliaram especificamente pacientes com distonia secundária (3; 16,7%) ou ambas as etiologias (1; 5,6%), e 5 (27,8%) não especificaram a etiologia.

Referente aos 4 ECRs identificados, 3 utilizaram sham como controle e o outro estudo teve como objetivo comparar os alvos utilizados na estimulação cerebral profunda. Destes, a avaliação da DBS em indivíduos com distonia tardia foi o único ECR que avaliou pacientes com distonia secundária.

De maneira geral, o alvo mais avaliado nos estudos primários foi o globo pálido interno (134; 75,3%) e a aplicação bilateral (111; 62,4%) foi a mais empregada. Os demais estudos avaliaram a estimulação em outros núcleos da base, como o núcleo subtalâmico (11; 6,2%), tálamo (1; 0,6%), 20 (11,2%) avaliaram mais de um alvo e 12 (6,7%) não especificaram o alvo. Entre as publicações que avaliaram mais

de um alvo, foram identificados 8 estudos comparativos sobre a eficácia da DBS em relação aos alvos GPi e NST e apenas 2 estudos comparativos relacionados ao GPi e tálamo – **figura 5**.

**Figura 5** – Relação do número de estudos primários por tipo de alvo.



Fonte: elaboração própria

Para avaliar os resultados, duas escalas foram as mais utilizadas: Burke-Fahn-Marsden motor and disability rating scale (BFMDRS) (115; 70,1%) e Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) relatada por 36 (22,0%) estudos – **figura 6**.

**Figura 6** – Relação das escalas de mensuração mais utilizadas nos estudos primários.

ESCALAS DE AVALIAÇÃO MOTORA			
Sigla	Nome	Nº de publicações	%
<b>BFMDRS</b>	Burke-Fahn-Marsden motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD)	115	70,1%
<b>TWSTRS</b>	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	36	22,0%
<b>UDRS</b>	Unified Dystonia Rating Scale	8	4,9%
<b>GDS</b>	Global Dystonia Scale	3	1,8%
<b>BAD</b>	Barry-Albright Dystonia Scale	1	0,6%
<b>UMRS</b>	Unified Myoclonus Rating Scale	1	0,6%
<b>TOTAL</b>		<b>164*</b>	

\*Valor total referente a quantidade de estudos que utilizaram cada escala de mensuração motora e não ao valor total de estudos primários.

Fonte: elaboração própria

Em relação aos eventos adversos, a maioria dos estudos primários não informaram problemas relacionados a DBS. Estes eventos podem ser relacionados ao hardware (como infecção, hemorragia, quebra de eletrodos, deslocamento e quebra dos fios) ou relacionados à estimulação (disartria, disfagia, problemas relacionados com a marcha). Os problemas mais relatados pelos estudos primários foram infecção (54; 14,5%), disartria (37; 9,9%) e migração de eletrodos (25; 6,7%) – **figura 7**.

**Figura 7 – Relação de eventos adversos mencionados em estudos primários.**

EVENTOS ADVERSOS EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS E EXPERIMENTAIS			
Problemas	Nº de publicações	%	
Não informado	85	22,8%	
Infecção	54	14,5%	
Disartria	37	9,9%	
Migração de eletrodos	25	6,7%	
Quebra de fios	15	4,0%	
Feridas	13	3,5%	
Disfagia	13	3,5%	
Piora da distonia	13	3,5%	
Depressão	12	3,2%	
Revisão de eletrodo	12	3,2%	
Mudança no padrão de marcha	8	2,1%	
Bradicinesia	8	2,1%	
Parestesias	9	2,4%	
Hematoma	7	1,9%	
Fadiga	8	2,1%	
Nenhuma eficácia	8	2,1%	
Hemorragia	7	1,9%	
Ansiedade	6	1,6%	
Alterações de humor	5	1,3%	
Óbito	5	1,3%	
Dor	4	1,1%	
Epilepsia	4	1,1%	
Falha nos eletrodos	4	1,1%	
Não houve problemas	4	1,1%	
Alteração no padrão de sono	3	0,8%	
Micrografia	2	0,5%	
Psicose	2	0,5%	
<b>Total</b>	<b>373*</b>	<b>100%</b>	

\*Valor total referente a quantidade de estudos que mencionaram cada evento adverso e não ao valor total de estudos primários.

Fonte: elaboração própria

### Estudos secundários

Foram identificadas 10 revisões sistemáticas, publicadas entre 2012 e 2020, das quais apenas duas delas incluíram avaliação do risco de viés.

O número de participantes incluídos variou de 50 a 1.505 indivíduos. Destes, 5 cinco estudos envolveram tamanhos de amostra com menos de 200 pacientes, 4

estudos envolveram tamanhos de amostra acima de 300 pacientes e apenas um estudo não informou o número de indivíduos incluídos.

Entre as RS, 1 delas avaliou especificamente a população pediátrica e outro somente adultos, 3 incluíram tanto crianças quanto adultos e 5 não especificaram a faixa etária, como demonstrado na **figura 8**.

**Figura 8** – Populações avaliadas nos estudos secundários.



Fonte: elaboração própria

Todos os estudos relataram dados utilizáveis sobre as escalas de Burke-Fahn-Marsden motor and disability rating scale (BFMDRS) ou Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). No entanto, na maioria dos casos, estes apresentavam detalhes insuficientes sobre as mudanças nos escores.

Com relação aos tipos de estudos inclusos, 7 RS incluíram todos os tipos de estudo. Destas, 3 não relataram exceção quanto ao tipo de estudo e 4 apresentaram exceções que variavam quanto a relatos ou série de casos, revisões não sistemáticas, editoriais e resumos de congresso. Entre as demais RS, 2 eram revisões sistemáticas de ECRs e 1 delas não apresentou informações sobre os estudos incluídos. As características das RS estão disponíveis no **Apêndice B**.

Entre as 10 RS, 3 compararam resultados de DBS em distonias primárias e secundárias, todas sugerindo resultados mais significativos entre pacientes com distonia primária. Em relação aos demais estudos, 2 se referiam a distonia primária

associada a mutação genética, 2 eram relacionados a distonia induzida por medicamento e 3 não especificaram a etiologia, mas também sugeriram melhora com o uso de DBS. Dessas 10 RS, cinco incluíam resultados de metanálise.

A maioria das RS analisaram a associação entre fatores preditivos e melhores resultados com o uso da DBS. Entre os fatores preditivos destacam-se a influência da etiologia, distribuição anatômica, idade, tempo de duração da doença, severidade da distonia, presença de alterações ortopédicas e posicionamento ideal dos eletrodos.

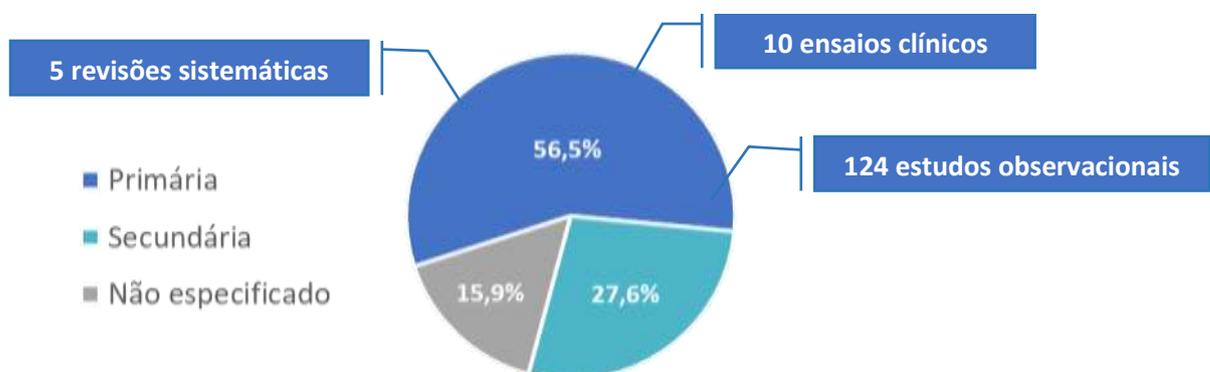
Também foram discutidos problemas relacionados a estimulação cerebral profunda, como eventos adversos relacionados a manifestações clínicas paralelas a distonia e à segurança do tratamento, assim como as limitações encontradas nas publicações inerentes aos riscos de viés de seleção, publicação e fatores de confusão.

#### *b) Características das distonias*

##### **Distonias primárias**

Entre os 178 estudos primários e 10 estudos secundários elegíveis, 139 (56,5%) envolveram pacientes com distonia primária. Dentre esses estudos, 10 foram ensaios clínicos, 124 estudos observacionais e 5 revisões sistemáticas – **figura 9**.

**Figura 9** – Proporção da etiologia primária nos estudos primários e secundários.



Fonte: elaboração própria

Destes, a maioria (71, 51,1%) não especificaram a mutação genética associada. Entre os estudos que informaram, a distonia primária associada à mutação TOR1A (DYT1) foi a mais estudada (56; 62,2%), como demonstrado na **tabela 4**.

**Tabela 4** – Estratificação das distonias genéticas avaliadas nos estudos primários e secundários.

DISTONIAS GENÉTICAS					
Tipo	Gene	Herança	Classificação	Nº de Publicações	%
DYT1	TOR1A	Autossômica dominante	Distonia precoce generalizada	56	62,2%
DYT6	THAP1	Autossômica dominante	Distonia torcional	11	12,2%
DYT11	SGCE	Autossômica dominante	Distonia mioclônica	9	10,0%
DYT3	PARK-TAF1	Cromossômica	Distonia-parkinsonismo ligada ao cromossomo X	7	7,8%
DYT28	KMT2B	Autossômica dominante	Distonia precoce	2	2,2%
DYT5	GCH1	Autossômica dominante	Distonia responsiva à levodopa (síndrome de Segawa)	1	1,1%
DYT24	ANO3	Autossômica dominante	Distonia crânio-cervical de início na idade adulta	1	1,1%
DYT25	GNAL	Autossômica dominante	Distonia crânio-cervical de início na idade adulta	1	1,1%
DYT16	PRKRA	Autossômica ressessiva	Distonia-parkinsonismo precoce	1	1,1%
Mitocondrial	MT-ATP6	Mitocondrial	Síndrome de Leigh	1	1,1%
<b>TOTAL</b>				<b>90*</b>	

\*Valor total referente a quantidade de estudos que mencionaram cada mutação genética e não ao valor total de estudos primários e secundários.

Fonte: elaboração própria

De acordo com a **figura 10**, a população adulta foi a mais avaliada (45, 32,4%), enquanto que apenas 28 (20,1%) estudos avaliaram especificamente a população pediátrica. Também foram identificados 41 (29,5%) estudos com uma

população mista de crianças e adultos e 25 (18,0%) estudos que não especificaram a faixa etária da população avaliada.

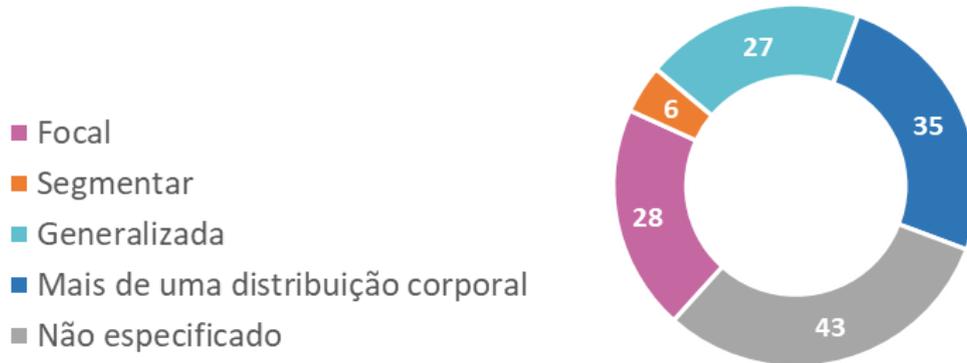
**Figura 10** – Populações com distonia primária avaliadas nos estudos primários e secundários.



Fonte: elaboração própria

Em relação a distribuição corporal, a maioria (43; 30,9%) dos estudos que envolviam pacientes com distonia primária não especificaram a região anatômica. Foram identificados 28 (20,1%) estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com distonia focal, 27 (19,4%) que envolveram apenas indivíduos com distonia generalizada, 6 (4,3%) estudos que envolveram exclusivamente indivíduos com distonia segmentar e 35 (25,2%) que incluíram pacientes com mais de uma distribuição corporal. Dos estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com distonia focal, 18 avaliaram pacientes com distonia cervical, 8 avaliaram indivíduos com síndrome de Meige e os demais avaliaram pacientes com distonia laríngea e de membros – **figura 11**.

**Figura 11** – Relação da distribuição corporal presente nos estudos primários e secundários que avaliaram distonias primárias



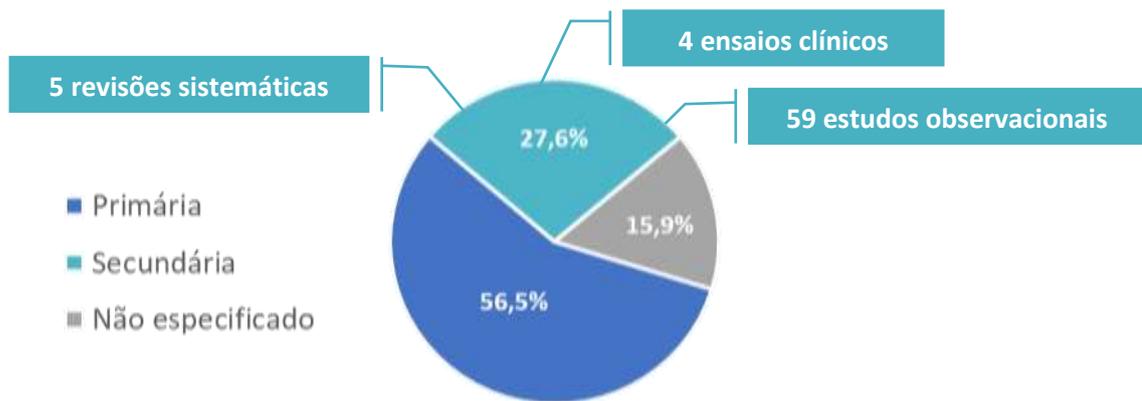
Fonte: elaboração própria

De forma geral, os estudos concluem que a utilização da DBS para o tratamento da distonia nesses casos é eficaz e segura, especialmente associada à mutação DYT1.

### **Distonias secundárias**

Entre os 178 estudos primários e 10 estudos secundários elegíveis, 68 (27,6%) envolveram pacientes com distonia secundária. Dentre esses estudos, 4 foram ensaios clínicos, 59 estudos observacionais e 5 revisões sistemáticas – **figura 12**.

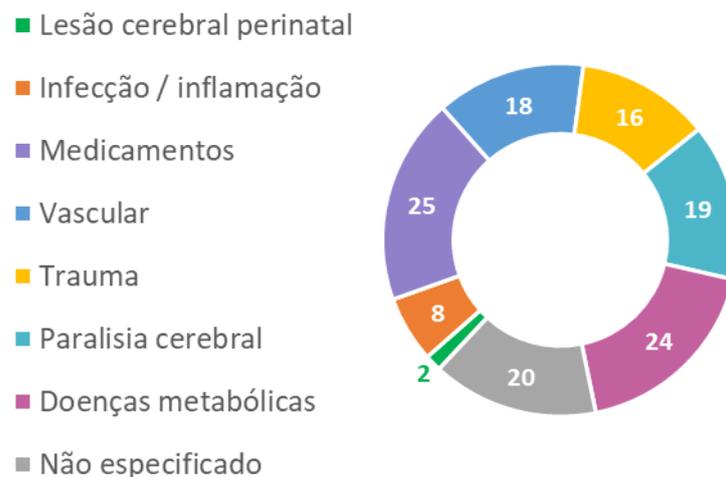
**Figura 12** – Proporção da etiologia secundária nos estudos primários e secundários.



Fonte: elaboração própria

Medicamentos, paralisia cerebral, trauma, doenças metabólicas, problemas vasculares, infecção ou inflamação e lesão perinatal, foram citados como os fatores desencadeadores da distonia secundária. Destes, a maioria dos estudos avaliaram pacientes com distonia induzida por medicamentos (25; 18,9%), doenças metabólicas (24; 18,2%), e paralisia cerebral (19; 14,4%), como demonstrado na **figura 13**.

**Figura 13** – Estratificação dos tipos de distonias secundárias avaliadas nos estudos primários e secundários.



Fonte: elaboração própria

De acordo com a **figura 14**, a população pediátrica foi a mais avaliada (24, 35,3%), enquanto que apenas 11 (16,2%) estudos avaliaram especificamente a população adulta. Também foram identificados 20 (29,4%) estudos com uma população mista de crianças e adultos e 13 (19,1%) estudos que não especificaram a faixa etária da população avaliada.

**Figura 14** – Populações com distonia primária avaliadas nos estudos primários e secundários.



Fonte: elaboração própria

Em relação a distribuição corporal, a maioria (33; 48,5%) dos estudos que envolviam pacientes com distonia secundária não especificaram a região anatômica. Foram identificados 3 (4,4%) estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com distonia focal, 12 (17,6%) que envolveram apenas indivíduos com distonia generalizada, 2 (2,9%) estudos que envolveram exclusivamente indivíduos com distonia segmentar e 18 (26,5%) que incluíram pacientes com mais de uma distribuição corporal. Dos estudos que avaliaram exclusivamente pacientes com distonia focal, 2 avaliaram pacientes com distonia cervical, e o outro avaliou pacientes com distonia de membros – **figura 15**.

**Figura 15** – Relação da distribuição corporal presente nos estudos primários e secundários que avaliaram distonias secundárias



Fonte: elaboração própria

## DISCUSSÃO

Nessa revisão de escopo foram identificados 197 estudos primários e 10 estudos secundários sobre o uso da DBS no tratamento de distonias. Chama a atenção que a DBS foi aprovada nos Estados Unidos apenas em 2003 para o tratamento em adultos e crianças com distonia e ainda assim apresenta um volume importante de publicações recentes, sugerindo um aumento do interesse no uso dessa tecnologia, sobretudo considerando os quadros com resultados menos expressivos com a toxina botulínica (VIDAILHET et al., 2013).

Com relação aos estudos secundários 5 RS apresentaram síntese apenas descritiva, e 5 possuíam metanálise, melhorando o poder estatístico da análise, assim como a precisão da estimativa do efeito do tratamento. Embora tenham sido encontradas essas revisões sistemáticas, apenas 2 descreveram risco de viés, o que seria importante para verificação de erros sistemáticos nos estudos considerados e avaliação da qualidade metodológica.

Entre os estudos primários, os principais tipos de estudos identificados foram os estudos observacionais, especialmente os estudos de coorte. Estes estudos são

importantes para o levantamento de hipóteses, pois acompanham e analisam a relação entre a exposição de uma população a fatores de risco e o desfecho obtido, principalmente em populações heterogêneas como a distonia, onde a faixa etária, as manifestações clínicas e as etiologias são bastante diversificadas (FERNANDA LIMA-COSTA; MARIA BARRETO; REVISÃO, 2003).

As hipóteses geradas em relação a eficácia da DBS, giravam em torno especialmente das disparidades identificadas em relação ao benefício obtido por pacientes em uma população estudada, ainda que possuíssem o mesmo tipo de distonia, com a mesma origem etiológica ou a mesma faixa etária. Foi possível perceber que um dos principais objetivos dos estudos encontrados é a definição de quais pacientes são mais propensos a obterem um maior benefício com a DBS e, deste modo, os estudos publicados discutiam possíveis fatores preditivos para uma terapia bem sucedida (ARTUSI et al., 2020).

Dois pontos que dificultam a identificação de populações com melhor resposta a DBS seriam o pequeno número de pacientes estudados e o delineamento dos estudos primários (REN et al., 2021). Em sua maioria, os estudos primários possuíam entre 10 a 15 pacientes, fazendo com que o desfecho obtido tenha sido limitado a uma amostra de variáveis insuficiente.

Ainda que exista uma quantidade considerável de estudos identificados que incluíram pacientes com diferentes faixas etárias, distribuições anatômicas e ambas as etiologias, a distribuição desses pacientes nos estudos muitas vezes não foi especificada ou homogênea. Portanto, devido a predominância de uma variável, especialmente em estudos de coorte com uma população mista e reduzida, não são fornecidas informações conclusivas sobre os motivos pelos quais alguns pacientes respondem melhor ao tratamento de estimulação cerebral profunda.

Foi possível observar a discrepância entre estudos que avaliavam as distonias primárias e secundárias. A maioria dos estudos avaliaram indivíduos com distonia primária, especialmente em pacientes com distonia associada a mutação genética DYT1. Embora os estudos que avaliaram distonias secundárias tenham correspondido a minoria, os diferentes fatores causais associados foram analisados de maneira mais uniforme. Também foi possível constatar que a maior parte das publicações avaliaram

especificamente as distonias cervicais, enquanto que outros tipos de distonia focal não foram muito abordadas. Essas lacunas de informação que envolvem uma determinada etiologia, status genéticos, causas secundárias e distribuição anatômica, são consideradas relevantes para a conclusão sobre a eficácia e fatores preditivos em diferentes tipos de distonia.

Além destes fatores, uma idade mais jovem foi considerada como um fator preditivo na garantia de melhores respostas ao tratamento da DBS, mas os estudos que avaliavam uma população exclusivamente adulta corresponderam ao dobro dos estudos primários dedicados a pacientes pediátricos (DANIELSSON et al., 2019). Referente aos estudos com pacientes pediátricos, essa população foi majoritariamente avaliada em estudos que abordavam distonia secundária, o que já era esperado, uma vez que a distonia em crianças é normalmente adquirida, especialmente devido a paralisia cerebral (LUMSDEN et al., 2013).

Também foram observadas algumas lacunas inerentes a avaliação dos alvos utilizados. A maioria dos estudos primários (75,3%), como demonstrado nos resultados, avaliaram a estimulação bilateral no globo pálido interno, uma vez que foi o primeiro alvo estudado na terapia de DBS em pacientes com Parkinson e desde então tem sido considerado o principal alvo de estimulação (JAKOBS et al., 2019). Além disso, foram identificados apenas 10 estudos comparativos, que majoritariamente comparavam a eficácia da estimulação entre o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico.

A análise dos efeitos da DBS em outros alvos são relevantes, uma vez que grande parte do sucesso da terapia na manutenção motora se deve a influência do posicionamento ideal dos eletrodos, especialmente em pacientes que possuem uma preservação cerebral ou dos núcleos da base prejudicada que necessitam da utilização de alvos alternativos, ou ainda em pacientes com regiões anatômicas menos responsivas a estimulação posteroventral do GPi, conhecida como “sweet spot”, a qual promove uma melhora motora na maioria dos tipos de distonia, especialmente quando envolvem as regiões superiores como crânio, braços, pescoço e tronco (TSUBOI et al., 2020).

Foi evidenciada uma inconsistência no detalhamento de informações relevantes não apenas para avaliação de fatores preditivos, mas também para a avaliação da segurança da DBS, uma vez que a maioria dos estudos primários não informaram a presença ou ausência de eventos adversos, demonstrando uma maior tendência de exposição de resultados positivos (BEAULIEU-BOIRE et al., 2016).

É importante levar em consideração também que um problema comum dos estudos observacionais é a dificuldade de separação dos efeitos da exposição principal, no caso a terapia de DBS, daqueles produzidos pelos demais fatores ou variáveis extrínsecas como o histórico prévio de problemas neurológicos, cognitivos e psiquiátricos. Em outras palavras, muitas vezes a presença de efeitos adversos, como a piora dos problemas neurológicos e cognitivos estão associados exclusivamente a progressão dessas condições e a piora ou melhora de distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão, que muitas vezes são subjetivos aos resultados e expectativas do paciente quanto a DBS. Além disso, a melhora cognitiva pode estar associada não a DBS em si, mas devido a suspensão ou redução da dose de medicamentos anticolinérgicos utilizados no tratamento da distonia.

Estes fatores de confusão, entre outros vieses, são refutados através de estudos clínicos, especialmente em ensaios randomizados, controlados e com cegamento, que são essenciais para a elaboração de recomendações e diretrizes clínicas terapêuticas ou preventivas baseadas em evidências (GOMES FREITAS; TRISTÃO PARRA; JOSÉ MARTINIANO PORFÍRIO, 2013). Entretanto, apenas 15 estudos clínicos foram identificados e destes, apenas 4 correspondem a estudos clínicos randomizados. A escassez de estudos clínicos também foi mencionada, em uma das revisões sistemáticas de ECRs, a qual conseguiu incluir apenas 2 estudos. Os motivos da falta de estudos experimentais podem estar associados ao seu custo elevado característico, como também pelo receio dos pacientes em relação ao caráter invasivo da DBS, o que também pode explicar o número reduzido de pacientes em estudos observacionais. Além disso, a distonia, apesar de ser o terceiro distúrbio motor mais comum (STEEVES et al., 2012), ainda é uma condição rara e normalmente os investimentos em pesquisa para novos tratamentos, como a DBS, não são muito estimulados (MEHDORN M, 2016).

De acordo com os resultados e conclusões dos estudos primários e secundários, a DBS foi considerada um tratamento eficaz e seguro em diferentes tipos de distonias refratárias ao tratamento convencional, ainda que o nível de melhora motora varie entre as populações. Porém, apesar das vantagens relacionadas a DBS, como em relação a reversibilidade ou personalização terapêutica, a estimulação cerebral profunda é um procedimento invasivo, e a relação risco e benefício deve ser discutida individualmente.

É importante ressaltar que o objetivo desta avaliação de escopo não foi definir quais pacientes são mais elegíveis ao benefício do tratamento, mas realizar um panorama geral e análise crítica sobre o que se tem publicado em relação ao uso da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia.

## **CONCLUSÃO**

A presente revisão de escopo identificou 207 publicações relacionadas ao uso da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia. Foi possível observar um aumento no interesse acerca desse assunto ao longo dos anos, especialmente pela grande quantidade de estudos observacionais que avaliaram ao longo do tempo os desfechos obtidos em populações expostas a DBS. Foi possível perceber que um dos principais objetivos dos estudos encontrados é a avaliação de quais pacientes são mais propensos a obterem um maior benefício com a DBS. Estes estudos foram em sua maioria observacionais e avaliaram o uso da DBS em diferentes tipos de distonia, analisando potenciais fatores que influenciam na resposta do tratamento. Foram constatadas lacunas e discrepâncias em relação a quantidade de estudos que avaliavam algumas características específicas, especialmente em relação a etiologia, faixa etária, alvo e distribuição corporal, e também a necessidade de mais estudos clínicos randomizados para garantia de maiores evidências em relação as hipóteses levantadas nos estudos observacionais referentes a eficácia e efeitos adversos, para uma melhor elegibilidade de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ALBANESE, A. et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. **Movement Disorders**, v. 28, n. 7, p. 863–873, 2013.
- ARTUSI, C. A. et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 91, n. 4, p. 426–433, 2020.
- BEAULIEU-BOIRE, I. et al. Deep Brain Stimulation in Rare Inherited Dystonias. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 6, p. 905–910, 2016.
- DANIELSSON, A. et al. Pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: Clinical outcome and predictive factors for motor improvement. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1–13, 2019.
- FERNANDA LIMA-COSTA, M.; MARIA BARRETO, S.; REVISÃO, D. Types of Epidemiologic Studies: Basic Concepts and Uses in the Area of Aging Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento 189 ARTIGO. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189–201, 2003.
- FIGUEIREDO, F. DE A. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Distonias e Espasmo Hemifacial. **Ministério da Saúde**, v. PORTARIA C, 2017.
- GOMES FREITAS, C. I.; TRISTÃO PARRA, M. I.; JOSÉ MARTINIANO PORFÍRIO, G. Medicina baseada em evidências. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 4, p. 157–60, 2013.
- GROISS, S. J. et al. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 2, n. 6, p. 20, 2009.
- GRÜTZ, K.; KLEIN, C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. **Journal of Neural Transmission**, v. 128, n. 4, p. 395–404, 2021.
- HERRINGTON, T. M.; CHENG, J. J.; ESKANDAR, E. N. Mechanisms of deep brain stimulation. **Journal of Neurophysiology**, v. 115, n. 1, p. 19–38, 2016.
- JAKOBS, M. et al. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. **EMBO Molecular Medicine**, v. 11, n. 4, p. 1–18, 2019.

KLEIN, C. Genetics in dystonia. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 20, n. SUPPL.1, p. S137–S142, 2014.

KRAMES, E.; PECKHAM, P. H.; REZAI, A. R. Neuromodulation. p. 1063, 2009.

LEE, J. Y. K.; DEOGAONKAR, M.; REZAI, A. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 13, n. 5, p. 261–265, 2007.

LUMSDEN, D. E. et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 55, n. 6, p. 567–574, 2013.

MEHDORN M, H. **Deep brain stimulation for dystonia: review of the literature - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977634/>>. Acesso em: 6 fev. 2022.

PANA, A.; SAGGU, B. M. Dystonia. **StatPearls**, 9 set. 2021.

REN, H. et al. Long-term efficacy of GPi DBS for craniofacial dystonia: a retrospective report of 13 cases. **Neurosurgical Review**, n. 0123456789, 2021.

RODRIGUES, F. B. et al. Deep brain stimulation for dystonia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 1, 2019.

SALMOND, S.; BENNETT, M. J. **Systematic review of qualitative evidence**. [s.l: s.n.].

SKOGSEID, I. M. Pallidal deep brain stimulation is effective, and improves quality of life in primary segmental and generalized dystonia. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 117, n. SUPPL. 188, p. 51–55, 2008.

STEEVES, T. D. et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 14, p. 1789–1796, dez. 2012.

TISCH, S.; LIMOUSIN, P. Neurophysiological insights in dystonia and its response to deep brain stimulation treatment. **Experimental Brain Research**, v. 238, n. 7–8, p. 1645–1657, 2020.

TSUBOI, T. et al. A pooled meta-analysis of GPi and STN deep brain stimulation outcomes for cervical dystonia. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 5, p. 1278–1290, 2020.

VIDAILHET, M. et al. Deep brain stimulation for dystonia. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 116, p. 167–187, 2013.

## APÊNDICE A

Relação das publicações inclusas nessa revisão de escopo por ordem alfabética.

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 &amp; Related Disorders</i> , <i>60</i> , 81–86.
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.
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> , <i>91</i> , 199.
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> , <i>32</i> (4), 615–618.
Artusi, C. A., Dwivedi, A., Romagnolo, A., Bortolani, S., Marsili, L., Imbalzano, G., Sturchio, A., Keeling, E. G., Zibetti, M., Contarino, M. F., Fasano, A., Tagliati, M., Okun, M. S., Espay, A. J., Lopiano, L., & Merola, A. (2020). Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , <i>91</i> (4), 426–433.
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> , <i>29</i> , S457–S457.
Balas, I., Deli, G., Aschermann, Z., & Kovács, N. T. (2013). Globus palidus stimulation for primary and secondary dystonia: Effects on health-related quality of life and symptom severity, a single center study of 44 cases. <i>British Journal of Neurosurgery</i> , <i>27</i> (3), 279.
Balas, I., Deli, G., Komoly, S., Dóczy, 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> , <i>90</i> , 60.
Barone, D. G., Tufo, T., Tarnaris, A., & Farah, J. O. (2016). Deep brain stimulation for cervical dystonia: Functional and quality of life outcomes (10243). <i>Neuromodulation</i> , <i>19</i> (3), e60–e60.
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> , <i>9</i> (6), 905–910.
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> , <i>87</i> (1), 37–44.
Bezchlibnyk, Y. B., Gomes, K. C., Hunka, K., Lawrence, P., Ranawaya, R., Kraft, S., Furtado, S., & Kiss, Z. H. (2014). Long-term outcomes of pallidal DBS for cervical dystonia. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences</i> , <i>41</i> , S16–S16. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71607291&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71607291&amp;from=export</a>
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> , <i>12</i> (1), 12–16.

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.
Blahak, C., Capelle, H. H., Baezner, H., Kinfe, T., Hennerici, M. G., & Krauss, J. K. (2010b). Micrographia under bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1231.
Blahak, C., Capelle, H. H., Baezner, H., Kinfe, T., Hennerici, M., & Krauss, J. (2010c). Six year long-term follow-up of deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1230.
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.
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.
Brecl Jakob, G., Pelykh, O., Kosutzká, 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.
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
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. doi:10.1016/j.brs.2017.06.002.
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.
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.
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.
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. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550253&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550253&amp;from=export</a>
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.
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.
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.
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.
Cif, L., Ruge, D., Gonzalez, V., & Coubes, P. (2011). Factors influencing symptoms improvement of individual body parts in patients with dyt1 generalized dystonia treated by internal globus pallidus deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 18, 250.

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> , <i>143</i> (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> , <i>25</i> (3), 289–299.
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., & Goncalves Ferreira, A. (2012). Deep brain stimulation for the treatment of primary dystonias and dyskinetic cerebral palsy. <i>European Journal of Neurology</i> , <i>19</i> , 678.
Coubes, P., Cif, L., El Fertit, H., Hemm, S., Vayssiere, N., Serrat, S., Picot, M. C., Tuffery, S., Claustres, M., Echenne, B., & Frerebeau, P. (2004). Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. <i>Journal of Neurosurgery</i> , <i>101</i> (2), 189–194.
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> <i>25</i> (2010) 1733–1743. doi:10.1002/mds.23312.
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> , <i>8</i> (12).
De Gusmao, C. M., Pollak, L. E., & Sharma, N. (2015). Neuropsychological and psychiatric outcome of GPi-deep brain stimulation in dystonia-Preliminary report. <i>Movement Disorders</i> , <i>30</i> , S504–S505.
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 &amp; Related Disorders</i> , <i>55</i> , 103–110.
Deng, Z.-D., Li, D.-Y., Zhang, C.-C., Pan, Y.-X., Zhang, J., Jin, H., Zeljec, K., Zhan, S.-K., & Sun, B.-M. (2017). Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. <i>Parkinsonism &amp; Related Disorders</i> , <i>41</i> , 58–65.
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> , <i>21</i> (5), 692–695.
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; <i>21</i> : 976-80.
Dinkelbach, L., Mueller, J., Delazer, M., Elben, S., Wolters, A., Karner, E., Poewe, W., Schnitzler, A., Volkmann, J., & Suedmeyer, M. (2015). Neuropsychological outcome of bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: one-year follow-up results from a prospective multicenter trial. <i>Movement Disorders</i> , <i>30</i> , S254–S255. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01476066/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01476066/full</a>
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> , <i>29</i> , S459–S459.

Dystonia, T., 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> , <i>91</i> , 190.
Eggink, H., Szlufik, S., Coenen, M. A., van Egmond, M. E., Moro, E., & Tijssen, M. A. J. (2018). Non-motor effects of deep brain stimulation in dystonia: A systematic review. <i>Parkinsonism &amp; Related Disorders</i> , <i>55</i> , 26–44.
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> , <i>10</i> , 2.
Eggink, H., Toonen, R., Van Zijl, J., Van Egmond, M., Bartels, A., Brandsma, R., Contarino, M. F., Peall, K., Van Dijk, J. M., Oterdoom, D. L. M., Beudel, M., & Tijssen, M. (2018). The effectiveness of deep brain stimulation in dystonia: A patientcentered approach. <i>Movement Disorders</i> , <i>33</i> , S235–S235. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550658&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550658&amp;from=export</a>
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> , <i>51</i> (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. <a href="https://doi.org/10.1227/01">https://doi.org/10.1227/01</a> .
Fang, J. Y., Bradley, K. E., Tolleson, C. M., Phibbs, F. T., Hedera, P., & Davis, T. L. (2015). Case series of platysmal dystonia. <i>Movement Disorders</i> , <i>30</i> , S507–S508.
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> , <i>31</i> , S50–S51.
FitzGerald, J. J., Rosendal, F., de Pennington, N., Joint, C., Forrow, B., Fletcher, C., Green, A. L., & Aziz, T. Z. (2014). Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , <i>85</i> (12), 1371–1376.
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> , <i>14</i> (4), 359.
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> , <i>19</i> , 528.
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> , <i>24</i> , 487.
Georgiev, D., Mahlknecht, P., Brugger, F., Vinke, S., Zacharia, A., Grover, T., Zrinzo, L., Hariz, M., Bhatia, K. P., Jahanshahi, M., Tripoliti, E., Hariz, G.-M., Foltynie, T., & Limousin, P. (2016). Parkinsonian symptoms in patients with cervical dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation: A controlled study. <i>Movement Disorders</i> , <i>31</i> , S540–S541.
Georgiev, D., Mahlknecht, P., Brugger, F., Vinke, S., Zacharia, A., Zrinzo, L., Hariz, M., Hariz, G.-M., Foltynie, T., & Limousin, P. (2017). Non-motor symptoms in patients with cervical dystonia treated with deep brain stimulation of the globus pallidus internus. <i>European Journal of Neurology</i> , <i>24</i> , 488.
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> , <i>48</i> (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.
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.
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.
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.
Gruber D, Südmeyer M, Deuschl G, Falk D, Krauss JK, Mueller J, Müller JU, Poewe W, Schneider GH, Schrader C, Vesper J, Volkmann J, Winter C, Kupsch A, Schnitzler A; DBS study group for dystonia. Neurostimulation in tardive dystonia/dyskinesia: A delayed start, sham stimulation-controlled randomized trial. <i>Brain Stimul.</i> 2018 Nov - Dec;11(6):1368-1377. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.006. Epub 2018 Sep 11.
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.
Hale, A. T., Monsour, M. A., Rolston, J. D., Naftel, R. P., & Englot, D. J. (2020). Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. <i>Neurosurgical Review</i> , 43(3), 873–880.
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.
Haridas, A., Tagliati, M., Osborn, I., Isaias, I., Gologorsky, Y., Bressman, S. B., Weisz, D., & Alterman, R. L. (2011). Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. <i>Neurosurgery</i> , 68(3), 738–743; discussion 743.
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.
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. <a href="https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.023">https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.023</a>
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. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631394455&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631394455&amp;from=export</a>
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. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.05.004">https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.05.004</a>
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.
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.
Isaias, I. U., Alterman, R. L., & Tagliati, M. (2009). Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. <i>Archives of Neurology</i> , 66(4), 465–470.
Jahanshahi, M., Torkamani, M., Beigi, M., Wilkinson, L., Page, D., Madeley, L., Bhatia, K., Hariz, M., Zrinzo, L., Limousin, P., Ruge, D., & Tisch, S. (2014). Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. <i>Journal of Neurology</i> , 261(1), 164–173.
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.
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.
Kiss, Z. H. T., Doig-Beyaert, K., Eliasziw, M., Tsui, J., Haffenden, A., & Suchowersky, O. (2007). The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. <i>Brain : A Journal of Neurology</i> , 130, 2879–2886.
Kontreas, A., Bhargava, D., Hussein, A., Tambirajoo, K., Farah, J. O., Eldridge, P. R., & Franceschini, P. R. (2019). Outcomes following deep brain stimulation for cervical dystonia; A single centre experience. <i>Neuromodulation</i> , 22(3), E262–E262.
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).
Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. <i>Neurosurgery</i> 2004; 55(6): 1361-8
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. <i>New England Journal of Medicine</i> , 355(19), 1978–1990. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00573548/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00573548/full</a>
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.

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.
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, Kaminska M, Gimeno H, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2013; 55(6): 567-74.
Lumsden, D. E., Ashmore, J., Charlestedwards, 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., 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.
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.
Luthra, N. S., Dodenhoff, K. A., San Luciano, M., Volz, M. M., Heath, S. L., Starr, P. A., & Ostrem, J. L. (2016). Clinical outcomes of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated cranial and cranio-cervical dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 31, S557–S558.
Macerollo, A. M., Hammersley, B. H., Esposito, M. E., Somerset, J. S., Ellis, R. E., Bonello, M. B., Panicker, J. P., Damodoran, D. D., Farah, J., Eldridge, P. E., & Alusi, S. A. (2019). Combined Botulinum Toxin and Gpi DBS therapy in intractable cervical dystonia. <i>Movement Disorder</i> , 34, S535–S535. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631397516&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L631397516&amp;from=export</a>
Macerollo, A., & Deuschl, G. (2018). Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 389, 55–60.
Magown, P., Andrade, R. A., Soroceanu, A., & Kiss, Z. H. T. (2018). Deep brain stimulation parameters for dystonia: A systematic review. <i>Parkinsonism &amp; Related Disorders</i> , 54, 9–16.
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.
Mandat, T., Koziara, H., Brodacki, B., Kozirowski, D., Bonicki, W., Nauman, P., & Kmiec, T. (2013). Dystonia-various symptoms and targets for deep brain stimulation. <i>Movement Disorders</i> , 28, S4–S4.
Mandat, T., Szalecki, K., Kmiec, T., & Koziara, H. (2020). Deep brain stimulation for generalized dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 35, S45–S45.
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.

Mao, Z., Wang, X., Xin, X., Zhiqiang, C., Zhipei, L., & Xinguang, Y. (2019). Predictive factors for long-term clinical outcomes of deep brain stimulation in the treatment of primary meige syndrome. <i>Neuromodulation</i> , 22(7), e373–e374.
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.
Marks, W., Bailey, L., Reed, M., & Honeycutt, J. (2016). Deep brain stimulation in pediatric dystonias. <i>Annals of Neurology</i> , 80, S379–S379.
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). <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71131058&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71131058&amp;from=export</a>
Marks, W., Honeycutt, J., Reed, M. A., & Acosta, F. (2009). Deep brain stimulation for secondary dystonias. <i>Annals of Neurology</i> , 66, S127–S127.
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.
Markun L, Starr P, Air E, Marks WJ, Volz M, Ostrem J. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. <i>Neurosurgery</i> 2012; 71(2): 325-30.
McClelland, V. M., Valentin, A., Foddai, E., Denison, T., & Lin, J. P. (2021). Deep brain stimulation evoked potentials in children with dystonia. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 63, 58–59.
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.
Mentzel, C. L., Tenback, D. E., & Van Harten, P. N. (2012). Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with a psychiatric illness and tardive dyskinesia and/or dystonia: A systematic review. <i>Schizophrenia Research</i> , 136, S245–S245. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71730032&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71730032&amp;from=export</a>
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.
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.
Merrouche, B., Ysmailahlouk, F., Guenane, L., Benzadi, N., & Abdennebi, B. (2015). Treatment of dystonic syndromes by deep brain stimulation of the internal globus pallidus in Algeria. <i>Brain Stimulation</i> , 8(2), 395. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71911991&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71911991&amp;from=export</a>
Moro, E., LeReun, C., Krauss, J. K., Albanese, A., Lin, J.-P., Walleser Autiero, S., Brionne, T. C., & Vidailhet, M. (2017). Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Neurology</i> , 24(4), 552–560.
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.
Munoz, D., Troncoso, M., Aguirre, D., Zambrano, E., Zepeda, R., Monsalves, S., Mendez, D., Catalan, R., De La Cerda, A., Canales, O. B., Villagra, R., Naranjo, V., Hidalgo, M. J., Ruiz, I., Retamales, A., Gittermann, K., & Jeldres, E. (2020). Deep brain stimulation (DBS) as treatment of childhood onset dystonia: Experience of 13 chilean patients. <i>Movement Disorders Clinical Practice</i> , 7, S33–S34.

Mure, H., Morigaki, R., Okita, S., Miyamoto, R., Nagahiro, S., & Goto, S. (2017). Deep brain stimulation for dystonia - Pallidal stimulation and thalamic stimulation. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 235--235-. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01397118/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01397118/full</a>
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.
Nerrant, E., Gonzalez, V., Milesi, C., Cambonie, G., Boularan, A., De Antonio Rubio, I., Cyprien, F., Chan Seng, E., Sanrey, E., Roujeau, T., Vasques, X., Coubes, P., & Cif, L. (2017). Deep brain stimulation in controlling status dystonicus. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 21, e179–e179.
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. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L617767280&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L617767280&amp;from=export</a>
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, J., San Luciano, M., Dodenhoff, K., Ziman, N., Markum, L., Racine, C., Volz, M., Heath, S., & Starr, P. (2016). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. <i>Neurology</i> , 86(16). <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L72252121&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L72252121&amp;from=export</a>
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.
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.
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 follow-up study. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 95, 249.
Panov, F. E., Gologrosky, J., Connors, G., Tagliati, M., & Alterman, R. (2012). DBS treatment of DYT1 dystonia: A 10-year, 52 patient experience. <i>Movement Disorders</i> , 27, S321–S321.
Panov, F., Gologrosky, Y., Connors, G., Tagliati, M., Miravite, J., & Alterman, R. L. (2013). Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. <i>Neurosurgery</i> , 73(1), 86–93; discussion 93.
Parvaresh-Rizi, M., Saadati, M., Shahidi, G., Saatian, M., & Rohani, M. (2013). Dystonia DBS in Iran. <i>Movement Disorders</i> , 28, S2–S3.
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.
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. <i>Journal of Neurosurgery. Pediatrics</i> , 12(6), 582–587.

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.
Piedimonte, F., Piedimonte, L., Micheli, F., Graff, P., Bacaro, V., Cersósimo, G., & Raina, G. (2013). Targeting globus pallidus internus for the neurosurgical treatment of dystonia: Fifteen year follow-up. <i>Neuromodulation</i> , 16(5), e36–e36.
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. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00650842/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00650842/full</a>
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.
Ramezani Ghamsari, M., Ghourchian, S., Emamikhah, M., Safdarian, M., Shahidi, G., Parvaresh, M., Moghaddasi, M., Habibi, S. A. H., Munhoz, R. P., & Rohani, M. (2021). Long term follow-up results of deep brain stimulation of the Globus pallidus interna in pediatric patients with DYT1-positive dystonia. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 201, 106449.
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.
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.
Rasche, D., Tronnier, V., Tadic, V., Münte, T., & Brüggemann, N. (2019). X-linked dystonia-parkinsonism is a rare genetic endemic movement disorder in the philippines. bilateral ddbS of the internal globus pallidum in a cohort study is presented. <i>Neuromodulation</i> , 22(7), e384–e384.
Ravindran, K., Ganesh Kumar, N., Englot, D. J., Wilson, T. J., & Zuckerman, S. L. (2019). Deep Brain Stimulation Versus Peripheral Denervation for Cervical Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>World Neurosurgery</i> , 122, e940–e946.
Reese, R., Gruber, D., Bänzner, H., Blahak, C., Capelle, H.-H., Falk, D., Herzog, J., Pinsker, M. O., Schneider, G.-H., Schrader, C., Deuschl, G., Mehdorn, H. M., Kupsch, A., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2010). Long-term clinical outcome in Meige syndrome treated with posteroventral lateral internal pallidum deep brain stimulation (GPi-DBS). <i>Movement Disorders</i> , 25, S465–S465.
Reese, R., Gruber, D., Schoenecker, T., Bänzner, H., Blahak, C., Capelle, H. H., Falk, D., Herzog, J., Pinsker, M. O., Schneider, G. H., Schrader, C., Deuschl, G., Mehdorn, H. M., Kupsch, A., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2011). Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i> , 26(4), 691–698.
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. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71911912&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71911912&amp;from=export</a>
Ren, H., Wen, R., Wang, W., Li, D., Wang, M., Gao, Y., Xu, Y., & Wu, Y. (2021). Long-term efficacy of GPi DBS for craniofacial dystonia: a retrospective report of 13 cases. <i>Neurosurgical Review</i> .
Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD012405. DOI: 10.1002/14651858.CD012405.pub2.

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, 28</i> , 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, 28</i> , S434–S434.
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, 26</i> , S92–S93.
Romito, L. M., Zorzi, G., Marras, C. E., Franzini, A., Nardocci, N., & Albanese, A. (2015). Pallidal stimulation for acquired dystonia due to cerebral palsy: beyond 5 years. <i>European Journal of Neurology, 22</i> (3), 426-e32.
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, 122</i> , 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? <i>Journal of Neurology, 258</i> , S83–S83.
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. 85</i> (2015) 433–40. doi:10.1212/WNL.0000000000001811.
Sadnicka, A., Kimmich, O., Pisarek, C., Galea, J., Kassavetis, P., Saifee, T. A., Pareés, I., Lampreira, 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, 27</i> , S361–S361.
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, 31</i> , S527–S527.
Sankhe, M. (2017). Clinical outcomes after pallidal Surgery for Secondary dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery, 95</i> , 238.
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 dystonia. <i>Journal of Neural Transmission, 117</i> (10), 1242–1243.
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, 153</i> (3), 678–679.
Sarubbo, S., Latini, F., Quatrone, R., Sensi, M. C., Eleopra, R., & Cavallo, M. A. (2009). Primary Segmental Dystonia: 4 year follow-up of 11 patients treated with GPi deep brain stimulation. <i>Parkinsonism and Related Disorders, 15</i> , S102–S103.
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, 90</i> (2), 84–91.
Schjerling, L., Hjermland, 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, 119</i> (6), 1537–1545. <a href="https://www.cochranefulltext.com/central/doi/10.1002/central/CN-00994216/full">https://www.cochranefulltext.com/central/doi/10.1002/central/CN-00994216/full</a>

Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatralo, 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.
Sobstyl, M., Kmieć, T., Ząbek, M., Szczatuba, K., & Mossakowski, Z. (2014). Long-term outcomes of bilateral pallidal stimulation for primary generalised dystonia. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 126, 82–87.
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.
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.
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.
Szalecki, K., Koziara, H., Rola, R., Nauman, P., Bonicki, W., Krolicki, B., Soltan, E., Tykocki, T., & Mandat, T. (2013). Deep brain stimulation for dystonia. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> , 91, 169.
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.
Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2007; 78(12): 1314-9.
Tomskiy, A., Gamaleya, A., Orlova, O., Timerbaeva, S., Dekopov, A., Isagulyan, E., Salova, E., Fedorova, N., & Shabalov, V. (2010). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the treatment of cervical dystonia: A single centre experience. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 117(10), 1245–1246.
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.
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.
Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, et al. 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.
Venkatesan, L. (2014). Safety and efficacy of deep brain stimulation in the management of primary and secondary dystonia: A 27-year literature review. <i>Movement Disorders</i> , 29, S532–S533.

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.
Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J. L., Krystkowiak, P., Benabid, A. L., Cornu, P., Lagrange, C., Tézenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., & al., et. (2005). Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 352(5), 459–467. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00502815/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00502815/full</a>
Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Lagrange, C., Yelnik, J., Bardinet, E., Benabid, A.-L., Navarro, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Ardouin, C., Pillon, B., Dujardin, K., Hahn-Barma, V., Agid, Y., Destée, A., & Pollak, P. (2007). Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. <i>The Lancet. Neurology</i> , 6(3), 223–229.
Vidailhet, Marie, Yelnik, J., Lagrange, C., Fraix, V., Grabli, D., Thobois, S., Burbaud, P., Welter, M.-L., Xie-Brustolin, J., Braga, M.-C. C., Ardouin, C., Czernecki, V., Klinger, H., Chabardes, S., Seigneuret, E., Mertens, P., Cuny, E., Navarro, S., Cornu, P., ... Pollak, P. (2009). Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. <i>The Lancet. Neurology</i> , 8(8), 709–717.
Volkman, J., Mueller, J., Deuschl, G., Kühn, A. A., Krauss, J. K., Poewe, W., Timmermann, L., Falk, D., Kupsch, A., Kivi, A., & al., et. (2014). Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. <i>The Lancet. Neurology</i> , 13(9), 875–884. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01002514/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01002514/full</a>
Volkman, 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. <i>The Lancet. Neurology</i> , 11(12), 1029–1038. <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00841839/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00841839/full</a>
Vuletic, V. (2016). Sleep problems in dystonia patients and influence of deep brain stimulation. <i>European Journal of Neurology</i> , 23, 302.
Vuletic, V., Chudy, D., & Almahariq, F. (2016). Effect of Deep brain stimulation on sleep and pain in dystonia patients. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 123(12), 1524.
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.
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.
Wolf, M. E., Blahak, C., Capelle, H. H., Hennerici, M. G., & Krauss, J. K. (2011). Mild hypokinetic gait changes induced by bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. <i>Movement Disorders</i> , 26, S96–S96.
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. <i>Journal of Neural Transmission</i> , 120(7), 1158.

<p>Wolf, M., Blahak, C., Capelle, H.-H., Lütjens, G., Hennerici, M. G., &amp; Krauss, J. K. (2012). Pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia: Impact on gait. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i>, <i>90</i>, 65.</p>
<p>Wolf, M., Blahak, C., Hennerici, M. G., Lütjens, G., Capelle, H., &amp; Krauss, J. K. (2013). Gait changes in patients with segmental dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i>, <i>91</i>, 228.</p>
<p>Wolf, M., Blahak, C., Saryyeva, A., Runge, J., &amp; Krauss, J. (2018). Thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with dystonic head tremor. <i>Movement Disorders</i>, <i>33</i>, S232–S232.  <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550358&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L624550358&amp;from=export</a></p>
<p>Yao, C., Horn, A., Li, N., Lu, Y., Fu, Z., Wang, N., Aziz, T. Z., Wang, L., &amp; Zhang, S. (2019). Post-operative electrode location and clinical efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Meige syndrome. <i>Parkinsonism &amp; Related Disorders</i>, <i>58</i>, 40–45.</p>
<p>Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. <i>Mov Disord</i> 2003; 18(4): 436-42.</p>
<p>Yianni J, Bain PG, Gregory RP et al (2003) Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. <i>Eur J Neurol</i> 10:239–247.  <a href="https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00592.x">https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00592.x</a></p>
<p>Yokochi, F., Kumada, S., Kimura, K., Taniguchi, M., Kawasaki, T., Okiyama, R., Ishii, K., Isoo, A., Hamada, I., &amp; Yamamoto, M. (2010). Long-term outcome of patients with hereditary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. <i>Journal of Neural Transmission</i>, <i>117</i>(10), 1246.</p>
<p>Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., &amp; Kumada, S. (2012). Effect of bilateral pallidal deep brain stimulation in primary dystonia. <i>Movement Disorders</i>, <i>27</i>, S326–S326.</p>
<p>Zhan, S., Sun, F., Pan, Y., Liu, W., Huang, P., Cao, C., Zhang, J., Li, D., &amp; Sun, B. (2018). Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in primary Meige syndrome. <i>Journal of Neurosurgery</i>, <i>128</i>(3), 897–902.</p>
<p>Zhang, R., Geng, X., Aziz, T., &amp; 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>, <i>12</i>(2), 548.</p>
<p>Zhen, L., Xia, L., You, L., &amp; Wen, W. (2019). Globus pallidus internus versus subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia. <i>Movement Disorders Clinical Practice</i>, <i>6</i>, S149–S151.</p>
<p>Zorzi, G., Marras, C., Nardocci, N., Franzini, A., Chiapparini, L., Maccagnano, E., Angelini, L., Caldiroli, D., &amp; Broggi, G. (2005). Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. <i>Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society</i>, <i>20</i>(9), 1194–1200.</p>

## APÊNDICE B

Características das revisões sistemáticas elegíveis nessa revisão de escopo.

Referência	Desenho do estudo	N° de estudo incluídos	Objetivo	Características dos estudos				Escalas de medição	Avaliou o risco de viés?
				Etiologia	População	N° de participantes	Alvos		
Venkatesan, 2014*	Revisão sistemática sem metanálise de todos os tipos de estudos (exceto estudos de caso e revisões)	16	Avaliar a eficácia e segurança da estimulação cerebral profunda no tratamento da distonia primária e secundária	primária - secundária	Não especificado	324	Não especificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS</li> <li>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</li> </ul>	Não especificado
Macerollo, 2018	Revisão sistemática com metanálise de ECRs controlados, relatos de caso único ou séries de casos	35	Resumir as principais informações publicadas em relação a DBS no tratamento de pacientes com distonia tardia	Induzida por medicamento	Crianças e Adultos	117	<ul style="list-style-type: none"> <li>Globo Pálido interno</li> <li>Núcleo Subtalâmico</li> <li>Tálamo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS</li> </ul>	Não
Moro, 2017	Revisão sistemática com metanálise de todos os tipos de estudos (exceto relatos de caso, revisões não sistemáticas, editoriais e cartas)	24	Fornecer evidências clínicas em relação a eficácia da estimulação cerebral profunda (DBS) sobre o globo pálido interno (GPi) em distonias hereditárias ou idiopáticas	Primária	Crianças e Adultos	523	<ul style="list-style-type: none"> <li>Globo pálido interno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS</li> <li>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</li> </ul>	Não
Ravindran, 2019	Revisão sistemática com metanálise de todos os tipos de estudos (exceto relatos de caso, resumos de congresso, editoriais e revisões)	15	Comparar a eficácia da DBS versus denervação periférica	Não especificado	Não especificado	180	Não especificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</li> </ul>	Não
Artusi, 2020	Revisão sistemática com metanálise de todos os tipos de estudos	87	Comparar os diferentes subtipos genéticos mais comuns de distonia em relação à estimulação cerebral profunda do globo pálido interno	Primária	Crianças e Adultos	311	<ul style="list-style-type: none"> <li>Globo pálido interno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS</li> <li>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</li> </ul>	Sim
Eggink, 2018	Revisão sistemática sem metanálise de todos os tipos de estudos	52	Avaliar resultados de desfechos não motores em pacientes com distonia obtidos no tratamento de estimulação	Não especificado	Não especificado	Não especificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Globo pálido interno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</li> </ul>	Não

			cerebral profunda no globo pálido interno						
Hale, 2018	Revisão sistemática sem metanálise de todos os tipos de estudos (exceto artigos de revisão)	19	Resumir os principais resultados encontrados em relação a DBS em pacientes pediátricos	primária - secundária	Pediatria	76	Não especificado	• Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS	Não
Magown, 2018	Revisão sistemática sem metanálise de todos os tipos de estudos	192	Fornecer informações sobre parâmetros de estimulação da DBS na distonia	primária - secundária	Não especificado	1.505	• Globo pálido interno	• Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)	Não
Rodrigues, 2019	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	2	Avaliar as evidências sobre o efeito da DBS em adultos com distonia	Não especificado	Adultos	102	• Globo pálido interno	• Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS • Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)	Sim
Mentzel, 2012*	Revisão sistemática sem metanálise, sem informações sobre tipos de estudos incluídos	17	Avaliar a eficácia e segurança, especificamente e os efeitos colaterais psiquiátricos, do DBS em pacientes com discinesia tardia e distonia induzidas por medicamentos.	Induzida por medicamento	Não especificado	50	Não especificado	• Burke-Fahn-Marsden (BFM) motor and disability rating scale (BFM-M/BFMD) - BFMDRS	Não especificado