

**Ana Filipa Moreira Reis**

**Distonias Oromandibulares**

**Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2014**



**Ana Filipa Moreira Reis**

**Distonias Oromandibulares**

**Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade Ciências da Saúde  
Porto, 2014**

**Ana Filipa Moreira Reis**

**Distonias Oromandibulares**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
Como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária*

---

**(Ana Filipa Moreira Reis)**

## Sumário

As distonias oromandibulares (DOM) são desordens neuromusculares raras que consistem em espasmos prolongados derivados de contrações dos músculos da cavidade oral e da mandíbula.

Os músculos envolvidos podem ser os da mastigação, os da expressão facial ou até mesmo os da língua.

Atualmente a fisiopatologia ainda não é clara e não existe tratamento que a elimine. Contudo, para a maioria das distonias focais, como é o caso da distonia oromandibular, os tratamentos variam entre a utilização de fármacos pela via sistêmica e através de injeções de toxina botulínica aplicadas localmente.

Esta revisão bibliográfica narrativa teve como objetivo principal identificar as características clínicas da DOM e diferenciá-la de patologias com manifestações clínicas sobreponíveis. Desta forma poderá realizar-se uma anamnese eficiente que permita ao Médico Dentista detetar fatores desencadeantes e, principalmente, ajudar a manter uma boa qualidade de vida aos doentes com DOM.

Para a sua realização utilizaram-se as seguintes palavras-chave: : *“dystonia”, “oromandibular dystonia”, “movement disorders”, “muscular dystonia”, “sensory tricks”, “motion syndrome”, “lateral pterygoid muscle dystonia”, “pathophysiology”, “clinical characteristics”, “general characteristics”, “functional characteristics”, “diagnosis”, “treatment”, “botulinum toxin”, “Wilson disease”, “Meige syndrome”, “Towrettê syndrome”, “Ataxia type 8”, “blepharospasms”*. nas suas mais diversas combinações.

É de extrema importância que o médico dentista esteja informado sobre as DOM, dado que, elas podem manifestar-se após tratamentos dentários e serem frequentemente mal diagnosticadas.

## Abstract

The oromandibular dystonias (OMD) are rare neuromuscular disorders that consist in long spasms derivative from the contraction of the muscles of the mouth and jaw. The muscles involved may be the mastication muscles, facial expression muscles or even the tongue muscles. Currently, the pathophysiology is still unclear and there is no known treatment. However, for most focal dystonias, such as oromandibular dystonia, the treatment varies between the use of drugs for systemically and locally by injection of botulinum toxin. . This narrative literature review aims to identifying the clinical characteristics of OMD and knowing how to differentiate them from diseases with overlapping clinical manifestations. So, an efficient anamnesis allows the Dentist to detect triggers and mainly, helps to maintain a good quality of life of the patient with OMD.

For this review were used the following key words: : “*dystonia*”, “*oromandibular dystonia*”, “*movement disorders*”, “*muscular dystonia*”, “*sensory tricks*”, “*motion syndrome*”, “*lateral pterygoid muscle dystonia*”, “*pathophysiology*”, “*clinical characteristics*”, “*general characteristics*”, “*functional characteristics*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, “*botulinum toxin*”, “*Wilson disease*”, “*Meige syndrome*”, “*Towretté syndrome*”, “*Ataxia type 8*”, “*blepharospasms*” in diverse combinations. It is extremely important that dentist is informed with OMD, since they can manifest after the following dental treatments and are often misdiagnose.

## **Dedicatória**

### **Dedico este trabalho de final de curso à minha família:**

Aos meus pais, fonte dos meus valores e princípios. Obrigada por me ajudarem a conquistar este meu sonho, nosso sonho.

À minha querida avó, parte essencial na minha educação, o meu muito obrigada por toda a paciência e dedicação incondicional;

Ao meu irmão, por todo o carinho que me dá e pela confiança que tem em mim;

Ao meu tio, por sempre acreditar nas minhas capacidades;

Ao meu querido namorado Márcio, por todo o apoio, confiança, carinho, alegria e acima de tudo por valorizar todo o meu esforço.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Dra. Cláudia Barbosa, muito obrigada por toda a dedicação e simpatia desde o início. Obrigada pelas críticas e conselhos, mas, principalmente, por toda a paciência, estímulo e ajuda na concretização deste trabalho.

A todos os meus professores, que desde o primeiro dia contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos de curso, nunca esquecerei os momentos divertidos e as infinitas horas de estudo.

À minha amiga Marta Portela por todo o apoio.

À minha prima Yara Matias pela sua disponibilidade e carinho.

## **Abreviaturas**

**ABPD-** Associação Brasileira de Portadores de Distonias

**AEC-** Ataxia Espinocerebral

**ATM-** articulação temporomandibular

**DA-** Dopamina

**DF-** Distonia Focal

**DG-** Distonia Generalizada

**DMF-** Distonia Multifocal

**DOM-** Distonia Oromandibular

**DS-** Distonia Segmentar

**DW-** Doença de Wilson

**EBFM–** Escala de Burke- Fahn- Marsden

**EFNS-** *European Federation of Neurological Societies*

**GABA-** Ácido gamma –aminobutírico

**HD-** Hemidistonia

**MD-** Médico Dentista

**SM-** Síndrome de Meige

**SNC-** Sistema Nervoso Central

**ST-** Síndrome de Tourette

**TXB-** Toxina Botulínica

**TXB-A** – Toxina Botulínica tipo A

## Índice

Índice de Figuras.....	xiii
Introdução.....	1
Desenvolvimento.....	3
I. Materiais e Métodos.....	3
II. Distonias Oromandibulares.....	4
II.1. Características gerais das distonias.....	4
II.2. Classificação das distonias.....	5
II.2.i. Eixo: Etiológico- Distonia.....	5
II.2.ii. Eixo: Idade de início dos sintomas.....	7
II.2.iii. Eixo: Distribuição das regiões do corpo afetadas.....	8
II.3. Etiologia e fisiopatologia das distonias oromandibulares.....	11
II.3.i. Neuroquímica.....	11
II.3.ii. Genética.....	14
II.4. Características Clínicas.....	15
II.5. Epidemiologia das distonias oromandibulares.....	18

## Distonias Oromandibulares

II.6. Diagnóstico .....	20
II.7. Distonias oromandibulares associadas a outras patologias .....	21
II.7.i Síndrome de Meige.....	21
II.7.ii Doença de Wilson .....	23
II.7.iii Ataxia tipo 8.....	25
II.8. Tratamento .....	27
II.8.i. Tratamento Farmacológico Sistémico.....	29
II.8.ii Tratamento Farmacológico Local – Toxina Botúlinica .....	31
II.8.iii Tratamento Não Farmacológico.....	36
II.8.iv Tratamento Cirúrgico .....	37
Conclusão .....	38
Referências Bibliográficas.....	40

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Doença Heredodegenerativa associado às distonias. Esquema adaptado de Pereira., 2010.....	6
<b>Figura 2.</b> Principais causas da distonia secundária. Esquema adaptado de Pereira., 2010 .....	7
<b>Figura 3.</b> Classificação das distonias.....	9
<b>Figura 4.</b> Classificação da DOM e respetiva subdivisão. Esquema adaptado de Lee., 2007 .....	10
<b>Figura 5.</b> Relação da forma distónica com a especificidade da ativação. Esquema adaptado de Loyola., 2010.....	10
<b>Figura 6.</b> Esquema muito simplificado que resume os circuitos do núcleo de base existentes na distonia. Ocorre superatividade da via direta putamen-globo pálido. Isto conduz a uma diminuição na saída do globo pálido interno e a um aumento de estímulos talâmicos o córtex. Esquema adaptado de Loyola, 2010.....	12
<b>Figura 7.</b> Representa o músculo, a sua função e em que subtipo da distonia oromandibular se encontra. Esquema adaptado de Bhidayasiri <i>et al.</i> , 2006. ....	17
<b>Figura 8.</b> Contra-indicações à aplicação da TXB.....	35

## **Introdução**

Distonia é uma síndrome caracterizada por um conjunto de movimentos involuntários, consequência da contração muscular sustentada, conduzindo a torção, a movimentos repetidos e a posturas anormais (Aguiar e Ferraz.,2000).

Em 1901, Destarac, utilizou o termo “torticollis spasmodic” ao descrever a distonia cervical e pélvica de um paciente jovem. Dez anos depois, o termo médico “distonia” foi introduzido por Hermann Oppenheim ao descrever uma doença, cujas manifestações tiveram um despoletar durante a infância (Pereira, 2010). Caracterizou-a como espasmos musculares tónicos e clónicos em diferentes áreas do corpo. Foi-lhe atribuído o nome de “doença muscular deformante”, contudo, atualmente, pode denominar-se “distonia de torção primária”, uma vez que a origem da patologia não é muscular (Aguiar e Ferraz., 2000; Pereira, 2010).

As distonias caracterizam-se pela paragem brusca de movimento, como consequência da hiperatividade em várias áreas do cérebro (núcleos da base, tálamo e córtex cerebral) (Aguiar e Ferraz., 2000). As distonias são um grupo de patologias com elevada variabilidade, tanto do ponto de vista clínico, como do ponto de vista genético. Estas podem afetar qualquer parte do corpo (Aguiar e Ferraz., 2000) e atingir velocidades variáveis (Pereira, 2010).

Fahn, Bressman e Marsden, em 1998, ( cit in Pereira, 2010) propuseram classificar as distonias de acordo com a sua etiologia: distonia primária, distonia plus, distonia secundária e a distonia em doenças heredodegenerativas. Porém as manifestações clínicas podem ser interpretadas de acordo com três aspectos: etiológico, idade de manifestação e distribuição corporal.

Distonias oromandibulares (DOM), são reflexo de uma desordem neurológica rara caracterizada por contrações musculares involuntárias e repetidas que afetam diferentes partes da região oromandibular (Lee, 2007), envolvendo os músculos da mastigação, da expressão facial, da língua e da pálpebra (Schneider *et al.*, 2011). Segundo Sinclair, 2012, as DOM podem ser primárias ou secundárias. Clinicamente, podem-se

subdividir e apresentar-se como distonia de abertura mandibular, distonia de fecho mandibular, distonia de desvio mandibular, ou, até mesmo, um combinar destes movimentos anormais (Sinclair *et al.*, 2012).

A chave para o correto diagnóstico inclui uma detecção precoce através dos sintomas apresentados, assim como o conhecimento funcional da anatomia orofacial (Balasubramaniam *et al.*, 2008).

Atualmente, não existe cura (Sinclair *et al.*, 2012), contudo, há múltiplas opções de tratamentos para atenuar os sintomas das diferentes formas distónicas, assim como para as muitas doenças e condições que coloquem a distonia como um dos sintomas (Limongi, 1999; Pereira, 2010). Dado que não existe nenhum medicamento conhecido que elimine a causa, o tratamento é baseado em tratamento farmacológico (Sistémico ou Local), não farmacológico e cirúrgico.

As DOM são raras, contudo quando ocorrem podem limitar bastante a qualidade de vida dos seus portadores, uma vez que esta disfunção pode conduzir a um embaraço social, perda de qualidade de vida, depressões e perda de peso (Bakke *et al.*, 2013).

O Médico Dentista (MD) é confrontado diariamente com situações diferentes, tendo que saber atenuá-las. Destas, destacam-se sinais ou sintomas músculo-esqueléticos ou dentários de DOM. Deste modo, foi realizada uma revisão narrativa sobre as DOM, incluindo as suas características clínicas, a fisiopatologia, as síndromes associadas, o diagnóstico, assim como o tratamento para o alívio sintomático. Esta revisão pretende responder às seguintes questões: características da DOM, a sua patofisiologia, de que forma pode ser diagnosticada, de que modo o MD pode intervir precocemente e os possíveis tratamentos.

O que me motivou a selecionar este tema foi conhecer e dar a conhecer a DOM como patologia e como sintoma de outras patologias

## **Desenvolvimento**

### **I. Materiais e Métodos**

Para elaborar esta revisão bibliográfica narrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica através das bases de dados B-on, Pubmed/Medline, SciELO, e ao motor de busca Google.

As palavras-chave utilizadas foram: “*dystonia*”, “*oromandibular dystonia*”, “*movement disorders*”, “*muscular dystonia*”, “*sensory tricks*”, “*motion syndrome*”, “*lateral pterygoid muscle dystonia*”, “*pathophysiology*”, “*clinical characteristics*”, “*general characteristics*”, “*functional characteristics*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, “*botulinum toxin*”, “*Wilson disease*”, “*Meige syndrome*”, “*Towrettê syndrome*”, “*Ataxia type 8*”, “*blepharospasms*”.

A pesquisa foi realizada entre Agosto de 2013 e Julho de 2014, não tendo sido usado qualquer limite temporal na pesquisa. Em relação à língua foram selecionados apenas os artigos em inglês, português e espanhol. Por outro lado, os critérios de exclusão foram todos os que não caracterizavam a DOM. Para a revisão bibliográfica, recorreu-se a artigos de estudo de caso, estudos clínicos e artigos de revisão. Após a leitura cuidadosa dos resumos, centrada nos objetivos do trabalho, foram obtidos todos os que estavam disponíveis na biblioteca *online* da Universidade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto que fez um total de 257 artigos. Destes, apenas 230 encontravam-se em português, inglês ou espanhol. Após a leitura completa dos artigos, foram utilizados 70 para a redação desta revisão.

Foram ainda consultados alguns livros e teses, obtidos na Biblioteca da Faculdade Fernando Pessoa e no motor de busca Google Scholar.

## II. Distonias Oromandibulares

### II.1. Características gerais das distonias

Segundo Gandih, 2010, uma distonia é uma contração muscular, involuntária, repetitiva, sustentada (tónica) ou espasmódica (rápida ou clónica). O espectro das distonias pode envolver várias regiões do corpo, assim como é passível de ser observado durante o repouso, durante os movimentos voluntários e como pode, ainda, tratar-se de movimentos despoletados por determinadas tarefas. A incidência aumenta em períodos de maior fadiga, *stress* e/ou ansiedade podendo desaparecer com o relaxamento, a hipnose ou durante o sono.

As distonias oromandibulares (DOM) são contrações de um ou mais grupos musculares, que podem abranger a língua, os músculos da mastigação e os faciais. Ocasionalmente, os sintomas ocorrem com tarefas específicas e manifestam-se com o decorrer de atividades como falar ou mastigar (Schneider e Hofman., 2011). Infelizmente, as suas manifestações físicas podem ser extremamente debilitantes e invalidar socialmente os pacientes (Lee, 2007).

A contração involuntária dos músculos elevadores e a intercuspidação constante pode provocar fraturas dentárias, trauma dos tecidos moles (lábios, mucosa, língua), reabsorção óssea, subluxação, sobrecarga da articulação temporomandibular (ATM), e ainda levar ao desgaste excessivo e alterações da articulação (Martos- Días *et al.*, 2010; Bakke *et al.*, 2013; Gandhi, 2010; Schneider e Hofman., 2011). Estes movimentos descontrolados, por vezes, também podem conduzir a trismo, a bruxismo, a movimentos involuntários da mandíbula e a deslocamentos discais da ATM.

As DOM podem provocar posturas anormais, que afetam a simetria facial, pouco confortável e dolorosa para o paciente, bem como levar a perturbações de comunicação verbal (disfonia espasmódica- dificuldade em produzir som/voz) e não-verbal, dificuldades respiratórias, de deglutição, de controlo do bolo alimentar e de mastigação dos alimentos (Martos- Días *et al.*, 2010; Bakke *et al.*, 2013; Gandhi, 2010; Schneider e Hofman., 2011).

Quando ocorre concomitantemente com o afetar das pálpebras, verifica-se uma abertura e fecho das mesmas de forma rítmica e involuntária. Neste caso a distonia é designada como Síndrome de Meige (Schneider e Hoffman., 2011). Esta síndrome pode ser considerada uma variante das DOM e inclui manifestações distónicas tanto na parte superior como inferior da face (Bhidayasiri et al., 2006).

Pereira, 2010, diferencia ainda dois tipos de distonia. Designa-se de distonia de atitude quando o movimento distónico de velocidade lenta pode manifestar-se sob a forma de espasmos repetitivos, mas sem manifestações durante o adormecimento. Por outro lado, quando o paciente se encontra acordado, pode ocorrer de modo exuberante ou apenas durante movimentos voluntários - distonia de ação.

## II.2. Classificação das distonias

A distonia pode ser classificada de várias formas. Segundo a International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, versão 2010 (ICD-10), é classificada como G24.0-Distonia. Na prática, outra forma de se classificar as distonias é segundo a *European Federation of Neurological Societies (EFNS, 2011)*. Esta classifica a mesma segundo três eixos: (i) etiológico; (ii) idade de início dos sintomas; (iii) distribuição das regiões do corpo afetadas (Figura 3).

### II.2.i. Eixo: Etiológico- Distonia

No eixo etiológico, a distonia é dividida em distonia primária, distonia heredodegenerativa e distonia secundária.

**Primária:** por sua vez é subdividida em distonia primária pura, distonia primária plús e distonia paroxística.

Na Forma Pura o sinal clínico patognomónico é a distonia, verificando-se tremor. Não existe causa identificável ou doença inerente ou degenerativa (distonias DTY1 e DTY6).

Na Distonia Primária Plús a distonia de torção é um sinal proeminente, contudo, encontra-se associado com outras desordens de movimento (doença de Parkinson), não existindo sinais de neurodegeneração. São exemplos as distonias com DTY5 e DTY11.

Na Forma Paroxística os sintomas são intermitentes e provocados por fatores identificáveis. Esta desordem é classificada por idiopática ou sintomática. Três formas são conhecidas, dependendo do fator que seja causador do despoletar: na discenesia paroxística cinesigênica, os ataques são induzidos por movimentos súbitos; na distonia induzida por exercício, como o próprio nome indica, o simples fato de nadar ou até mesmo caminhar pode ser suficiente para iniciar esta distonia; na forma não-cinesigênica, o despoletar pode ocorrer por ingerir café, chá ou até mesmo pelo consumo de álcool.

**Heredodegenerativa:** Aqui, a distonia ocorre em conjunto com outros sinais neurológicos (Figura 1).

1. **Autossômicas dominantes:** coreia de Huntington, doença de Parkinson, síndromes espinocerebelares, calcificação familiar dos gânglios da base;
2. **Autossômicas recessivas:** doença de Wilson, parkinsonismo juvenil, neuro degeneração por acúmulo de ferro tipo I, ataxia-telangiectasia, deficiência de vitamina E, esfingolipidoses, doenças Niemann-Pick tipo C e D, lipofusciose ceróide, homocistinúria, tirosinemia, doença de Hartnup;
3. **Ligadas ao X:** síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Rett, doença de Pelizaeus-Merzbacher, X-ínice distonia-parkinsonismo (Lubag, DYT3);
4. **Mitocondriais:** doença de Leber;

**Figura 1.** Doença Heredodegenerativa associado às distonias. Esquema adaptado de Pereira., 2010

**Secundária:** é assim designada quando a distonia ocorre como manifestação de uma condição neurológica. Ou seja, quando existe uma lesão cerebral ou há uma exposição a determinadas drogas podendo originar movimentos distônicos (Figura 3).

1. Anoxia perinatal;
2. Traumatismo cranioencefálico;
3. Lesões medulares e periféricas;
4. Doenças cerebrovasculares;
5. Esclerose múltipla;
6. Doenças metabólicas: hipoparatiroidismo;
7. Tumores do SNC;
8. Paraneoplasias;
9. Mielinólise central pontina;
10. Substâncias tóxicas: monóxido de carbono, cianídro, manganês ou etanol;
11. Drogas: anti psicóticos (haloperidol, tri-fluoperazina, clorpromazina), antieméticos (metoclopramida), anti convulsivantes (fenitoína ou carbamazepina), bloqueadores de canais de cálcio (flunarizina, cinarizina);
12. Doenças inflamatórias, infecciosas ou pós-infecciosas (síndrome de Reye., infecção por HIV, entre outras)

**Figura 2** Principais causas da distonia secundária. Esquema adaptado de Pereira., 2010

### II.2.ii. Eixo: Idade de início dos sintomas

O segundo eixo de classificação das distonias depende da idade em que os sintomas iniciaram. Pode ser de início precoce ou tardio, dependendo da idade em que ocorreu o aparecimento de sintomatologia. Considera-se de início precoce quando as manifestações ocorrem antes dos 30 anos de idade, com iniciação periférica (braço ou perna) podendo progredir para o tronco. No que concerne à distonia de início tardio, esta caracteriza-se por ocorrer após os 30 anos e o aparecimento da sintomatologia, por norma, ocorrer no pescoço (incluindo a laringe), nos músculos cranianos ou nos membros superiores. Esta tende a ficar localizada, podendo progredir, ainda que restritivamente, aos músculos adjacentes.

Em relação a este eixo, não existe um consenso na literatura. Phukan *et al.*, (2011), ao classificar as distonias desvia-se um pouco das considerações referentes à idade de início anteriormente apresentadas. Este autor considera como início precoce uma idade inferior a 26 anos de idade e de início tardio se a manifestação ocorrer depois dos 26 anos. Por outro lado, Rosas *et al.*, 2007, quando classifica segundo a idade de início

divide as distonias primárias : distonias da infância (até 12 anos), da adolescência (13 e 20 anos) ou de idade adulta (depois dos 20 anos de idade). Considera de início precoce ou tardio caso apareça antes ou depois dos 20 anos de idade, respetivamente.

### **II.2.iii. Eixo: Distribuição das regiões do corpo afetadas**

O terceiro eixo, remete para as regiões do corpo afetadas. Este eixo, por sua vez, subdivide-se em 5 formas distónicas: Distonia Focal; Distonia Segmentar; Distonia Multifocal; Distonia Generalizada; Hemidistonia.

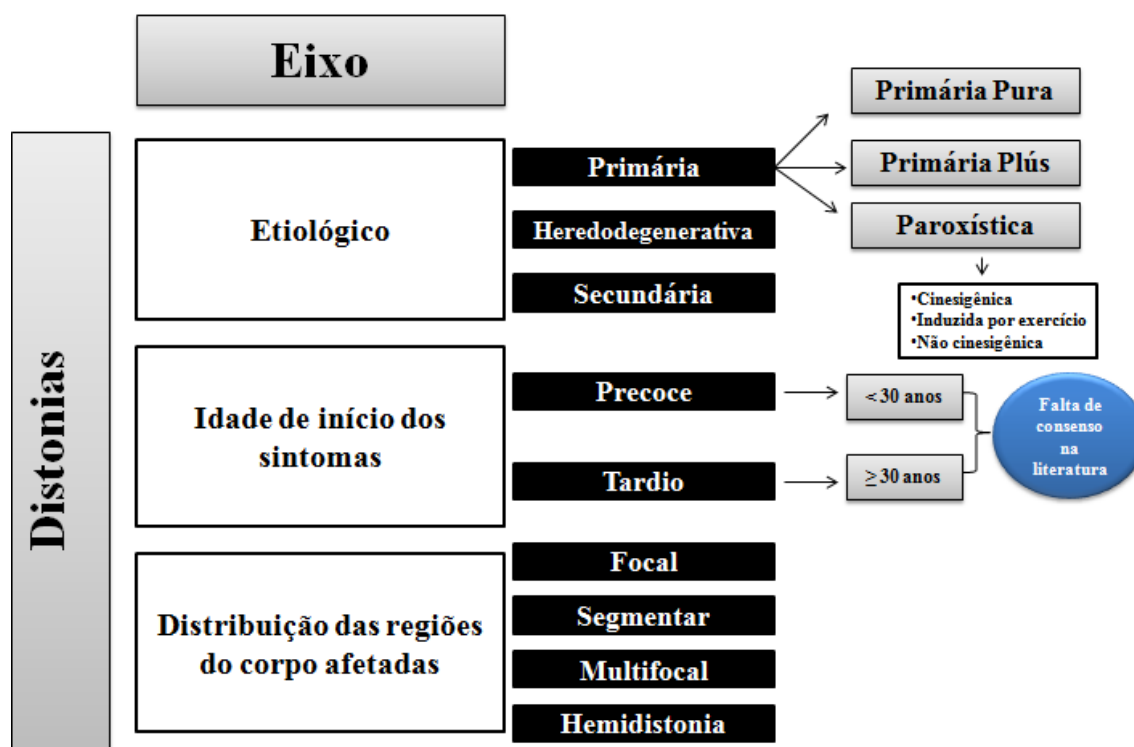
**Distonia Focal (DF):** apenas afeta uma região do corpo: Olhos- Blefarospasmo; Boca- Distonia Oromandibular; Laringe – Distonia Espasmódica; Pescoço- Distonia Cervical; Mão/Braço- Distonia Focal da mão/braço.

**Distonia segmentar (DS):** envolve grupos musculares adjacentes: Cranial- duas ou mais regiões da cabeça e região cervical; Axial- tronco e região cervical; Braquial- um braço e o ombro/ambos os ombros/ região cervical e tronco; Crural- uma/ambas as pernas e tronco.

**Multifocal (DMF):** afeta regiões do corpo não contíguas (membros superiores e membros inferiores).

**Distonia generalizada (DG):** atinge as duas pernas e, pelo menos, outra região do corpo (por norma um dos braços).

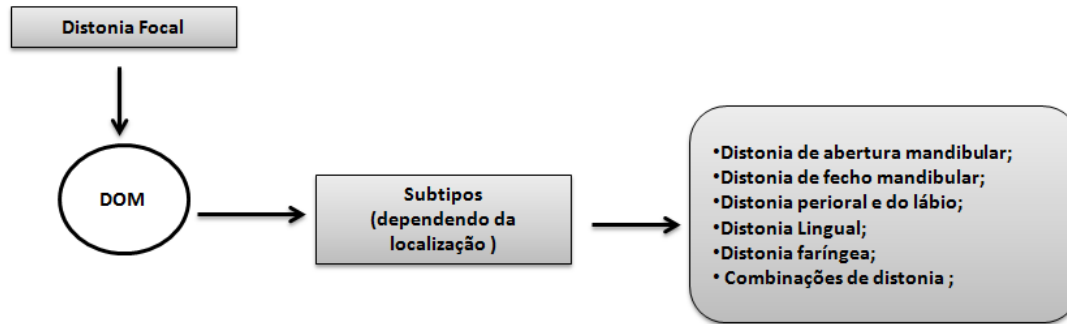
**Hemidistonia (HD):** atinge metade do corpo, por norma é secundário a uma lesão estrutural nos gânglios basais.



**Figura 3** Classificação das distonias.

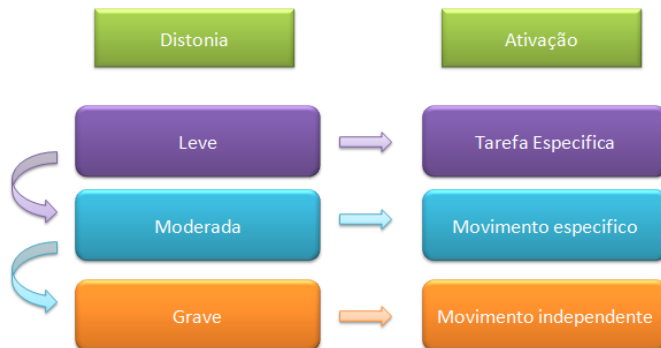
Lee, 2007 e Mestre- Ferrín *et al.*, (2009), referem que existem várias formas de classificar as distonias. Duas das formas apresentadas são através da classificação anatómica e etiológica. A classificação anatómica diz respeito às regiões do corpo afetadas, e são divididas em: distonia focal, segmentar, multifocal e generalizada. Por outro lado, a classificação etiologicamente é dividida em primária ou idiopática (existe história familiar) e secundária (quando é derivada da exposição ambiental, como por exemplo, trauma periférico, doenças cerebrais, desordens neurodegenerativas, drogas neurolépticas entre outras).

Lee, 2007, enquadra as DOM, nas distonias focais e, dependendo do local afetado, pode-se subdividir em distonia de abertura mandibular, distonia de fecho mandibular, distonia labial e perioral; distonia lingual; distonia faríngea; distonia de combinação. Esta última, como o próprio nome indica, ocorre quando há uma junção das anteriores. (Figura 4)



**Figura 4** Classificação da DOM e respetiva subdivisão. Esquema adaptado de Lee., 2007

À medida que a doença progride a ativação altera-se, ou seja, a especificidade da tarefa tipicamente observada na distonia focal leve tende a modificar-se à medida que há progressão da patologia para a forma generalizada, podendo-se relacionar a forma da distonia com a especificidade da sua ativação (Figura 5).



**Figura 5** Relação da forma distónica com a especificidade da ativação. Esquema adaptado de Loyola., 2010.

## **II.3. Etiologia e fisiopatologia das distonias oromandibulares**

### **II.3.i. Neuroquímica**

Os mecanismos envolvidos na gênese das DOM, ainda não são completamente compreendidos, permanecendo a etiologia desconhecida (Rosas *et al.*, 2007; Lee, 2007; Patel *et al.*, 2014; Debadatta *et al.*, 2013).

Gandhi (2010) refere que, no que concerne à etiologia das DOM, a origem do problema pode estar nas seguintes causas: a pré-disposição genética, lesões do sistema nervoso central (SNC), trauma periférico, medicação utilizada pelo portador, estados metabólicos ou tóxicos, ou doenças neurodegenerativas.

As desordens de movimento, consideradas como desordens de um controlo motor comprometido, resultam predominantemente de uma disfunção nos gânglios da base (Rosas *et al.*, (2007); Lee, 2007; Patel *et al.*, 2014; Loyola, 2010; Debadatta *et al.*, 2013). De todos os distúrbios do movimento que estão associados à disfunção dos gânglios da base, a distonia é a menos compreendida no que concerne à fisiopatologia (Lyola, 2010). Para além disto, tanto a alta frequência dos sintomas sensoriais como as alterações sensoriais sugerem que o sistema sensorial encontra-se envolvido na patofisiologia e na patogénese de várias desordens de movimento (Patel *et al.*, 2014).

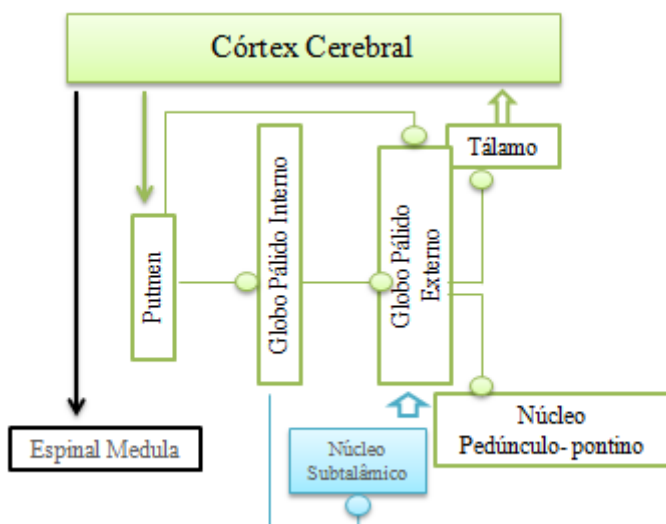
Através de estudos electrofisiológicos e estudos de imagem, foi possível identificar uma lesão nos núcleos da base que poderá ser a causa mais frequente da distonia idiopática (Lyola, 2010). A fisiologia do controlo inibitório dos núcleos da base sobre o tálamo pode ser demonstrada por electromiografia (EMG) dos músculos afetados. Estes mostram uma estimulação e despolarização muito rápida das fibras musculares muito diferente da despolarização normal (Lee, 2007).

As anomalias existentes nos núcleos da base também se observam quando estamos perante uma distonia secundária e noutras desordens muito conhecidas como a doença de Parkinson e a doença de Huntington. Por outro lado, as hemidistonias, segundo Tuma, 2010, são, na maioria das vezes, secundárias a lesões de diferentes tipos, que

acometem contra lateralmente os gânglios da base. As causas de distonia secundária podem derivar de lesões estruturais no tálamo, no lóbulo parietal, no tronco vertebral e no cerebelo (Patel *et al.*, 2014).

O mesmo autor salienta que a ausência de neurodegeneração na distonia primária indica uma disfunção neuronal ao nível da conectividade, plasticidade e regulação sináptica envolvendo o circuito dos gânglios basais.

Rosas *et al.*, 2007), corrobora a afirmação anterior defendendo ainda que, esta disfunção nos gânglios basais causa uma redução das descargas inibitórias ao nível do globo pálido interno e por consequência, uma diminuição da inibição talâmica e aumento da estimulação cortical (Figura 6). Os defeitos resultam na falta de controlo inibitório fisiológico dos núcleos da base sobre as ligações tálamo-corticais. Este efeito inibitório pode ser demonstrado pelo uso prolongado de medicamentos bloqueadores dos recetores dopaminérgicos (Lee, 2007; Tumas, 2010). Pacientes a fazer esta medicação podem sofrer de distonia devido a uma diminuição de neurotransmissão de dopamina, ficando o recetor de dopamina D2 mais sensível, o que conduz a uma diminuição de atuação do feixe inibitório (Lee, 2007).



**Figura 6** Esquema muito simplificado que resume os circuitos do núcleo da base existentes na distonia. Ocorre superatividade da via direta putamen-globo pálido. Isto

conduz a uma diminuição na saída do globo pálido interno e a um aumento de estímulos talâmicos o córtex. Esquema adaptado de Loyola, 2010.

O mecanismo da distonia induzida periféricamente, como ilustrada pela DOM, é também baseado na teoria da rotura da via sensorial ao nível dos núcleos da base. O trauma periférico, como o tratamento dentário, pode induzir uma reorganização central da representação somática ao nível do tálamo. Este distúrbio em circuitos neuronais locais leva a uma alteração de transmissão sináptica nos núcleos da base. Contudo, ainda é incerto se essa mudança é resultado da falta de coordenação nos circuitos dos núcleos basais por uma alteração na estimulação sensorial ou se é uma resposta direta ao trauma periférico (Lee, 2007).

Pereira, 2010, defende que o desequilíbrio entre mecanismos inibitórios e excitatórios nas distonias pode despoletar o aumento da excitabilidade no córtex motor primário, o que pode explicar a excessiva contração muscular tónica.

Na literatura estão descritas possíveis etiologias da DOM. Estas podem aparecer isoladamente, como por exemplo uma desordem neurológica com ou sem a presença do histórico familiar ou secundária a diversas origens:

- Toma de fármacos, tais como antidepressivos, neurolépticos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, tioridazina, trifluoperazina), ansiolíticos, anti-eméticos (metoclopramida e prometazina) ou citostáticos (Shneider e Hoffman., 2011) ;
- Trauma oromandibular, recorrente de tratamentos dentários ou do uso de novas próteses (Lee, 2007);
- Associado a Patologias neurodegenerativas e do neurodesenvolvimento (doença de Wilson, síndrome de Down, neuroacantositose, doença de Hallervorden-Spatz, neuroferritinopatia, paralisia progressiva supranuclear, síndrome de Rett , síndrome de Joubert, síndrome de Angelman);
- Associada a desordens metabólicas, como por exemplo, (síndrome de Lesch Nyhan, doença de Gaucher), por infeções como a varicela, e ainda por, enfartes,

estados epiléticos, estados pós-anóxicos ou pós-traumáticos, ( Kalita et al., 2011).

### **II.3.ii. Genética**

Grande número das distonias primárias ou idiopáticas parece ter origem hereditária e o problema funcional ocorre ao nível molecular. Desta forma, uma das maneiras de reconhecer a distonia como hereditária é o facto de ela se manifestar durante a infância, envolvendo, por norma, os membros inferiores, tornando-se progressivamente generalizada. Contudo, a forma clássica está muitas vezes associada a uma mutação que ocorre no gene DYT 1 (9q34), de aparecimento raro. Hoje em dia estão descritos vários casos que apresentam uma enorme variedade de expressões fenotípicas desde doenças generalizadas com características semelhantes ao tipo DYT1 até desordens familiares focais (Tumas, 2010).

A mutação no gene DYT1 do cromossoma 9q34 trata-se de uma deleção de 3 pares de base (GAG), o que causa a perda da codificação de um ácido glutâmico próximo ao terminal carboxilo da proteína torsina A, com major importância durante o desenvolvimento e função das células nervosas. Esta liga-se ao ATP e assemelha-se à superfamília das proteínas do choque térmico e às proteases Clp. Mutações no gene TOR1A alteram a estrutura da torsina A. O teste genético molecular do gene TOR1A é o que permite diagnosticar a DYT1 (Aguiar e Ferraz., 2000; <[http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes\\_geneticos/distonia\\_primaria\\_de\\_inicio\\_prematuro\\_dyt1](http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes_geneticos/distonia_primaria_de_inicio_prematuro_dyt1)>).

Entre as distonias da infância, a DYT1, atinge mais os judeus (cerca de 1 em 3.000 a 9.000 indivíduos) e estima-se que afete 1 em 10.000 a 30.000 pessoas não judias (Aguiar e Ferraz., 2000; <[http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes\\_geneticos/distonia\\_primaria\\_de\\_inicio\\_prematuro\\_dyt1](http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes_geneticos/distonia_primaria_de_inicio_prematuro_dyt1)>).

A distonia de torção com início na idade adulta, tem mutação no gene DYT6. Esta distingue-se da mutação DYT1 devido ao seu início mais tardio (média de 18,9 anos) e

por envolver principalmente os músculos crânio-cervicais, já no início da doença. Também difere da forma DYT7, pois aqui o envolvimento dos membros é raro (Aguiar e Ferraz., 2000).

#### II.4. Características Clínicas

A distonia sucede quando as contrações musculares agonistas e antagonistas ocorrem concomitantemente, causando assim, um aumento de contrações involuntárias ao realizar-se um movimento voluntário (Fahn, 2002).

Fahn, 1988, afirmou que os movimentos involuntários que ocorrem na distonia são diversos e variam tanto a nível de velocidade, amplitude, ritmo, torção, vigor, distribuição no corpo e relacionamento variado, dependendo se o paciente portador da distonia está parado ou em movimento (atividade voluntária) que envolva a parte motora.

A DOM afeta o discurso e pode gerar dores miofasciais, frequentemente associadas aos músculos do pescoço, da laringe, da pálpebras e os músculos da expressão facial (Scheider e Hoffman., 2011).

Balasubramaniam *et al.*, (2008), classificou as características clínicas das DOM de acordo com os músculos afetados: os da mastigação, os da expressão facial ou os da língua (Figura 7).

A ocorrência de hipertrofia é um dos indicadores de envolvimento de um determinado grupo muscular (Loyola, 2010).

Os pacientes podem apresentar distonias na abertura, fecho, desvio, retrusão ou protusão mandibular, ou apresentar uma combinação destas formas. Este movimento incontrolado pode ocorrer de modo repetitivo ou de modo sustentado (Balasubramaniam *et al.*, 2008; Bakke *et al.*, 2013. Estes movimentos podem provocar, frequentemente, mordedura da língua, da bochecha ou do lábio, dificultando o discurso e a mastigação (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

Segundo o mesmo autor, na distonia de abertura mandibular os músculos afetados são os submentonianos e pterigoideu lateral. Quando ocorre distonia de fecho mandibular, os músculos acometidos são os masséteres pterigóideos mediais e os temporais. Neste último pode aparecer pressão ou trismos e bruxismo. Por outro lado, quando estamos perante a distonia de abertura mandibular, pode ocorrer uma ligeira anteriorização da cabeça. Quando há contração dos músculos da faringe e da boca, os episódios de vocalizações involuntárias, muitas vezes confundidas com tiques vocais, podem aparecer. Esta é denominada de distonia espasmódica, ou seja, existe abertura/fecho das pregas vocais, causando alteração da voz e sensação de dispneia (Tumas, 2010). A distonia lingual aparece durante o discurso ou em episódios paroxismais. Pode ser de tal forma severa que interfere com o discurso, deglutição e respiração. (Colosimo *et al.*, 2010).

A distonia do músculo pterigóideo lateral inferior é caracterizada por deslocar a mandíbula para o lado oposto ao afetado podendo, deste modo, ser responsável por dificuldades durante o discurso, a deglutição, a mastigação, podendo ainda causar assimetrias faciais. Esta distonia é caracterizada como DOM focal com deslocamento da mandíbula (Martos-Díaz *et al.*, 2011). O mesmo autor refere evidência de atividade em ambos os músculos pterigóideos laterais durante o deslocamento lateral e protusivo da mandíbula.

Nome Músculo	Função	Subtipo da DOM
<p>Temporal</p> <p>Masséter</p> <p>Pterigóideo Medial</p> <p>Pterigóideo Lateral</p> <p>Digástrico</p> <p>Milohioideo</p> <p>Geniohioideo</p>	<p>Fecho mandibular; Fibras posteriores retraem a mandíbula;</p> <p>Fecho mandibular por elevação da mandíbula;</p> <p>Fecho mandibular; Protusão; Move a mandíbula para o lado oposto;</p> <p>Abertura mandibular; Protusão; Move a mandíbula para o lado oposto;</p> <p>Abertura mandibular;</p> <p>Eleva osso Hioide; Abertura mandibular;</p> <p>Abertura mandibular; Eleva e desce o osso Hioide para a frente;</p>	<p>Distonia de Fecho Mandibular</p> <p>Distonia de Abertura Mandibular</p>
<p>Pterigóideo lateral Contra lateral Temporal Ipsilateral</p>	<p>→</p>	<p>Distonia de Desvio Mandibular</p>

**Figura 7** Representa o músculo, a sua função e em que subtipo da distonia oromandibular se encontra. Esquema adaptado de Bhidayasiri *et al.*, 2006.

As DOM estão frequentemente associadas ao blefarospasmo. Esta é uma forma de distonia focal caracterizada por espasmos involuntários dos músculos perioculares resultando no fecho forçado do olho. Começa por volta dos 50-70 anos e é caracterizada por contrações involuntárias, tónicas, fásicas ou uma combinação destas (Colosimo *et al.*, 2010).

A função oral tem sido reportada, em muitos casos de DOM, como estando comprometida, o que acarreta uma qualidade de vida igualmente comprometida (Bakke *et al.*, 2013).

Os espasmos, por norma, iniciam-se nos músculos superiores da face e só mais tarde envolvem os músculos inferiores da face, provocando franzir labial e excessivas “caretas”, aumentando assim as dificuldades fonéticas (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

Os sintomas podem manter-se estáveis ou ter períodos de manifestações alternados com períodos de remissão das mesmas (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

A DOM tem um grande leque de apresentações clínicas. As manifestações clínicas dos movimentos involuntários da distonia variam em duração (podem ocorrer durante meses ou anos) e de pessoa para pessoa (Loyola, 2010).

A análise dos músculos masseter e orbicular dos lábios, através da EMG mostra a existência de perturbações ao nível do controlo motor nos músculos inferiores da face em pacientes com DOM. Mostra, também, uma atividade muscular irregular, aumento da co-contração, da perda de ritmo e da dificuldade em trocar uma tarefa motora por outra (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

A DOM piora com a ação, podendo ser limitada a tarefas motoras específicas, como falar e comer. No geral, os espasmos são agravados com o *stress* e desaparecem durante o sono ou durante um momento de relaxamento. Outras ações que agravam esta distonia focal é olhar para cima, ler e caminhar. Por outro lado, a frequência pode diminuir durante a condução, ver televisão ou a olhar para baixo (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

## **II.5. Epidemiologia das distonias oromandibulares**

A distonia é um distúrbio já conhecido há algum tempo. Contudo, para a descrever epidemiologicamente existem poucos estudos. Pereira, (2010), considera que esta falta de informação, provavelmente, seja resultado da baixa morbilidade quando se compara esta desordem com outras doenças do foro neurológico. Também refere que, a dificuldade no diagnóstico de alguns subtipos específicos relativamente raros possam ser um fator que contribui para a falta de informação.

O mesmo autor e Bakke *et al.*, (2013) afirmam que não existe um valor preciso de prevalência das distonias primárias, isto porque, esta varia dependendo do modo de pesquisa, do método de estudo e da origem étnica da população alvo.

Segundo, Clarck e Ram, (2007) a prevalência de todas as formas idiopáticas ronda os 3-30 casos por 100.000.

Bakke *et al.*, (2013) pensa que a prevalência da DOM se encontre entre os 6.9 casos por 100.000 tendo uma incidência por volta dos 3,3 casos em 1.000.000. As mulheres são mais afetadas que o homem principalmente entre os 45-70 anos de idade. Por outro lado, Gandhi., (2010) diz que o despoletar pode ocorrer maioritariamente por volta dos 31-58 anos de idade. Pereira, (2010), também considera que as mulheres são mais afetadas que os homens.

De todas as formas distónicas, a DOM representa apenas 5%, porém, a distonia craniana (blefarospasmo associado à DOM) é a segunda forma distónica mais comum (22%) (Bhidayasiri *et al.*, 2006).

Segundo um estudo efetuado por Tam e Jankovic (cit in. Gandhi, 2010) a maioria das etiologias são idiopáticas (63% casos reportados); Quando a DOM é induzida por drogas, corresponde a 22.8%; DOM induzida perifericamente 9.3%; DOM pós-anoxia 2.5%; DOM associada a desordens neurodegenerativas 1.8%, e por fim, DOM induzida por lesões cerebrais é de apenas 0.8% (Balasubramaniam *et al.*, 2008; Gandhi., 2010).

Pereira (2010) salientou um estudo multicêntrico na europa, cuja prevalência de distonia primária era cerca de 152/1.000.000. Em relação às distonias focais estas mostram-se em 117/1.000.000; 57/1.000.000 o valor para as distonias cervicais; 36/1.000.000 de blefarospasmo e 14/1.000.000 o valor para as câibras do escritor.

O mesmo autor salientou outro estudo, desta vez realizado no Brasil, onde em 135 participantes encontrou 54% DF; 17,8% DS; 8,1% HD; 1,5% DMF e 18,6% DG. Neste estudo a DS ocupava 26% dos participantes, havendo 5,9% de antecedentes familiares.

Por ser de ocorrência rara, a DOM por vezes passa despercebida no diagnóstico ou então é mal diagnosticada, tendo como grande consequência um tratamento dentário erróneo.

Bakke *et al.*, (2013) , da *Dystonia Clinic, Bispebjerg Hospital, Copenhagen* avaliaram 21 casos com diagnóstico de DOM, 13 mulheres e 8 homens, com idades compreendidas entre os 27-78 anos. Os autores verificaram que 13 dos pacientes tinham DOM focal, 7 tinham DOM segmentar associada a blefarospasmo (doença de Meige) ou torcicolo e 1 dos pacientes tinha DOM multifocal associada a caibra do escritor. A DOM foi classificada como primária em 16 dos casos e secundária em 5. Destes, 3 casos eram tardiamente induzidos por farmacoterapia e 2 induzidos, ou por lesão, ou por infeção. Em 7 pacientes (33%) a função orofacial agravou a atividade distónica, sendo que num desses, a DOM foi provocada pelo falar e cantar. Situações como mastigar, morder, falar ou cantar também agravaram a distonia em 6 dos 21 pacientes. Uma mistura de 2 ou mais subtipos foi a forma mais dominante de DOM (43%); disfunção na abertura da mandíbula e na mastigação foram os subtipos mais encontrados isoladamente (19% e 14% respetivamente); tremor (9%); distonia ao fechar a mandíbula (5%); distonia ao desviar a mandíbula (5%); distonia apenas quando fala ou canta (5%). Em todos os pacientes, de 1 a 5 dos músculos da mastigação, dos lábios ou da língua, demonstraram atividade distónica.

## **II.6. Diagnóstico**

O diagnóstico da DOM é clínico e pode tornar-se complicado, uma vez que se pode apresentar de várias formas e com diferentes graus de severidade (Maestre-Ferrín, 2010).

Dado que a DOM tem variadas apresentações clínicas, o diagnóstico diferencial pode representar uma tarefa difícil requerendo um completo exame da história familiar e clínica (Pereira, 2010; Gandhi, 2010).

Pacientes portadores desta desordem muscular podem-se apresentar com condições psicológicas anormais. Estas podem induzir o clínico em erro e consequentemente a um diagnóstico incorreto. Apesar de não existirem evidências que surgiram a relação entre alterações psicológicas e a DOM, estas duas podem coexistir. Deste modo, um exame psicológico detalhado pode evitar um incorreto diagnóstico (Gandhi, 2010).

Nas distonias primárias, devem-se realizar estudos genéticos. Caso se tratem de pacientes jovens o gene a pesquisar deve ser o DYT1, por outro lado, caso se trate de um adulto os genes a identificar devem ser os DYT6 e DYT7. Nas distonias secundárias, pode-se recorrer a exames laboratoriais: hemograma completo, aminoácidos séricos, eletrólitos, velocidade de hemossedimentação, perfil bioquímico, dosagem de ceruloplasmina, dosagem de cobre no sangue e na urina de 24h, acantócitos no sangue, lactato e piruvato (Pereira, 2010).

Pode, ainda, realizar-se um exame oftalmológico (que inclua a lâmpada de fenda); eletroneuromiografia com velocidade de condução; potenciais evocados somatossensitivos; o eletroretinograma e a tomografia computadorizada e/ou a ressonância magnética do crânio, para avaliar potenciais lesões nos gânglios da base em alguns casos de distonia generalizada, focal ou hemidistonia (Pereira, 2010).

As hemidistonias, devem ser investigadas por exames de imagem ao encéfalo, isto porque, na maioria das vezes, estas são secundárias a lesões de diferentes tipos, acometendo contralateralmente os núcleos da base (Tumas, 2010),

## **II.7. Distonias oromandibulares associadas a outras patologias**

As DOM podem ser secundárias a outras desordens. Os próximos itens abordam algumas síndromes que de algum modo podem contribuir para o agravar/desenvolver da DOM:

### **II.7.i Síndrome de Meige**

O primeiro registo de blefarospasmo foi durante o século XVI, através do pintor holandês Pieter Brueghel. Este pintou um individuo portador de espasmos musculares da região inferior da face e pescoço. A sua pintura foi intitulada de “ De Gasper”. (Nicoletti, 2008).

Mais tarde, em 1870, o termo blefarospasmo foi introduzido na literatura médica por Talkow, que descreveu pacientes com espasmos faciais e palpebrais (Nicoletti, 2008).

Em 1910, Henri Meige, descreveu uma síndrome caracterizada por blefarospasmos associados a distonias dos músculos inferiores da face e da laringe (Nicoletti, 2008; Maranhão-Filho, 2013). Meige, um neurologista francês, utilizou o termo “espasmo do terço médio da face” (*spasm facial median*) que posteriormente foi substituído por Síndrome de Meige (Nicoletti, 2008).

A Síndrome de Meige (SM) não é o único nome para descrever situações em que DOM ocorrem em conjunto com o blefarospasmo. À junção destas duas patologias também podemos dar o nome de Síndrome de Brueghel ou Distonia Orofacial Idiopática (Peñarrocha, 2001).

Os sintomas, normalmente iniciam em idades compreendidas entre os 30-70 anos, sendo mais comum nas mulheres que nos homens (2:1). Os sintomas desta síndrome englobam tanto as manifestações existentes na DOM (dificuldade em abrir a boca, ranger os dentes, espasmos mandibulares durante a abertura da boca, desvio mandibular e contração labial) como as existentes no blefarospasmo (fotofobia, aumento do pestanejar e incontrolável cerrar dos olhos) (Debadatta *et al.*, 2013).

Esta síndrome é especialmente angustiante dado ao seu envolvimento com ambos os músculos orbiculares, resultando em dificuldade de abrir os olhos (Aggarwal *et al.*, 2011).

Esta desordem pode ser provocada por falar, mastigar, morder, entre outros e por norma envolve os músculos masséter, temporal e platisma. A causa exata continua desconhecida, contudo, a hipótese de hiperatividade da via dopaminérgica e colinérgica é a mais aceite (Debadatta *et al.*, 2013).

Segundo Aggarwal *et al.*, (2011), a SM tem sido reportada como uma complicação a determinados anti-psicóticos de primeira geração, sendo que também já foram encontrados alguns casos desta síndrome associada a anti-psicóticos de segunda geração.

Os mesmos autores referem ainda que a olanzapina tem mais recetores de dopamina D2 ocupados que a clozapina ou quetiapina e semelhante ao da respiridona, o que pode contribuir para o desenvolvimento da SM. A possibilidade de que esta síndrome possa ser induzida por um tratamento recorrendo a medicamentos neurolépticos de longa duração sugere que um mecanismo fisiopatológico semelhante possa desempenhar um papel idêntico, tanto nas formas induzidas por medicamentos como nas formas idiopáticas. A elevada sensibilidade à dopamina pode contribuir para este mecanismo fisiopatológico.

Segundo Debadatta *et al.*, (2013), os sintomas normalmente desaparecem durante o sono. O tratamento mais efetivo até à data são injeções de toxina botulínica na musculatura facial, apesar de ter efeitos temporários. As injeções intramusculares proporcionam um alívio rápido da dor, quando esta está presente.

#### **II.7.ii Doença de Wilson**

A doença de Wilson (DW) ou degeneração hepatolenticular, trata-se de uma doença hereditária, autossómica recessiva, que conduz a uma acumulação de cobre nos tecidos, principalmente no fígado e no cérebro (Brûha *et al.*, 2009). A sua prevalência estimada é de 1:30.000 (Teive *et al.*, 2012; Machado, 2008).

A deficiência de excreção de cobre pelo fígado, resulta da mutação do gene ATP7B, no cromossoma 13. A consequência desta mutação, é uma redução na excreção de cobre pelas vias biliares e, conseqüentemente, uma redução na sua incorporação na ceruloplasmina, glicoproteína que transporta o metal. Ocorre acumulação de cobre em diversos tecidos, como no fígado, sistema nervoso central, córneas e rins. Esta acumulação cria lesões hepatocelulares cirrotizantes, demência, distúrbios neuropsiquiátricos, alterações de função renal e cardíaca (Sócio *et al.*, 2009).

O cobre é essencial ao funcionamento celular. Contudo, na forma livre é capaz de causar danos irreversíveis, como por exemplo morte celular. O corpo humano, necessita em média de 2 mg diárias obtidas por via direta, são absorvidas pelas células intestinais, transportadas para o fígado e captadas pelos hepatócitos. Aqui a proteína ATOX1,

transporta o cobre para as várias estruturas intracelulares. Parte liga-se à metalotioneína, para posterior armazenamento, e o restante liga-se à ATP7B para posterior excreção. Na DW, devido aos baixos níveis de ATP7B, serão também baixos os níveis de cobre incorporados na apoceruloplasmina. Esta também acaba por existir em baixas quantidades devido à redução de cobre disponível, culminando na geração de uma proteína instável, rapidamente degradada, causando hipoceruloplasminemia. Quando a capacidade de armazenamento é ultrapassada, ocorre libertação para a corrente sanguínea, dando-se assim um processo tóxico (Machado, 2008).

As manifestações neurológicas são pleomórficas, observando-se distúrbios no movimento com o início súbito (Machado, 2008; Sócio *et al*, 2009). Estas ocorrem em 10-25% dos casos em adultos (Sócio *et al.*, 2009).

Segundo Machado, (2008), das manifestações neurológicas mais frequentes observam-se: disartria (91%); distúrbios de marcha (75%); *risus sardonicus* (72%); distonia (69%); rigidez (66%); tremor (60%) e disfagia (50%). A DW tem manifestações durante a segunda e terceira década de vida, é de tratamento simples, contudo, pode ser fatal se o diagnóstico correto não for atempadamente elaborado.

Os sinais neurológicos incluem parkinsonismo, disartria, tremor, distonia (particularmente craniofaciais e oromandibulares) e anormalidades cerebelares (Teive *et al.*, 2012).

De modo geral, quanto mais precoce forem os sintomas, maior será o envolvimento hepático. Pacientes em que os sintomas surgiram antes dos 20 anos de idade tendem a ter como sintomas iniciais os sintomas hepáticos. Por outro lado, pacientes cujos sintomas manifestaram-se após os 20 anos de idade tendem a apresentar sintomas neurológicos. Estes são principalmente motores e compreendem os tremores da cabeça, braços e /ou pernas, distonia, bradicinesia e rigidez, dificuldade em andar, ataxia, disartria, disfonia e disfagia. Os sintomas psiquiátricos também podem ocorrer e são essencialmente agitação, irritabilidade, mudanças de humor, ansiedade, histeria, depressões e ideias suicidas (Tuma, 2010)

O mesmo autor refere que o diagnóstico baseia-se no nível sérico reduzido de ceruloplasmina, na excreção urinária de cobre aumentada (>100mg na urina de 24h), na presença do anel de Kayser-Fleischer (anéis dourados ou castanho-esverdeados ao redor da córnea), no nível sérico de cobre reduzido (<80µg/dl), e no aumento dos níveis de cobre no tecido hepático (> 250µg/g de tecido obtido por biópsia hepática).

O tratamento ainda não é claro, mas inclui o uso de D-penicilina e de zinco. Geralmente, o tratamento melhora os sintomas e sinais neurológicos, a um grau variável. Por outro lado, as formas de distonia, particularmente da DOM com distúrbios na abertura da boca, são particularmente resistentes ao tratamento (Teive *et al.*, 2012).

O mesmo autor salienta que, até à data, não existem estudos publicados sobre o uso de TXB-A em pacientes portadores de DOM de abertura mandibular com DW. Contudo, neste mesmo artigo, ele estudou o uso de TXB-A em cinco pacientes e os seus resultados preliminares mostraram que o uso desta via de tratamento é parcialmente eficaz. Foram incluídos cinco pacientes com diagnóstico confirmado de DW com envolvimento neurológico. Todos os casos apresentavam desativação da mandíbula durante a abertura. Foram injetadas 35 unidades em cada pterigoideu lateral de TXB-A, por via oral; 30 unidades para o complexo submentoniano. Foi utilizada a escala Burke-Fahn-Marsden (EBFM= 0-8 pontos), no dia da aplicação, três semanas depois e três meses depois. O valor obtido pré- TXB-A era de 5,7. Após a utilização de TXB-A passou a 4,2. O efeito colateral mais comum foi disfagia transitória em três casos.

### **II.7.iii Ataxia tipo 8**

As ataxias espinocerebrais, AEC, são um grupo de doenças genéticas heterogêneas neurodegenerativas (Usher *et al.*, 2012), autossômica dominante com penetrância reduzida.

É causada pela expansão do trinucleotídeo CTG na região não codificadora do gene ATXN8, localizado no cromossoma 13(q21), sem função conhecida. Existe também uma repetição CTA polimórfica que não se encontra relacionada à doença, mas que determina dificuldades na determinação precisa das repetições CTG (Ayhan *et al.*, 2014).

Trata-se de uma ataxia lentamente progressiva, com início geralmente na idade adulta. A progressão é tipicamente ao longo dos anos sendo independente da idade de início. Em estados mais severos podem apresentar reflexos tendinosos aumentados e respostas dos extensores plantares. Os sintomas clínicos observados na maioria das vezes são disartria e marcha descoordenada. O tempo de vida normalmente não está diminuído. Alguns indivíduos ainda apresentam nistagmo, dismetria e raramente oftalmoplegia. Numa fase inicial a fala pode ser afetada ( Ayhan *et al.*, 2014).

A prevalência das formas dominantes de AEC é de 1 por 100,000<sup>2</sup>. A AEC é uma desordem rara de 2% a 5% de todas as formas autossômicas dominantes com uma prevalência de 2 a 5 por 10<sup>7</sup>, enquanto a prevalência de DOM é entre 1 e 2.8 por 100,000. Então, a probabilidade destas duas raras doenças ocorrerem juntas como eventos independentes, por acaso, em pessoas randomizadas é de 2 a 14 por 10<sup>12</sup>, contudo, a probabilidade de um indivíduo com AEC8 ter também DOM seria entre 1 e 2.8 por 100,000 (Usher *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de distonia em síndromes de ataxia com degeneração cerebral pode refletir o envolvimento direto dos gânglios da base/ circuitos cerebelo-talamo-cortical. Uma disfunção nestes circuitos, resultante ou da conectividade funcional com os circuitos cerebrais ou devido ao direto envolvimento destes, pode contribuir para a distonia (Usher *et al.*, 2012).

A AEC8, tem aparecimento na idade adulta sendo caracterizada por ataxia dos membros, hiperreflexia, disartria, falta de coordenação nos movimentos (podendo afetar a força muscular), forma de andar, movimento dos olhos, assim como o equilíbrio. Cada uma das mutações genéticas ou de *loci* suspeitos, define um subtipo de AEC (36 descritos) e cada um deles pode ter características neurológicas adicionais, incluindo alterações cognitivas, convulsões ou sinais piramidais. A DOM nestes pacientes está frequentemente associada com distonia lingual e esta pode levar também a disartria, problemas de mastigação e deglutição (Ushe *et al.*, 2012)

Exames neuropatológicos da AEC8, não só revelaram uma degradação ao nível cerebral com perda de células de Purkinge, mas também perda de pigmentação dos neurónios do

SNC (Sistema Nervoso Central) assim como perda de neurónios da parte inferior da oliva. Atrofia cerebelar também tem sido encontrada em múltiplas famílias com fenótipo de distonia mas com ataxia cerebelar mínima (Usher *et al.*, 2012).

Outras formas de AEC, incluindo AEC3, AEC14, e AEC17 têm patologia cerebelar e pode incluir manifestações distónicas (Usher *et al.*, 2012).

O tratamento das manifestações deve ser cuidadosamente pensado. O paciente pode-se apoiar em andadores para evitar as quedas, a casa deve ser reformulada de forma a conferir apoio (barras de apoio), dispositivos de terapia da fala, utensílios alimentares ponderados, ganchos para ajudar a vestir e atividade física. Os suplementos vitamínicos, caso a ingestão calórica seja reduzida, devem ser ingeridos de modo a evitar complicações secundárias. O neurologista deve acompanhar o paciente. O álcool deve ser evitado pois pode exacerbar a incoordenação (Ayhan *et al.*, 2014).

## **II.8. Tratamento**

O tratamento ideal das distonias seria o que eliminasse a causa, mas como nem sempre isto ocorre é então necessária a utilização de métodos terapêuticos para reduzir a intensidade dos sintomas (Tuma, 2010).

A DOM exige um tratamento multidisciplinar baseado nas manifestações clínicas (Schneider e Hoffman., 2011; Balasubramania *et al.*, 2008).

Ao tratar a DOM é importante reconhecer os problemas sociais, emocionais e nutricionais. Pode haver uma grande desvantagem no envolvimento social e algum embaraço cosmético. Tendo em conta que, muitos dos pacientes sofrem de depressões crónicas, assim como, de isolamento social, podem também sofrer de desnutrição, fator resultado da disfunção ao mastigar e ao deglutir.

As distonias cuja etiologia é conhecida (por exemplo, desencadeadas por exposição a determinadas drogas) necessitam de tratamentos específicos. As distonias agudas, causadas por substâncias antagonistas da dopamina (DA), como os neurolépticos e

determinados derivados das benzamidas, ocorrem, regra geral, em jovens e respondem bem à administração parenteral de anticolinérgicos, anti-histamínicos ou benzodiazepínicos. As distonias tardias, por outro lado, aparecem durante o tratamento crónico, ou após a remoção dos antagonistas DA. Este último transforma-se num desafio para o clínico e muitas vezes pode permanecer após anos de remoção da droga responsável pelos sintomas. Seja na forma primária, seja na secundária, é preciso recorrer a estratégias específicas, independentemente das possíveis causas, com o intuito de diminuir a intensidade dos sintomas. Estas estratégias são sintomáticas. (Limongi, 1995).

Podemos dividir o tratamento nas seguintes abordagens: Tratamento farmacológico sistémico; Tratamento farmacológico local, Tratamento mediado por técnicas fisioterápicas e Tratamento cirúrgico.

O tratamento farmacológico sistémico é aquele que, através de medicamentos, pode-se interferir nos mecanismos de controlo motor de modo a diminuir a intensidade dos sintomas. Diz respeito a um grupo de drogas medicamentosas que compreendem os relaxantes musculares e determinadas substâncias que atuam diretamente nos neurotransmissores dos núcleos da base. Contudo, estes medicamentos na DOM têm uma eficácia muito limitada. Por outro lado, a toxina botulínica é o tratamento farmacológico local mais eficaz nas distonias focais e segmentares do adulto. Esta droga interfere no processo de contração muscular, injetando-se pequenas quantidades no músculo afetado. Pode-se então afirmar que a ação da toxina botulínica ocorre exclusivamente ao nível muscular. O tratamento, recorrendo a técnicas fisioterápicas, permite auxiliar os tratamentos farmacológicos. Tratam-se de truques sensoriais que ajudam o paciente diariamente no alívio sintomático. Por fim, o tratamento cirúrgico deve ser reservado para os casos mais particulares, sobretudo os que apresentam pouco ou nenhum benefício com os vários tipos de tratamento medicamentoso. (Limongi, 1995; ABPD)

### **II.8.i. Tratamento Farmacológico Sistêmico**

Pouco se sabe do mecanismo bioquímico das distonias, contudo, nos últimos anos vários autores mencionaram que uma possível anormalidade nos gânglios da base possam estar na origem desta desordem muscular. Deste modo, a terapêutica farmacológica nem sempre permite uma previsão segura da sua eficácia (Limongi, 1995). Não existem drogas específicas para esta desordem e as administradas baseiam-se na fisiopatologia da distonia, podendo ser utilizadas isoladamente ou em associação (Pereira, 2010).

- **Anticolinérgicos**

São substâncias agonistas da ação das fibras nervosas parassimpáticas que libertam acetilcolina, ou seja, inibem a produção de acetilcolina. Estas drogas constituem o recurso terapêutico sistêmico mais utilizado e representam a medida isolada mais eficaz quando comparada com as demais substâncias de administração sistêmica. Apesar da sua eficácia para as distonias, apenas uma minoria beneficia da sua ação. O seu maior benefício é passível de se observar nas distonias generalizadas. Devem ser administradas em baixas doses, aumentando-se gradualmente para evitar reações como xerostomia, alteração visual, problemas urinários, confusão mental, distúrbios comportamentais entre outros. Estes efeitos laterais limitam o seu uso. O mais utilizado é o triexifenidil e seguidamente o biperideno. O primeiro encontra-se disponível em comprimidos de 2 e 5 mg podendo ser administrado em doses que variam entre as 5-20 mg/dia, tomados 3 vezes ao dia. O segundo encontra-se disponível em comprimidos de 2 a 4 mg, em doses que variam entre os 4-16 mg/dia, tomados 3 vezes ao dia.

- **Agonistas GABA (Ácido Gamma –Aminobutírico)**

Tratam-se de compostos que se ligam aos recetores do neurotransmissor GABA, inibidor de todo o SNC. Os seus efeitos resultam principalmente da ligação ao recetor GABA A que se encontra numa estrutura molecular em torno do canal iónico permeável ao cloreto. A união do neurotransmissor GABA ao recetor GABA A permite um aumento de entrada de cloreto para o interior da célula. Assim, o movimento de aniões

para dentro da célula aumenta a diferença de potencial entre a face externa e interna da membrana celular reduzindo a excitabilidade neuronal. (<<http://www2.dq.fct.unl.pt/cadeiras/qpn1/proj/serotonina2/gaba.htm>>)

Este grupo pode ser utilizado como tratamento das distonias, sendo as benzodiazepinas particularmente efetivas na redução dos sintomas da distonia, ajudando, também, a melhorar a ansiedade (Pereira., 2010). A benzodiazepina liga-se ao recetor das benzodiazepinas e aumenta a afinidade do GABA para o recetor GABA A (<<http://www2.dq.fct.unl.pt/cadeiras/qpn1/proj/serotonina2/gaba.htm>>). Utiliza-se o clonazepam em comprimidos de 0,5 e 2 mg em doses de 1 a 8mg/dia. O diazepam, também é utilizado em comprimidos de 5 e 10 mg, em doses de 10-100 mg/dia. O baclofeno intratecal, também tem sido bastante utilizado e obtém boa resposta terapêutica (Pereira, 2010). As benzodiazepinas e o baclofeno, muitas vezes são associados a um anticolinérgico (Tuma, 2010).

- **Antagonistas da DA**

Tratam-se de compostos que se ligam aos recetores da dopamina e bloqueiam a ação da mesma sem ativar os seus recetores. Os antagonistas da DA podem se tratar de bloqueadores pós-sinápticos ( Haloperidol, pimozide e clorpromazina) ou deletores pré-sinápticos (reserpina e a tetrabenazina) (Limongi, 1995). Segundo Rosas *et al*, 2007 a tetrabenazina deve ser administrada até 75 mg/dia.

- **Outras drogas**

Estão indicados outros diversos grupos de fármacos: **Anti-epiléticos** (valproato de sódio até 1500mg/dia e tiagabina (15 mg/dia); **Beta-bloqueadores** (propranolol até 120-160 mg/dia); **Neurolépticos atípicos** como aclozapina até 100mg/dia. (Rosas *et al*, 2007).

Em caso de distonia “*dopa responsiva*” (distonia 5 – DYT5), o medicamento utilizado deve ser dopa até 450-600 mg/dia (Rosas *et al.*, 2007). Esta forma distónica deve sempre responder a tratamento com medicações orais. Contudo, se não for possível

elaborar, recomenda-se iniciar, empiricamente, o tratamento com levodopa, principalmente quando se trata distonia que acometam os membros. (Pereira., 2010; Tuma., 2010).

A administração oral tem poucos efeitos na distonia, sendo necessárias altas doses para se obter um resultado eficiente (Sobstyl *et al.*, 2014). A terapêutica sistêmica pode ser mal tolerada devido aos seus efeitos laterais: estado confuso e sonolento, desequilíbrio e potencialmente incapacitante (Rosas *et al.*, 2007). Boca seca, dificuldade visual, aumento da pressão intra-ocular, são outros dos efeitos laterais à utilização destes medicamentos (Tuma, 2010).

### **II.8.ii Tratamento Farmacológico Local – Toxina Botúlnica**

As injeções locais de toxina botulínica (TXB) foram inicialmente utilizadas para a correção do estrabismo. O bloqueio proporcionado por esta toxina nas junções neuromusculares situadas próximas ao local da injeção era eficaz e permitia a obtenção de um novo equilíbrio entre os diversos músculos oculares extrínsecos, resultando em total desaparecimento do estrabismo, ainda que temporariamente. O sucesso nesta modalidade levou à sua rápida aplicação nas distonias focais, principalmente nas que implicavam envolvimento cranial e/ou cervical (Limongi, 1995). Este tratamento é considerado como o de escolha nas distonias oromandibulares (Limongi, 1995; Patel *et al.*, 2014; Albanese *et al.*, 2010; Clarke *et al.*, 2007; Balasubramaniam *et al.*, 2008; Rosas *et al.*, 2007; Thenganatt e Fahn., 2012; Pereira, 2010; Tuma., 2010; Truong., 2012) assim como no blefarospasmo, distonias cervicais, espasmo hemifacial, algumas câibras ocupacionais e distonia espasmódica (Limongi, 1995). É também uma recomendação no tratamento das distonias focais da *American Academy of Neurology* (cit in. Albanese *et al.*, 2010; Truong, 2012).

A TXB é uma neurotoxina produzida pela *Clostridium Botulinum*. Trata-se de uma substância terapêutica que bloqueia a libertação a nível pré- sináptico da acetilcolina na placa motora. Deste modo, ocorre deservação química nos terminais nervosos ao nível dos neurónios motores gama. Afeta, também, a função dos gânglios pós-ganglionares parassimpáticos e simpáticos colinérgicos (Rosas *et al.*, 2007; Tuma.,

2010; Persaud *et al.*, 2013; Colosimo *et al.*, 2012). Uma redução na entrada do músculo hiperativo pode resultar em mudanças plásticas no cérebro, o que pode, por sua vez, conduzir a uma redução na hiperatividade motora da distonia.

Por se tratar de uma terapêutica com efeito transitório, a aplicação de TXB diretamente no músculo deve ser realizada a cada 3-4 meses. O efeito é transitório, ocorrendo retorno gradual da distonia. Isto pode ser uma vantagem caso o efeito tenha sido excessivo, por aplicação de uma dose superior à necessária, ou indesejável caso o efeito tenha sido exatamente o que se esperava. Este tratamento não pode ser aplicado em doses muito elevadas e implica que seja repetido indefinidamente, enquanto o paciente mantiver a resposta ao medicamento. Existem poucos casos em que ocorre inativação da toxina, devido a formação de anticorpos (ABPD, 2014).

Existem 7 serotipos de toxina botulínica (A,B,C,D,E,F,G), sendo o tipo A o mais utilizado pelos MD (BOTOX®, DYSPORT®, PROSIGNE®,) (Tuma., 2010). Existem várias marcas comerciais diferentes em todo o mundo, no entanto, devido às diferenças nos processos de fabrico, nem a formulação nem a dose destes produtos é idêntica, o que a torna difícil para avaliar a equivalência entre as formulas (Colosimo *et al.*, 2012). A toxina tipo A pode ser encontrada em ampolas de 500U de toxina (Dysport®) ou 100U (Botox®) (Rosas *et al.*, 2007).

Existem muitos casos de pacientes que sentiram redução dos espasmos e melhoria durante a fala e mastigação após injeções de TXB nos músculos da mastigação (masseter, temporal, pterigoide lateral). Estas injeções são mais efetivas na distonia de fecho mandibular do que na de abertura mandibular (Schneider e Hoffman., 2011; Persaud *et al.*, 2013). A TXB resulta entre 70-90% dos casos e confere qualidade de vida aos pacientes (Rosas *et al.*, 2007, Schneider e Hoffman., 2011).

A técnica de injeção é individualizada para cada paciente, sendo a eletromiografia muitas vezes usada para auxiliar no ato da administração da mesma. Na distonia de fecho mandibular, o masséter é o músculo inicial selecionado para a injeção. Caso não se obtenha a resposta adequada, outros músculos podem ser selecionados como o

temporal e o pterigóideo medial mandibular (Schneider e Hoffman., 2011; Persaud et al., 2013)

O primeiro estudo relatando os resultados de longo prazo de BTX-A em pacientes com DOM foi elaborado por Van den Bergh et al. 1995 (cit in Colosimo et al., 2012) com um estudo de classe IV que mostrava a ocorrência de uma melhoria acentuada em 6 dos 12 pacientes inscritos no estudo. Quando ocorreu uma repetição do tratamento de TXB-A, mostrou eficácia em todos os pacientes que beneficiaram do tratamento logo no primeiro ciclo do tratamento. O maior estudo que se segue foi elaborado por Tan e Jankovic em 1999 (cit in Colosimo et al., 2012), que avaliou os efeitos da TXB-A injetada nos músculos mandibulares com um *follow-up* de 4,4 anos administrados em 162 pacientes portadores de DOM. Em 67,9% dos pacientes verificou-se uma melhoria funcional definida, particularmente nos parâmetros da mastigação e na fala. Os autores concluíram que TBX-A a longo prazo é um tratamento seguro e eficaz para a distonia mandibular (mais para a distonia de fecho mandibular do que na distonia de abertura/desvio mandibular). Contudo, este tratamento pode ser muitas vezes associado com a disfagia.

A resposta à toxina botulínica depende do subtipo de DOM. Como já foi referido, podemos subdividir a DOM em distonia de fecho, distonia de abertura ou distonia de desvio. A distonia de fecho, regra geral, responde melhor apresentando 70% de melhoria da função. Contudo, na distonia de abertura e de desvio os resultados não são tão eficientes, podendo esta falta de eficácia estar relacionada com a diferença de dificuldade de injetar a toxina botulinica nos músculos elevadores contra os depressores. Com base nesta afirmação alguns investigadores recomendam que a distonia de abertura mandibular possa ser tratada através de injeções de toxina nos músculos submentonianos em vez dos músculos pterigóideos laterais (Yoshida et al.,2002).

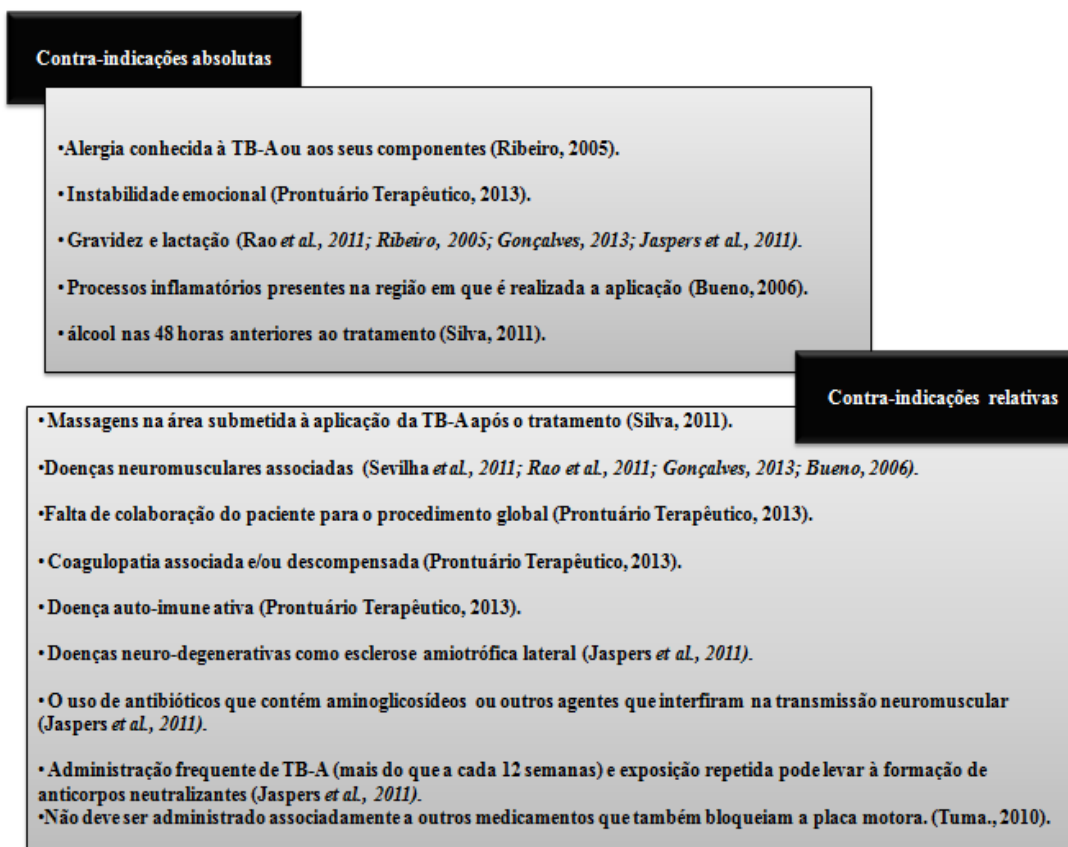
Por vezes, durante o tratamento crónico, alguns pacientes deixam de responder satisfatoriamente à TXB-A. Limongi em 1995, dividiu estes pacientes em dois grupos. No primeiro grupo, os pacientes continuam a apresentar atrofia muscular após a injeção. Nestes casos, este insucesso de eficácia pode ser devido a uma administração da dose

insuficiente, injeção no músculo inapropriado, patologia em músculos profundos que conferem dificuldade de acesso acrescida, presença de contraturas ou mudanças no padrão de distribuição da atividade distônica após injeções repetidas. O segundo grupo diz respeito a pacientes cuja perda de efeito clínico é acompanhada de ausência de atrofia induzida após a injeção. Neste caso pode ser devido à ocorrência de resistência à TXB-A. Isto ocorre especialmente quando são administradas doses elevadas, contudo, outros fatores também podem influenciar como por exemplo: número de injeções por sessão, locais da injeção, números de músculos submetidos à injeção e intervalo de tempo entre as sessões de tratamento. Determinados pacientes apresentam quantidades de anticorpos anti-TXB-A suficientemente altos para justificar a perda por completo da resposta. O mesmo autor afirma ainda que nem todos os pacientes que desenvolvem resistência à TXB-A apresentam anticorpos detetáveis.

Trough., 2012, afirma que diferentes estudos mostraram que o risco de desenvolver anticorpos anti-TXB-A é baixo, principalmente em pacientes que iniciaram a terapêutica com a nova formulação de TXB-A (a partir de 2000), pois pensa-se que esta formulação é menos imunogênica que a formulação anterior. Este autor corrobora o anterior ao afirmar que a formação de anticorpos anti-TXB-A é uma das razões para a perda resposta. Embora não haja tantos estudos a longo prazo para TXB-B, que pode representar uma alternativa nos pacientes que desenvolveram resistência a TXB-A, Trough., 2012, salientou um estudo onde se avaliava o efeito da TXB-B por 2.5 anos em pacientes resistentes à TXB-A, mas a magnitude de resposta diminuiu ao longo do tempo.

A TXB tem mostrado ser uma terapêutica segura e efetiva (Colosimo et al., 2012). Os efeitos secundários são raros e dependem das doses administradas. Pode ocorrer uma discreta ptose palpebral, disfagia ou visão turva contudo estas manifestações são reversíveis e normalmente pouco incapacitantes para o doente. Dificuldade em deglutir, problemas em falar e excessiva fraqueza muscular nos locais de aplicação da injeção podem também ser um problema após a administração desta droga. O custo é uma das principais desvantagens. (Schneider e Hoffman., 2011; Tuma., 2010; Colosimo *et al.*, 2012; Rosas *et al.*, 2007; *Prontuário Terapêutico*, 2013).

Antes da administração desta droga é necessário analisar o quadro clínico do paciente, segundo o critério médico (Sposito, 2004). Está estabelecido que o tratamento com TXB, deve ser aplicado por profissionais especializados e, para além disto, devem ter experiência com portadores de distúrbios do movimento de modo a serem capazes de estabelecer um diagnóstico preciso e orientar a conduta a cada caso (Limongi, 1995). As contra-indicações absolutas e relativas são várias e encontram-se descritas na figura 8.



**Figura 8** Contra-indicações à aplicação da TXB.

Os efeitos adversos mais comuns incluem a dor local e muscular na região injetada assim como fraqueza muscular. Estas manifestações podem permanecer por uma a duas semanas (Lillo e Haro, 2014; Antonia *et al.*, 2013). Poderá ainda ocorrer um quadro de “síndrome gripal” que inclui mal-estar e mialgias, eritema, náuseas, ptose palpebral, regurgitação, xerostomia, , assimetria da expressão facial, dispneia, abertura limitada da boca, dificuldade de articulação das palavras, visão turva, pruído, estridor, lesões locais das artérias carótidas ou ramos do nervo facial hipotensão, hipoestesia, cálculos

salivares e comprometimento respiratório grave podendo levar à morte (Lillo e Haro, 2014; Ribeiro, 2005; Gonçalves, 2013; Bueno, 2006).

Quando ocorre sobredosagem ou quando a infiltração muscular não foi a apropriada pode ocorrer cefaleia, letargia, dores musculares, disfagia, disartria e dificuldades na mastigação, (Lillo e Haro, 2014; Sim, 2011). Quando o músculo *levator anguli oris* ou *zygomaticus* são infiltrados erroneamente pode ocorrer ptoses da comissura labial (Loureiro, 2009). Por último, situações em que o sistema respiratório é comprometido, têm sido descritas em pacientes com compromisso neurológico grave e com aplicação de dose elevada. Ocorrem nos primeiros dias ou nas primeiras duas semanas após o tratamento e são geralmente temporárias (Lillo e Haro, 2014).

O vasto leque de aplicações TXB, assim como o elevado número de pessoas a recebê-lo, parecem justificar a sua alcunha como “o veneno que cura” (Persaud *et al.*, 2013).

### **II.8.iii Tratamento Não Farmacológico**

As técnicas de fisioterapia (relaxamento), assim como a psicoterapia podem co-adjuvar a terapêutica medicamentosa. (Pereira., 2010)

Os truques sensoriais, como o próprio nome indica, são estímulos de natureza sensorial que permitem um alívio temporário da distonia muscular. Estes truques, segundo estudos fisiológicos, atuam modificando o recrutamento do músculo. Apesar destes mecanismos fisiológicos ainda não serem completamente compreendidos, sabe-se que estes estímulos podem induzir um reequilíbrio e assim diminuir a ativação da área motora suplementar e do córtex sensório-motor primário. (Loyola., 2010)

A mesma autora, refere ainda que embora existam casos de truques sensoriais em pacientes com distonia secundária, estes são mais comuns na distonia primária, sendo os pacientes da distonia primária focal os que mais beneficiam com os truques sensoriais. Nas DOM, estes truques podem permitir um alívio dos sintomas, como por exemplo, interpor um material entre os dentes e a bochecha; morder levemente o material; interpor um material entre os molares e tocar na mandíbula ou na bochecha. Se se tratar

de distonia lingual: tocar nos lábios com os dedos; deprimir a língua entre os dentes ou até mesmo colocar um material entre os dentes, pode ajudar. O relaxamento, a hipnose e o sono também melhoram os sintomas de distonias (Bhidayasiri et al., 2006).

#### **II.8.iv Tratamento Cirúrgico**

Em casos mais graves, como quando a distonia é resistente à TXB, o tratamento cirúrgico pode ser uma opção. Este tipo de tratamento pode consistir em métodos de inervação periférica como miectomias e deservação focal dos músculos envolvidos, ou incluir procedimento esterotáxicos no sistema nervoso central como a talamotomia e a palidotomia. Estas intervenções cirúrgicas têm como objetivo inativar determinados núcleos do sistema nervoso central, para melhorar a distonia. A talamotomia pode conduzir a distúrbios da fala e deglutição, principalmente, quando se trata de um procedimento bilateral. Quando estes procedimentos são elaborados corretamente os resultados são, em regra, bons (Tumas,. 2010; Pereira,. 2010).

Ao tratar a OMD é importante reconhecer os problemas sociais, emocionais e nutricionais. Pode haver uma grande desvantagem no envolvimento social assim como embaraço cosmético. Sendo que a DOM é apontada como a provável causa de muitos dos pacientes sofrem de depressões crônicas assim como de isolamento social. Podem também sofrer de desnutrição, fator resultado da disfunção ao mastigar e ao deglutir.

## **Conclusão**

As distonias oromandibulares (DOM) são uma forma de distonia focal que afeta os músculos faciais, mais precisamente, os músculos da mastigação, expressão facial e língua.

O subtipo da DOM depende dos músculos afetados e pode-se tratar de distonia de abertura mandibular, distonia de fecho mandibular, distonia de desvio mandibular ou um misto destes.

As DOM podem ser idiopáticas (envolvimento genético) ou secundárias (despoletada por medicamentos, movimentos ou desordens).

A etiologia ainda é desconhecida, contudo vários autores sugerem que uma desordem nos gânglios da base possa ser a origem desta desordem.

Esta patologia restringe a qualidade de vida do paciente podendo o portador sentir várias dificuldades como, por exemplo, de se alimentar ou comunicar.

Quanto ao tratamento, o que tem sido evidenciado como mais eficiente é a toxina botulínica apesar dos seus efeitos não serem permanentes. Para além deste tipo de tratamento também existem o sistémico e o cirúrgico. Os portadores da DOM podem ainda ver os seus sintomas aliviados através de alguns truques sensoriais. No entanto, o principal é saber diagnosticar e detetar o músculo afetado.

A título de conclusão, a abordagem a ter com o portador de DOM não deve ser, unicamente, uma abordagem com o intuito de aliviar a sintomatologia, mas também de perpetuar todo o tratamento que permite, como consequência, uma melhoria significativa da qualidade de vida do paciente. Não existe cura concreta, contudo educar o paciente a viver com a patologia é importante pois existem truques a que o paciente pode recorrer em qualquer altura para aliviar os sintomas diariamente.

É também fundamental um bom conhecimento tanto da anatomia muscular facial como uma compreensão dos mecanismos patofisiológicos e etiológicos desta desordem para que o correto diagnóstico e tratamento sejam elaborados, nunca esquecendo que tem um caráter individual. Deste modo, o tratamento a executar deve ser ponderado pelo profissional tendo sempre em conta a sua experiência clínica.

## Referências Bibliográficas

Adler, C. et al. (2002). Secondary Nonresponsiveness to Botulinum Toxin Type A in Patients with Oromandibular Dystonia. *Mov Disord.* Vol. 17(1), pp.158-161.

Aggarwal, A.(2011). Tardive Meige's syndrome associated with olanzapine. *Ann Indian Acad Neurol.* Vol. 14(2), pp.133-4.

Aguiar, P. Ferraz, H. (2000). Genética das Distonias. *Rev. Neurociencias.* Vol. 8(2), pp.66-69.

Albanese, A. et al. (2013). Dystonia Rating Scales: Critique and Recommendations. *Mov Disord.* Vol. 28(7), pp. 874-883.

Albanese, A. et al. (2011).EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonia. *Eur J Neurol.* Vol. 18, pp.15-18.

Antonia, M., Netto, R., Sanches, M., Guimarães, A. (2013). Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor, São Paulo,* Vol.14 (1), pp. 52-55.

Associação Brasileira dos Portadores de Distonia.[Em linha]. Disponível em <<http://www.distonia.com.br/pt-br/site.php?secao=distoniafocais> >.[Consultado em 02/06/2014].

Bhidayasiri, R. Cardoso, F. Truong, D. (2006). Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia:comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol.* Vol. 13, pp.21-29.

Balasubramaniam, R. et al. (2008). Oromandibular dystonia revisited: a review and unique case. *J Oral Maxillofac Surg.* Vol. 66, pp. 386-388.

Bakke, M. et al. (2013). Oramndibular dystonia- funcional and clinical characteris tics: a report on 21 cases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Vol.115, pp. 21-26.

Blanchet, P. et al. (2005). Oral Dyskinesia: A Clinical Overview. *Int J Prosthodont*. Vol. 18, pp.10-19.

Brůha, R. et al. (2009). Wilson's disease. *Cas Lek Cesk*. Vol. 148(11), pp.544-548.

Bueno, J. (2006). Aplicación de la —Toxina botulínica AII en el tratamiento del Síndrome Aurículo-temporal. Universidad Autónoma de Barcelona.

Clarck, G. et al. (2007). A critical review of the use of botulinum toxin in orofacial pain disorders. *Dent Clin N Am*. Vol. 51, pp.245-261.

Cao, Y. et al. (2012). Clinical characteristics of lateral pterygoid myospasm: a retrospective study of 18 pacientes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*.Vol.113, pp. 762-765.

Centro de genomas. [Em linha]. Disponivel em <[http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes\\_geneticos/distonia\\_primaria\\_de\\_inicio\\_prematuro\\_dyt1](http://www.centrodegenomas.com.br/m520/testes_geneticos/distonia_primaria_de_inicio_prematuro_dyt1)>.[Consultado em 09/06/2014].

Clarck G, Ram S. (2007). Four oral motor disorders: bruxism,dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin N Am*.Vol.51, pp. 225-243.

Carvalho, R. et al. (2003). Tratamento do blefarospasmo e distonias faciais correlatas com toxina botulinica- estudo de 16 casos. *Arq Bras Oftalmol*. Vol. 66, pp.13-6.

Colosimo, C. et al. (2010). Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol*. Vol. 17, pp. 15-21.

Colosimo, C. Tiple, D. Berardelli, A. (2012). Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res.* Vol. 22, pp.265-273.

Debadatta, M. Mishra, AK. (2013). Meige's syndrome: Rare neurological disorder presenting as conversion disorder. *Indian J Psychol Med.* Vol. 35, pp. 317-318.

Díaz- Sánchez, M. Martínez-Castrillo, J. (2008). Botulinum Toxin in a task specific oromandibular dystonia in a bingo caller. *J Neurol.* Vol. 255, pp. 942-943.

Dimitroulis, G. (2011). Surgical management of persistent oromandibular dystonia of the temporalis muscle. *J Oral Maxillofac Surg.* Vol. 40, pp. 222-224.

Gandhi, Y. (2010). Oro-mandibular dystonia. *Natl J Maxillofac Surg.* Vol. 10, pp. 150-152.

GABA.[Em linha]. Disponível em <http://www2.dq.fct.unl.pt/cadeiras/qpn1/proj/serotonina2/gaba.htm>. [Consultado em 09/06/2014].

Gonçalves, B. (2013). *Uso da Toxina Botulínica em Odontologia*. Universidade Federal de Santa Catarina.

Hallet, M. (2013). Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* Vol. 67, pp. 94-114.

Jang, SM. et al (2012). Oromandibular dystonia after dental treatments: a report of two cases. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* Vol. 38, pp.379-383.

Jaspers, G.W.C., Pijpe, J., Jansma, J. (2011). The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg,* Vol.40, pp. 127-133.

Kalita, J. Misra, UK. Pradhan, PK. (2011). Oromandibular dystonia in encephalitis. *J Neurol Sciences*. Vol.304, pp.107-110.

Kang, S. et al. (2011). Highly task-specific oromandibular dystonia in a telephone operator. *Eur J Neurol*. Vol. 18, p.136.

Lee KH. (2007). Oromandibular dystonia. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Oral Medicine*. Vol.104(4), pp. 491-496.

Lillo, S. e Haro, M. (2014). Usos práticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica – Clínica las Condes*, Vol.25 (2), pp.209-223.

Limongi, J. (1996). Distonias Aspectos terapeuticos. *Arq Neuropsiquiatr*. Vol. 54(1) pp.147-153.

Lobbezoo, F. Naeije, M. (2007). Dental implications of some common movement disorders: A concise review. *Arch Oral Biol*. Vol. 52, pp. 395-398.

Loureiro, B. (2009). *Toxina Botulínica no âmbito da Medicina Dentária*. Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde.

Loyola, D. (2010) Truques sensoriais em diferentes tipos de distonias e no espasmo hemifacial. Belo Horizonte. Universidade Federal de Minas Gerais.

Lyons, M. et al. (2010). Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. *Neurosurg Focus*. Vol. 29(2), pp.1-5.

Machado,A. (2008). Manifestações neurológicas na doença de Wilsom: estudo e correlações genótípicas.São Paulo, Faculdade de medicina de São Paulo.

Maestre-Ferrín, L. et al. (2010). Oromandibular Dystonia: a dental approach. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Vol.1;15(1), pp. 25-27.

Maranhão- Filho, P. (2013). Henri Meige: a síndrome, o artista e o martelo. *Rev Bras Neurol*. Vol. 49(2), pp. 80-81.

Martos-Diaz, P. et al. (2011). Lateral pterygoid dystonia. A new technique for treatment with botulinum toxin guided by electromyography and arthroscopy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.Vol.1;16(1), pp. 96-9.

Michelotti, A. et al. (2009). Oromandibular dystonia and hormonal factors: twelve years follow-up of a case report. *J Oral Rehabil*. Vol. 36, pp. 916-921.

Moller, E. et al. (2013). Somatosensory input and oromandibular dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. Vol.115, pp. 1141-1143.

Nicoletti, A. (2008) Avaliação da prevalência de glaucoma em pacientes com blefarospasmo essencial. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Nicoletti, A. et al. (2010). Blefarospasmo essencial:Revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol*. Vol. 73(5), pp.469-473.

Patel, N. Jankovic, J. Hallet, M. (2014).Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neural*. Vol. 13,pp. 100-12.

Pereira, J. (2010). Distonias. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.

Persaud, R. et al. (2013). An evidence-based review of the botulinum toxin (Botox) application in non-cosmetic head and neck conditions. *J R Soc Med Sh Rep*. pp. 4-10.

Phukan, J. et al. (2011). Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neural*. Vol. 10, pp.1074-85.

Peñarrocha M, et al. (2001). Oral Rehabilitation With Osseointegrated Implants In a Patient With Oromandibular Dystonia With Blepharospasm (Brueghel's Syndrome): A Patient History. *Int J Oral Maxillofac Implants*. Vol. 16, pp.115-117.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Distonias. Em linha]. Disponível em <[http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_d08\\_01.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_d08_01.pdf)>.[Consultado em 10/06/2014].

Rao, L.B., Sangur, R., Pradeep, S. (2011). Application of Botulinum toxin type A: an arsenal in dentistry. *Indian J Dent Res*, Vol.22, pp. 440-445.

Ribeiro, B. (2005). Tratamento da dor miofascial com emprego de toxina botulínica. Universidade Federal de Santa Catarina.

Roessner, V. et al. (2011). ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Vol. 20(4), pp.173-96. doi: 10.1007/s00787-011-0163-7.

Rosas, M. Sá, M.(2007) Distonias Laringea e oro-mandibular: Revisão e tratamento. *Edições Fernando Pessoa*.

Salazar, G. et al. (2012). Dystonia oromandibular secundaria a radioterapia: description de 2 casos. *Neurología*. doi:10.1016/j.nrl.2012.05.001.

Sako, W. et al. (2011). Bilateral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Rel Disord*. Vol. 17, pp.123-125.

Schneider R. & Hoffman H.(2011). Oromandibular dystonia: A clinical report. *J Prosthet Dent*. Vol.106, pp. 355-358.

Sevilha, F., Barros, T., Campolongo, G., Neto, L. (2011).Toxina Botulínica tipo A, uma alternativa para tratamentos odontológicos. *Review Brazilian Journal Perio-dontology, São Paulo*, Vol.21 ( 2), pp. 12-17.

Shehata, H. et al (2014). Oromandibular dystonia in Yemeni patients with khat chewing:a response to botulinum toxin treatment. *Neurology International*. Vol. 6, pp.15-18.

Silva, J. (2011). *A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações*. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Sim, W. S. (2011). Application of Botulinum Toxin in Pain Management. *Korean J Pain*, Vol.24, pp. 1-6.

Sinclair, C. Gurey, L. Blitzer, A. (2012). Oromandibular Dystonia: Long- Term Management With Botulinum Toxin.*Laryngoscope*,000:000-000,

Sobstyl, M. et al. (2014). Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Neurol I Neurochir Pol*. Vol. 48, pp.196-199.

Sócio S, et al. (2010). Doença de Wilson em crianças e adolescentes:diagnóstico e tratamento. *Rev Paul Pediatr*. Vol. 28(2), pp.134-40.

Sposito, M. (2004). Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. *Acta Fisiátrica*, Suplemento 01.

Teive, HAG. et al.( 2012). Jaw-opening oromandibular dystonia secondary to wilson's disease treated with botulinum toxin type A. *Arq Neuropsiquiatr*. Vol. 70(6) pp. 407-409.

Thenganatt, MA. Fahn, S. (2012). Botulinum toxin for the treatment of movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Vol. 12, pp.399-409.

Tinazzi, M. Rosso, T. Fiaschi, A. (2003). Role of the Somatosensory System in primary Dystonia. *Mov Disord.* Vol. 18(6), pp. 605-622.

Truong, D. (2012). Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *J Neurol Sci.* Vol. 316, pp. 9-14.

Tumas, V. (2010). Curso Neurologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP.

Ushe M, Perimutter J. (2012). Oromandibular and lingual dystonia associated with spinocerebellar ataxia type 8. *Mov Disord.* Vol.27(14), pp. 1741-1742

Yoshida, K. et al. (2002). Factors Influencing the therapeutic effects of muscle afferent block for oromandibular dystonia and dyskinesia: implication for their distinct pathophysiology. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Vol. 31, pp.499-505.