

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E CIRÚRGICOS PARA TREMOR DISTÔNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

EFFICACY AND SAFETY OF PHARMACOLOGICAL AND SURGICAL TREATMENTS FOR DYSTONIC TREMOR: A SYSTEMATIC REVIEW.

Joselin Valeska Martinez-Sobalvarro¹, Aleksander Brandão Santana², Isadora Dallarmi Miguel³, Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá⁴, Larissa Helena Lobo Torres⁵, Tiago Marques dos Reis⁶, Josiane de Fátima Gaspari Dias⁷, Marilis Dallarmi Miguel⁸

¹MD, MSc, doutoranda no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, (Setor de Ciências da Saúde). Curitiba. Paraná. Brasil.

²MSc, doutorando no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Alfenas (Departamento de Alimentos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Alfenas. Minas Gerais. Brasil.

³MD. Universidade Evangélica Mackenzie, Curitiba. Paraná. Brasil.

⁴Doutora em Farmacologia. Universidade Federal de Alfenas, (Departamento de Alimentos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Alfenas. Minas Gerais. Brasil.

⁵Doutora em Toxicologia e Análises Toxicológicas. Universidade Federal de Alfenas, (Departamento de Alimentos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Alfenas. Minas Gerais. Brasil.

⁶Doutor em Ciências. Universidade Federal de Alfenas, (Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Alfenas. Minas Gerais. Brasil.

⁷Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, (Setor de Ciências da Saúde). Curitiba. Paraná. Brasil.

⁸Doutora em Agronomia. Universidade Federal do Paraná, (Setor de Ciências da Saúde). Curitiba. Paraná. Brasil.

Resumo

Introdução: O Tremor Distônico é um tipo de tremor de ação que surge no segmento afetado pela distonia. Seu tratamento inclui estratégias farmacológicas e invasivas, porém não há evidências suficientes para a tomada de decisão clínica. **Objetivo:** Revisar as evidências publicadas atualmente sobre eficácia e segurança do tratamento farmacológico e/ou cirúrgico para tratar tremor distônico em qualquer grau de gravidade. **Metodologia:** Foi uma revisão sistemática conduzida nas bases de dados eletrônicas Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Web of Science e Scopus (desde o início até 30 de janeiro de 2024). Dois revisores independentes realizaram a seleção, a extração de dados e a avaliação do risco de viés. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando as ferramentas “Risk-of-bias tool for randomized trials”, “Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions” e a Escala de Newcastle Ottawa Modificada para estudos observacionais. Finalmente, avaliou-se a qualidade da certeza de evidências. **Resultados:** Foram incluídos 36 estudos, sendo 11 relatos de caso, 11 estudos de coorte, nove séries de casos e cinco ensaios clínicos, totalizando 512 participantes. Entre as intervenções descritas estavam tratamentos farmacológicos, estimulação transcraniana e procedimentos invasivos. A qualidade metodológica, risco de viés e a certeza da evidência variaram segundo o tipo de estudo. **Conclusão:** Entre as intervenções identificadas, observou-se que 63,8% apresentaram relato de Estimulação Cerebral Profunda no qual foi observado provável benefício terapêutico na redução da gravidade do tremor. Os principais efeitos adversos com a realização da Estimulação Cerebral Profunda são disartria, instabilidade da marcha ou ataxia e parestesia.

Palavras-chave: Distúrbios Distônicos; Distonia; Revisão Sistemática; Tremor; Transtornos dos Movimentos.

Abstract

Introduction: Dystonic Tremor is a type of tremor of action that appears in the segment affected by dystonia. Its treatment includes pharmacological and invasive strategies, however there is insufficient evidence for clinical decision-making. **Objective:** To review the currently published evidence on the efficacy and safety of pharmacological and/or surgical treatment to treat dystonic tremor of any degree of severity. **Methodology:** This was a systematic review conducted in the electronic databases Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Web of Science, and Scopus (from inception to January 30, 2024). Two independent reviewers performed the selection, data extraction, and risk of bias assessment. Risk of bias assessment was performed using the "Risk of Bias Tool for Randomized Trials," "Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions," and the Modified Newcastle Ottawa Scale for Observational Studies. Finally, the quality of evidence certainty was assessed. **Results:** Thirty-six studies were included, 11 case reports and cohort studies each, nine case series and five clinical trials, totaling 512 participants. Among the interventions described were pharmacological treatments, transcranial stimulation, and invasive procedures. Methodological quality, risk of bias, and certainty of evidence varied according to the type of study. **Conclusion:** Among the interventions identified, it was observed that 63.8% presented reports of Deep Brain Stimulation in which a probable

therapeutic benefit was observed in reducing the severity of the tremor. The main adverse effects of Deep Brain Stimulation are dysarthria, gait instability or ataxia, and paresthesia.

Keywords: Dystonic Disorders; Dystonia; Systematic Review; Tremor; Movement Disorders.

Recebido em: 02-08-2025

Publicado em: 08-10-2026

Autor correspondente

Joselin Valeska Martinez-Sobalvarro.

Endereço: Avenida Prefeito Lothário Meissner, 623 - Jardim Botânico, Curitiba - PR, CEP: 80210-170.

E-mail: joselinvale200912@gmail.com

1. Introdução

O tremor pode ser classificado de acordo com o tipo de padrão de ativação, como tremor de repouso e tremor de ação¹. O tremor de ação está presente em 47% a 55% dos pacientes com Tremor Distônico². O Tremor Distônico é um tipo de tremor que aparece no segmento afetado pela distonia, assim como o tremor que aparece em uma parte não distônica do corpo, que é chamado de tremor associado à distonia^{1,2}. O Tremor Distônico tem características particulares, como assimetria, amplitude variável, frequência irregular de 3 a 7 hertz (Hz) e direção predominante³⁻⁶.

Alguns dos tratamentos farmacológicos orais utilizados são: triexifenidil, clonazepam, tetrabenazina, primidona, propranolol e levodopa^{7,8}. Entretanto, há pacientes que são refratários ao tratamento e persistem com os sintomas, o que torna necessário o uso de métodos invasivos como toxina botulínica, ablação por radiofrequência e estimulação cerebral profunda^{9,10}. Por outro lado, o fato do termo Tremor Distônico ser recentemente incorporado ao Consensus Statement on the Classification of

Tremors, implica que a literatura disponível ainda é limitada e heterogênea. Isso, poderia resultar na inclusão de diferentes desenhos de estudos e distintos tipos de intervenções tanto farmacológicas quanto cirúrgicas. Existem lacunas na síntese de evidências sobre a eficácia dos diferentes tipos de tratamento para o tremor distônico. Além disso, considerando que a única revisão sistemática que analisou a eficácia dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos para o Tremor Distônico foi publicada em 2014, uma atualização se faz necessária¹⁰. Portanto, a revisão sistemática tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do tratamento farmacológico e/ou cirúrgico para tratar tremor distônico em qualquer grau de gravidade.

2. Metodologia

Trata de uma revisão sistemática que visa responder à seguinte questão de acordo com a sigla PICOS: Qual tipo de tratamento, seja farmacológico e/ou cirúrgico, poderia ser mais eficaz na redução da gravidade do tremor

distônico?

O protocolo foi submetido a base de dados International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), com número de registro CRD42023391458.

Critérios de elegibilidade

- 1) Artigos científicos completos que avaliaram pessoas de qualquer idade diagnosticadas com Tremor Distônico de acordo com a Declaração de Consenso sobre a Classificação de Tremores da força-tarefa sobre Tremor da Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento³ (quando possível), em qualquer grau de gravidade;
- 2) estudos que apresentem qualquer tipo de intervenção para tratamento da doença supracitada (seja terapia farmacológica e/ou cirúrgica);
- 3) estudos que tenham um grupo comparador (placebo, outro tratamento) no caso de ensaios clínicos randomizados, que não seriam obrigatórios quando outros delineamentos de estudo fossem encontrados, como estudos quase experimentais, relatos de caso, séries de casos e estudos de coorte;
- 4) estudos que apresentem como desfecho eficácia ou efetividade da gravidade do tremor e/ou segurança da intervenção (efeitos adversos, efeitos colaterais e reações adversas relacionados ao medicamento, eventos adversos graves e retirada ou descontinuação da intervenção do estudo devido à presença de efeitos adversos secundários à intervenção).

Fontes de informação

As bases de dados Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library e Web of Science foram utilizados para a busca (desde o início até 30 de janeiro de 2024). Além disso, uma busca secundária foi realizada nas bases, OpenGrey, MedRxiv, clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, The European Union Clinical Trials Register e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos e na lista de referências dos estudos incluídos. Não houve restrições quanto à data e idioma da publicação.

Estratégia de busca

Uma estratégia de busca desenvolvida com vocabulário controlado (MeSH, DeCS e Emtree) e palavras-chave foi utilizada para cada base de dados. (Material Suplementar A, B)¹¹. Após a busca, os artigos encontrados foram exportados para o gerenciador Endnote online para remoção de duplicatas. Em seguida, foram exportados para a plataforma Rayyan¹², no qual foram novamente verificados quanto a presença de duplicatas e, quando presentes, removidos.

Processo de seleção

O processo de seleção dos estudos (seleção de títulos e resumos e leitura do texto completo) foi realizado por dois revisores independentes e posteriormente foi feita uma reunião de consenso. As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Caso o estudo estivesse incompleto ou em forma de resumo, os autores do estudo foram contatados por e-mail (Tabela Suplementar 1)¹¹.

Processo de coleta de dados

O processo de coleta de dados foi executado por dois autores da revisão de forma independente, os quais posteriormente alinharam os desacordos por meio de consenso. As seguintes variáveis foram coletadas: Autor, ano, país, desenho do estudo, tipo de diagnóstico, tratamento de intervenção, conclusão dos estudos, desfechos de eficácia e segurança das intervenções utilizadas.

Os dados coletados foram organizados numa tabela (Microsoft Word, versão 2105 Build 14026.20302).

Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés

Foram utilizadas as seguintes ferramentas, “Risk-of-bias tool for randomized trials” para ensaios clínicos randomizados, e “Risk Of Bias In Non-randomized Studies- of Interventions” para estudos quase experimentais (ensaios clínicos não randomizados) e estudos observacionais (coorte)^{13,14}. A ferramenta “Risk-of-bias tool for randomized trials” avalia o risco de viés em cinco domínios, incluindo, processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados de desfechos ausentes, mensuração do desfecho e viés na seleção do resultado relatado¹⁴. A ferramenta “Risk Of Bias In Non-randomized Studies- of Interventions” utiliza sete domínios, sendo eles: viés devido à confusão, seleção de participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado relatado¹³.

Para avaliar a qualidade metodológica dos relatos de caso e séries de casos, foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa modificada^{15,16}. Esta última ferramenta

consiste em cinco perguntas dicotômicas, que indicam se o estudo tem boa qualidade de relato ou não. Considera-se boa qualidade do relatório quando todas as 5 perguntas são respondidas, moderada quando 4 são respondidas e ruim quando 3 ou menos perguntas são respondidas¹⁷. Essa etapa também foi realizada por dois pesquisadores independentes, e as discrepâncias foram resolvidas por consenso.

O resumo dos resultados coletados foi apresentado de forma descritiva por meio de tabelas estabelecidas de acordo com o tipo de tratamento utilizado. As tabelas foram organizadas em ordem alfabética dos autores.

Avaliação da certeza de evidências

A avaliação da certeza das evidências foi avaliada por meio do método “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” em ensaios clínicos¹⁸.

3. Resultados

Mil quatrocentos e vinte estudos foram identificados nas bases de dados eletrônicas, 356 na literatura cinzenta e 16 na lista de referências. Desses, 26 estudos foram incluídos procedentes das bases de dados eletrônicas, e 10 estudos da literatura cinzenta, totalizando 36 estudos incluídos na revisão sistemática. Onze estudos são relatos de caso, onze são estudos de coorte, nove são séries de casos e cinco são ensaios clínicos (FIGURA 1). Suas características são apresentadas na TABELA 1 (Tabela Suplementar 2)¹¹, (Tabela Suplementar 3)¹¹. Os estudos excluídos e seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela Suplementar 4¹¹.

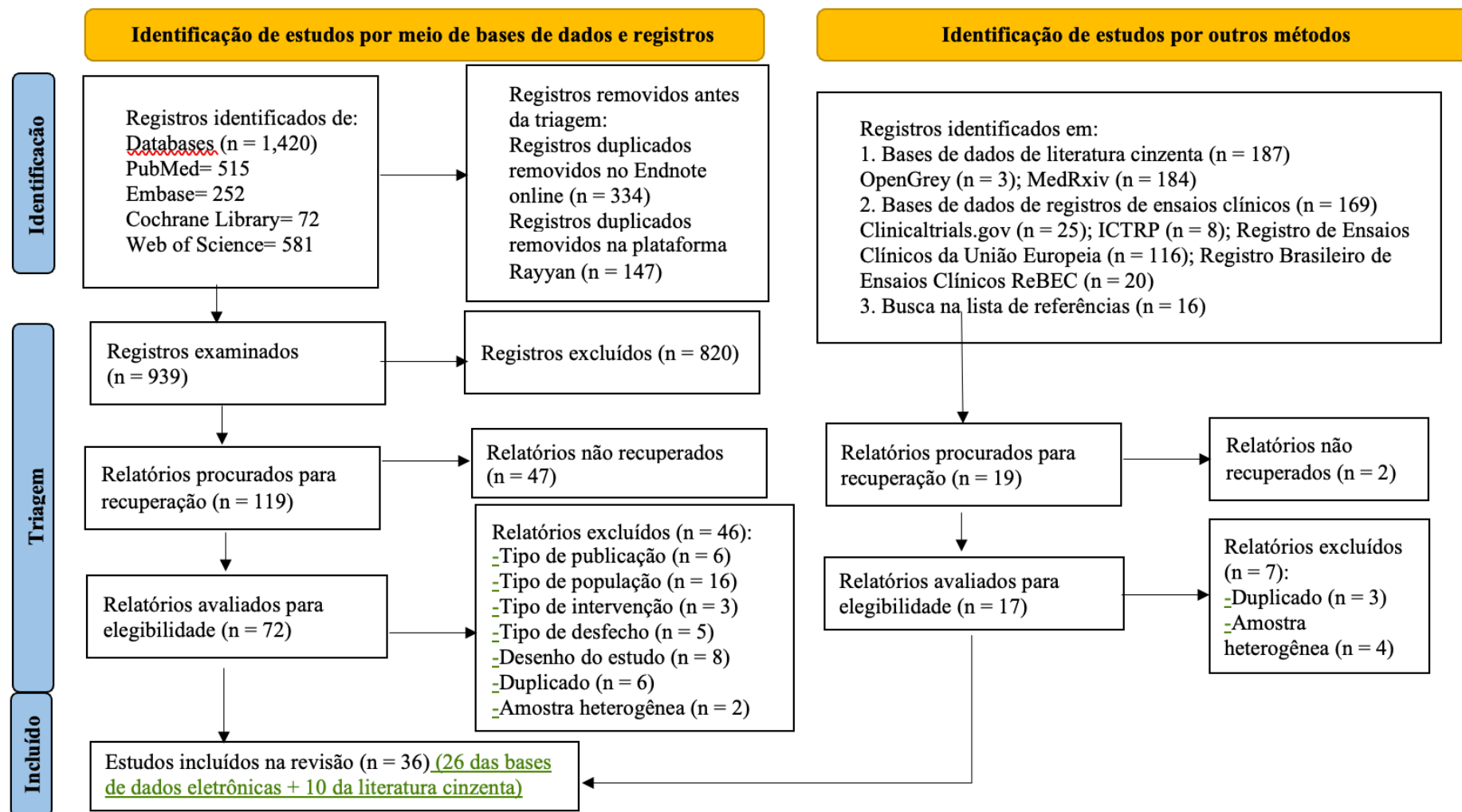


FIGURA 1: Etapa de seleção dos estudos (PRISMA) 2020.

TABELA 1: Características dos estudos incluídos

Autor, ano (País)	Desenho do estudo (amostra)	Tipo de diagnóstico	Intervenção	Conclusão dos Estudos
ECP				
Blomstedt et al., 2009 (Suécia)	*Coorte 2 pacientes: F, 38 anos; M, 45 anos	TD	ECP unilateral da área subtalâmica posterior - Paciente 1: PSA direito (2,1 V, 60 μ s, 185 Hz); - Paciente 2: PSA esquerdo	Melhora média de 87% após 1 ano de ECP.
Buhmann et al., 2013 (Alemanha)	Série de casos 3 pacientes: M, 39 anos; F, 66 anos; M, 54 anos	TD na cabeça e DC	ECP bilateral na base inferior do tálamo VL e PSA adjacente	Melhora do tremor na cabeça e da DC.
Chou et al., 2005 (EUA)	Relato de caso F, 52 anos	Tremor craniano e distônico e tremor de ação nas mãos	ECP STN bilateral (direita: 2,0 V, 90 μ s, 185 Hz; esquerda: 3,2 V, 90 μ s, 185 Hz)	Supressão do tremor na cabeça e nos braços, postura quase normal da cabeça durante 6 meses após o reimplante.
Cury et al., 2017 (França)	Coorte 6 pacientes: 6 F; Idade média (DP): 25,6 (17,0) anos	TD	ECP Vim bilateral e unilateral: 2/4	Melhora de 41% ($p = 0,027$) após 1 ano de ECP na FTMTRS. Após 5 anos: 1 paciente: controle do tremor ao longo do tempo, 2 pacientes: melhora inicial com piora posterior. 30% ($p = 0,039$) de melhora na BFMDRS após 1 ano de ECP. 1 paciente: melhorou, 1: não

				apresentou alteração, 2: apresentaram uma melhora inicial dos sintomas com piora posterior.
Jeong et al., 2009 (Coreia)	Relato de caso M, 28 anos	TD de cabeça, pescoço e membro superior direito proximal	ECP bilateral na área subtalâmica Direita (2,0 V, 60 µs, 130 Hz); esquerda (2,5 V, 60 µs, 130 Hz)	Melhora de 80,5% e 89,5% na escala de movimento e na escala de incapacidade da BFMDRS, e de 64,9% na FTMTRS.
Kitagawa et al., 2000 (Japão) [29]	*Série de casos 2 pacientes: F, 52 anos	Postura distônica do antebraço direito	ECP da área STN esquerda, VL, cZI zona incerta (50-100 µs, 120-130 Hz, 3-5 V)	A estimulação da área STN reduziu o tremor em amplitude e frequência.
Krause et al., 2004 (Alemanha) [30]	*Coorte 17 pacientes: 1 F, 46 anos	Tremor cervical distônico grave	ECP Gpi bilateral: média ^a 130-180 Hz, 120 µs, 1-1,5 V	Melhora (pacientes DYT1 positivos se beneficiam mais do que pacientes DYT1 negativos, 55,6% vs. 35,1%). Não houve alteração significativa em pacientes com tremor cervical distônico após a cirurgia.
Mason et al., 2022 (EUA) [31]	Relato de caso M, 56 anos	TAD de membro superior e DC	ECP Vim bilateral: (esquerda) (intercalado) Case +, Contato 1-, 3,3 V, 150 µs, 125 Hz/ Case +, Contato 2-, 3,7 V, 140 µs, 125 Hz; (direita) (intercalado) Case +, Contato 9-, 3,4 V, 150 µs, 125 Hz / Case +, Contato 11-, 1,8 V, 110 µs, 125	Efeito maior na ECP com Vim esquerdo. A ECP Vim bilateral reduziu a DC tônica (postura).

			Hz; Final: esquerda (4,2 V/ 70 μ s/ 150 Hz); direita (3,4 V/ 130 μ s/ 125 Hz)	
Morishita et al., 2010 (EUA) [32]	Série de casos 3 pacientes: F, 47 anos; M, 36 anos; F, 71 anos	-Paciente #1: UDRS total: 30; distonia generalizada, tremor de cabeça e mão, TV, WC; -Paciente #2: mão esquerda distônica e TV; -Paciente #3: torcicolo espasmódico com tremor na cabeça e nas mãos	ECP Gpi bilateral; ECP Vim bilateral; ECP Vim direita -Paciente 1: ECP Gpi bilateral (esquerda: 155 Hz, 120 μ s, 3,2 V; direita: 60 Hz, 180 μ s, 2,5 V), depois ECP Vim bilateral (um ano depois) (esquerda: 155 Hz, 120 μ s, 3,1 V; direita: 60 Hz, 180 μ s, 2,3 V); -Paciente 2: ECP Vim direito (170 Hz, 150 μ s, 3,3 V); -Paciente 3: ECP Vim bilateral (esquerdo: 145 Hz, 330 μ s, 2,4 V; direito: 185 Hz, 150 μ s, 4,3 V)	A estimulação de baixa frequência associada a um pulso amplo com (> 120 μ s) e a estimulação de alta frequência (> 100 Hz) foi eficaz nos pacientes #1 e #2. Um pulso amplo foi eficaz no paciente #3.
Paschen et al., 2023 (Alemanha) [33]	Série de casos 4 pacientes: M, 73 anos; M, 66 anos; F, 70 anos; F, 71 anos	-Paciente #1, #2: TD predominante na mão direita e DC leve; -Paciente #3, #4: TD predominantemente axial e DC leve.	ECP Gpi; ECP Vim - Paciente 1: Primeiro ECP Gpi bilateral (NR), 11 meses após, ECP Vim bilateral de resgate (NR); - Paciente 2: Primeiro ECP Gpi bilateral (NR), 7 meses após,	Nos pacientes #1 e #2, a ECP Gpi bilateral não reduziu significativamente o tremor, mas os sintomas distônicos melhoraram em média 45%. Após a implantação da ECP Vim bilateral: redução média do tremor de 51%. Nos

			ECP Vim bilateral de resgate (NR); - Paciente 3: Primeiro ECP Vim bilateral (NR), 12 meses após, ECP Gpi bilateral de resgate (NR); - Paciente 4: Primeiro ECP Vim bilateral (NR), 5 meses após, ECP Gpi bilateral de resgate (NR)	pacientes #3 e #4, a ECP Vim bilateral: redução do tremor axial de 24% e nenhum efeito nos sintomas distônicos. Após ECP Gpi bilateral adicional: redução de 63% no tremor e 49% nos sintomas distônicos.
Patel et al., 2018 (EUA) [34]	Relato de caso F, 64 anos	TE com características distônicas	ECP Vim direito (3,7 V/ 120 μ s/ 180 Hz)	Melhora significativa do tremor e distonia da mão esquerda 6 meses após a ECP.
Pauls et al., 2014 (Alemanha) [36]	Ensaio clínico 7 pacientes: DC: 4 pacientes; Distonia segmentar: 3 pacientes; 4 F, 3 M; Mediana da idade (DP): 55,0 (17,9) anos	Tremor craniano distônico e distonia; DC; Distonia segmentar	ECP da área talâmica/subtalâmica (VOA/VLa, Vim/VLp) Esquerda (2,3 (0,7) V, 130,0 (27,0) Hz, 90,0 (32,1) μs); Direita (2,3 (0,5) V, 130,0 (27,01) Hz, 90,0 (32,1) μs)	ECP talâmica melhorou TD, gravidade do tremor (avaliada com mFTMTRS) mediana 57,1% (18,5-100%) $p < 0,05$, e gravidade da distonia (avaliada com BFMDRS motor) mediana 70,4% (53,3-92,3%) $p < 0,05$. A amplitude do tremor de cabeça e a dor também foram melhoradas ($p < 0,05$; 77,5% e 90,0%, respectivamente). Nenhum paciente apresentou aumento da distonia no pós-operatório. Amplitude mediana do tremor: redução significativa ON versus OFF

				77,5% (11,7%-95,3%) $p < 0,05$.
Plaha et al., 2008 (Reino Unido) [35]	*Coorte 18 pacientes: 1 M, 53 anos	Distonia generalizada de membros com tremor espasmódico	ECP cZI Média bilateral (DP): 147,14 (25,63) Hz, 120 (42,42) μ s, 2,48 (1,04) V	Melhora na distonia e no tremor, 65% no movimento BFMDRS, 61,5% na pontuação de incapacidade e 70,5% no FTMTRS.
Ramirez-Zamora et al., 2016 (EUA) [37]	Série de casos 2 pacientes: F, 50 anos; F, 52 anos	TD nas mãos	ECP Gpi esquerdo; ECP Gpi bilateral - Paciente 1: ECP Gpi esquerdo (180 Hz, 240 μ s, 3,5 V); - Paciente 2: ECP Gpi bilateral (direito: 180 Hz, 90 μ s, 3,0 V; esquerdo: 180 Hz, 90 μ s, 3,5 V)	Melhora geral entre 79% (último acompanhamento 2,5 anos) e 82% (último acompanhamento 3,5 anos) após ECP Gpi.
Sobstyl et al., 2020 (Polônia) [38]	Série de casos 3 pacientes: F, 70 anos; F, 69 anos; F, 63 anos	TD na cabeça e DC	ECP Gpi bilateral; ECP Vim esquerdo e Gpi bilateral -Paciente 1: ECP Gpi bilateral (direita: 117 μ s, 130 Hz, 3,45 mA; esquerda: 117 μ s, 130 Hz, 3,1 mA); -Paciente 2: ECP Vim esquerdo e Gpi bilateral (Gpi direito: 120 μ s, 130 Hz, 3,2 V; Vim esquerdo: 117 μ s, 130 Hz, 2,8 mA/ Gpi esquerdo: 120 μ s, 130 Hz, 2,0 V);	Melhora 56% nos escores de gravidade, 52% incapacidade e 38,5% na dor do TWSTRS após 12 meses da ECP. O TRS melhorou 66% em 12 meses comparado com o basal.

			-Paciente 3: ECP Gpi bilateral (direito: 90 μ s, 130 Hz, 1,8 V; esquerdo: 120 μ s, 130 Hz, 2,2 V)	
Torres et al., 2010 (Canadá) [39]	Relato de caso F, 76 anos	DC e TD	ECP Gpi direito (2,5 V/130 Hz/60 μ s)	Redução de 75% no TD, alívio quase completo da dor e melhora de 60% na DC 3 meses após a ECP.
Tsuboi et al., 2020 (EUA) [21]	Coorte 123 pacientes TD: 26 pacientes; TE: 97 pacientes	TD; TE	ECP Vim unilateral e bilateral [TD/TE/ valor de p]: 17/9 (65)/ 72/25 (74)/0,459 Média (DP) [intervalo]: TD: 154,6 (23,7) [130-210] Hz, 2,6 (0,9) [1,0-4,4] V, 102,3 (34,7) [60- 210] μ s. TE: 92,0 (25,7) [60-210] Hz, 2,7 (0,7) [1,0-4,7] V, 92,0 (25,7) [60- 210] μ s/	Grupo TD: melhoras significativas em 6 meses (55,7%, $p < 0,001$), 1 ano (56,4%, $p < 0,001$), 2-3 anos (44,0%, $p = 0,002$) e 4-5 anos (52,2%, $p = 0,016$), mas não atingiu significância estatística em ≥ 6 anos (46,0%, $p = 0,063$). Grupo TE: melhoras significativas em 6 meses (54,5%, $p < 0,001$), 1 ano (53,2%, $p < 0,001$), 2-3 anos (50,0%, $p < 0,001$), 4-5 anos (45,0%, $p < 0,001$) e ≥ 6 anos (32,5%, $p = 0,002$). Pacientes com TD tratados com ECP bilateral: melhoras no tremor cefálico e no tremor axial total maiores do que em pacientes tratados com ECP unilateral em 6 meses.
Vercueil et al., 2001	Série de casos	Distonia grave intratável	ECP VLp; ECP Gpi.	Resultados a longo prazo da ECP VLp: melhora funcional

(França) [40]	19 pacientes: 11 F, 8 M; Idade média: 34,8 anos	cl clinicamente	ECP VLp foi realizado em 12 pacientes (n° 1-12), 3 dos quais foram submetidos a um segundo implante de eletrodo de Gpi devido à falta de eficácia (n° 10-12). Dez pacientes foram tratados com ECP Gpi (n° 10-19). ªMédia (DP) ECP VLp em 11 pacientes: (acompanhamento máximo), 2,16 (1,1) V, 135 (17) Hz, 122 (116) µs; ECP Gpi em 8 pacientes: (acompanhamento máximo) 3,1 (0,9) V, 131 (3) Hz, 112 (64) µs.	global em 50% dos pacientes, especialmente naqueles com tremor associado. Pacientes #1 a #3 e #12: melhora do tremor após ECP VLp. ECP Gpi: melhora em 70% dos pacientes. ECP Gpi: 87% dos pacientes: melhora funcional.
Woehrle, et al., 2009 (Alemanha) [41]	*Coorte 14 pacientes: 1 F; 30 anos	Distonia primária (tremor de membros superiores, tronco e cervical)	ECP Vim	Melhora relativa no movimento médio do BFMDRS após 7 e 16 meses da ECP.
Yamahata et al., 2021 (Japão) [42]	Relato de caso F, 67 anos	TD na cabeça e DC	ECP Vim-Voi bilateral (início: direita: 60µs, 140Hz, 2,0mA, esquerda: 60µs, 140Hz, 2,0mA); (final direita e esquerda: 60µs, 140Hz, 2,5mA)	ECP por 1 semana melhorou tremor na cabeça e DC.
Yianni et al., 2004 (Reino Unido)	Relato de caso F, 25 anos	Distonia secundária, retrocolo espasmódico, discinesias orofaciais e	ECP Gpi bilateral (início: 4 V, 130 Hz, 90 µs; acompanhamento de 1 ano:	Melhora com aumento dos movimentos voluntários do pescoço em 48 horas. Posição

Unido) [43]		distonia vocal, TD leve dos braços e pernas.	5,3 V)	neutra da cabeça 1 semana após ECP. Leve retrocolo, mas sem espasmos cervicais ou tremores nos membros 1 ano após ECP. Melhora das discinesias orofaciais e distonia vocal. Persistência da dor na nuca, com espasmos ocasionais e fala afetada, sem tremores nos membros superiores.
Ablação por RF				
Horisawa et al., 2023 (Japão) [44]	Relato de caso M, 46 anos	DC, TD da cabeça e nos membros superiores e inferiores e aperto da laringe	PTT esquerdo e ablação por RF Vim esquerdo Macroestimulação (1,5 mA, 100 µs, 133 Hz); Coagulação térmica: Vim esquerdo (70°C por 30 s), PTT esquerdo (70°C por 40 s)	Melhora nas pontuações TWSTRS 9 (62,5%) e FTMTRS 30 (37,5%) 1 semana após as intervenções.
Savas et al., 2022 (Turquia) [45]	Série de casos 50 pacientes: 19 F, 31 M; Idade média (DP): 25,9 (10,9) anos	Distonia generalizada: 34%; Hemidistonia: 30%; TD: 36%	Ablação unilateral por radiofrequência TCZIL; lesões combinadas esquerdas (60%); lesões combinadas direitas (40%)	Melhora geral no TD: BFMDRS (65,6% movimento e 56,8% incapacidade) e UPDRSTS (83,3%) após RF-TCZIL.
Talamotomia				
Fasano et al.,	Ensaio clínico	TD;	MRgFUS Vim unilateral	Redução dos itens lateralizados

2017 (Canadá) [46]	6 pacientes: DdeP: 3 pacientes, 3 M; Tremor associado ao gene da distonia: 1 paciente, M; TD: 2 pacientes: distonia cervicobraquial, F, 60 anos; WC, M, 61 anos	WC		do TRS-A e -B: 1 semana (42,2%), 1 mês (52,0%), 3 meses (55,9%) e 6 meses (52,9%) após MRgFUS.
Golfrè Andreasi et al., 2024 (Itália) [48]	Coorte 45 pacientes; TD: 10 pacientes; 3 F, 7 M TE: 35 pacientes; 7 F, 28 M	TD; TE	Talamotomia unilateral Vim MRgFUS Mediana (IQR), TD/TE/ valor de p : Sonicações, n:10 (8,11)/ 10 (9,13)/ 0,592; Temperatura máxima atingida:59,12 (56,69, 59,56)/ 57,50 (53,67, 59,25)/ 0,388; Volume da lesão, mm ³ : 204 (172, 243)/ 170 (101, 231)/ 0,181	Os escores TETRAS totais e do lado tratado melhoraram significativamente de forma semelhante em ambos os grupos. O escore axial: melhorou significativamente nos pacientes TE ($p = 0,033$) e tendência de melhora no TD (p $= 0,075$).
Horisawa et al., 2021 (Japão) [22]	Relato de caso M, 35 anos	TD de mãos e pés	Talamotomia Vim direita; Talamotomia Vim direita - VO ; ECP Vim esquerda; ECP PTT esquerda 3 meses após realizar ECP Vim esquerda e ECP PTT	ECP Vim esquerdo: resolveu completamente o tremor da mão e do pé direitos, e a ECP PTT: melhorou significativamente a distonia da mão e do pé esquerdos. O tremor das mãos e dos pés

			esquerda ECP Vim esquerda (100 μs /100Hz/2,5mA); ECP PTT esquerdo (100 μs /100Hz/3,0 mA); Estimulação cerebelar direita (120 μs/130 Hz/ 0,5 mA e 120 μs, 130 Hz/ 2,5 mA); Estimulação cerebelar esquerda (120 μs, 130 Hz, 2,0 mA e 120 μs, 130 Hz, 2,0 mA); Estimulação final: Esquerda (300 μs, 104 Hz, 1,8 mA); Direita (300 μs, 104 Hz, 0,5 mA)	melhorou com a estimulação cerebelar direita.
Peters et al., 2024 (Austrália) [47]	Coorte Início: 66, final: 63; TE: 30; TD: 24; PDT: 9 TE/ TD/ PDT Idade média (DP): 74,5 (7,53)/ 70,9 (10,6)/ 72,1 (4,78); # M (%):23 (77)/ 15	TE; TD; PDT	^bTalamotomia unilateral Vim MRgFUS e lesões no PSA e/ou VOA [TE/TD/PDT] n (%) Lesões de PSA: [5 (16)/ 4 (16)/ 2 (22)] Lesões de VOA: [-/ 3 (12)/ -] Lesões de PSA/VOA: [1 (3)/ 2 (8)/ -]^c Total de n (DP) sonicações: [10,4 (3,1)/ 10,3 (2,6)/ 9,6 (2,8)];	HTS: melhora em 1 mês em 67% TE, 72% TD e 84% PDT. CRST total: melhora em 1 mês em 53% TE, 50% TD e 53% PDT. Em 24 meses, TD: melhora de 61% no HTS e 40% no CRST; PDT: sem benefício de significância estatística.

	(62)/ 9 (100)		Total de n (DP) Terapêutico: [4,2 (1,2)/ 4,1 (1,7)/ 3,9 (0,4)]; Temperatura máxima média das sonicações terapêuticas, C°: [56,6 (1,0)/ 56,6 (1,5)/ 56,5 (0,9)]; Volume total de ablação Vim, mm ³ (DP): [131,6 (44,5)/ 131,5 (65,0)/ 156,3 (54,4)]	
TACS				
Nieuwhof et al., 2022 (Holanda) [49]	Coorte 17 pacientes: 8 F, 9 M; TAD: 2 pacientes; TD: 15 pacientes; Mediana da idade (intervalo): 67,0 (28-82) anos	Síndrome TD (TAD; TD)	TACS sobre o cerebelo e córtex motor contralateral ao braço mais afetado (17 pacientes) e cerebelo ipsilateral ao braço mais afetado (14); durante 10 ensaios (pelo menos um período de descanso de 15 segundos entre os ensaios)	A TACS cerebelar: modulou a amplitude do tremor de forma dependente da fase. A TACS sobre o córtex motor: não modulou a amplitude do tremor.
Oxibato de sódio				
Simonyan et al., 2013 (EUA) [51]	Relato de caso F, 38 anos	Síndrome com TV, leve tremor de ação nas mãos	1,0 g de oxibato de sódio (Xyrem [®]) dose total: 3; 1 dose, duração do benefício: 10 meses; 2 dose (recorrência de quebras de voz DE), duração	Melhora na voz, quebras vocais e tremor. Melhora, aumento no volume de projeção, sem quebras vocais ou tremor 20 minutos e 5 horas após a intervenção.. Sem quebras vocais de adução ou TV um dia

			do benefício: 2 meses; 3 doses, melhorou sua voz por 24 horas, duração do benefício: 1 semana	após e 8 meses. Sem sinais de postura distônica ou tremor e sem evidência de quebra vocal de adução ou TV após 9 .
Risperidona				
Wöhrle et al., 2003 (Alemanha) [23]	Relato de caso M, 67 anos	Distonia segmentar idiopática com parkinsonismo leve induzido por drogas (TD nas mãos e braços, retrocolo).	Risperidona; (pré-operatório/1 semana/3 meses/9 meses): (8/6/4/2); ECP Gpi bilateral posteroventral lateral (início/3 meses/9 meses): (3,0 V, 130 Hz, 210 µs/ 3,6 V/ 6,1 V)	Melhora pré-cirúrgica de 20% na BFMDRS devido à Risperidona. Melhora de 32% aos 9 meses (Risperidona 2mg). Essa dose não teve efeito na condição ECP OFF. Melhora de 86% na escala de movimento. Melhora clínica estável aos 18 meses.
IVMP				
Kumar et al., 1997 (EUA) [52]	Série de casos 2 pacientes: F, 41 anos; M, 42 anos	-Paciente #1: tremor craniano distônico; -Paciente #2: DC e TD cabeça tipo “não-não”	IVMP - Paciente #1: IVMP 1 g/dia por 3 dias - Paciente #2: IVMP 1 g/dia por 5 dias seguido de prednisona oral 100 mg/dia, reduzindo em 10 mg a cada três dias até zero; IVMP 1 g/dia por 3 dias (2 meses após o primeiro curso de IVMP e 1 mês após TB)	-Paciente #1: remissão efetiva durante 27 meses; -Paciente #2: 75% melhora após 1 semana; piora do torcicolo após 1 mês; após o segundo tratamento, % melhora durante 1 semana.
TB				

Guglielmino et al., 2018 (Brasil) [19]	Ensaio clínico randomizado cross-over Início: 17 pacientes; Final: 15 pacientes: TV distônico: 10 pacientes; TV Essencial: 5 pacientes	TV distônico; TV Essencial	TB; Propranolol TB no músculo TA esquerdo (15 unidades/1 unidade para 0,1 mL de solução salina normal) ^e / Propranolol (80 mg 2/dia); TV Essencial: 7 pacientes receberam TB, washout 6 meses: 6 pacientes receberam propranolol; TV distônico: 9 pacientes receberam Propranolol, washout 2 meses: 9 pacientes receberam TB.	TB: melhora significativa nas medidas perceptivas de instabilidade vocal em TV distônico, em comparação ao basal e propranolol. TB: redução significativa da medida acústica da variabilidade na frequência fundamental em TV distônico, em comparação ao propranolol. Propranolol: não apresentou diferenças estatisticamente significativas.
Kendall et al., 2011 (EUA) [20]	Coorte 136 pacientes (15 pacientes com análise objetiva da gravação da voz); DE adutora: 14 pacientes; TV: 1 paciente	DE; TV	TB (1,25 unidades) no músculo TA (primeira dose), 4 semanas depois no músculo TA (segunda dose); dose adicional de 1,25 unidades nos músculos IA	TB nos músculos TA + IA: melhora significativa em todas as medidas acústicas, exceto % de jitter. Diminuição do tremor em 73% das comparações pareadas.
Rajan et al., 2021 (Índia) [50]	Ensaio clínico randomizado grupo-paralelo 30 pacientes:	TD de membro superior	TB A: 15 pacientes; Placebo: 15 pacientes; TB A (50 unidades para 1 mL de solução salina 0,9%) ^f /	Redução na gravidade do TD. A FTMTRS total foi significativamente menor no grupo TB em 6 semanas

	TB A/ Placebo: Idade média (DP): 47,9 (18,6)/ 44 (19,0) anos; # M (%):14 (93)/ 12 (80)		Placebo (injeção de solução salina 0,9%)	(diferença média ajustada, – 10,9; IC de 95%, –15,4 a –6,5; p < 0,001) e em 12 semanas (diferença média ajustada, –5,7; IC de 95%, –11,0 a –0,5; p = 0,03).
Propranolol				
Paparella et al., 2018 (Itália) [53]	Coorte 34 pacientes: TE: 18 pacientes; 12 F, 6 M; Idade media (DP): 68,55 (8,16) anos; TD: 16 pacientes: 12 F, 4 M; Idade media (DP): 64,87 (9,87) anos	Distonia associada a tremor de cabeça e membros superiores	Propranolol Média (DP) mg TE/ TD: 70 (27,7)/ 63,3 (21,93)/	Propranolol: Sem benefício no tremor da cabeça em nenhum dos grupos. Redução do tremor dos membros superiores em TE.
Escitalopram				
Zoons et al., 2017 (Holanda) [54]	Ensaio clínico randomizado cross-over 50 pacientes; Idade média (DP): 58,2 (9,6)	DC com espasmos/TD	Escitalopram; Placebo ^d Escitalopram (10mg) 1/dia por 6 semanas; ^d Placebo 1/dia por 6 semanas; TB: 27 pacientes + washout 6 semanas + escitalopram: 27	Sem diferenças significativas entre ambas as intervenções na gravidade da distonia ou espasmos/tremores.

	anos; # M (%): 18 (36)		pacientes + washout 2-6 semanas + placebo: 25 pacientes; TB: 23 pacientes + washout 6 semanas + placebo: 23 pacientes + washout 2-6 semanas + escitalopram: 22 pacientes.	
--	---------------------------	--	--	--

BFMDRS: Escala de Avaliação de Distonia de Burke-Fahn-Marsden; cZl: zona incerta; CRST: Escala de Avaliação Clínica para Tremor; DC: Distonia cervical; DE: Disfonia espasmódica; DP: Desvio padrão; DdeP: Doença de Parkinson; DYT1: distonia de torção-1; ECP: Estimulação cerebral profunda; F: feminino; FTMTRS: Escala de Avaliação de Tremor de Fahn-Tolosa-Marin; g: gramas; Gpi: globo pálido interno; HTS: Da pontuação CRST total, a pontuação de tremor da mão; Hz: Hertz (unidade de frequência); IA: músculo interaritenóideo; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; IVMP: metilprednisolona intravenosa; M: masculino; mFTMTRS: FTMTRS modificada; mg: miligrama; MRgFUS: ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética; n: número; PDT: tremor da doença de Parkinson; PSA: área subtalâmica posterior; PTT: trato palidotalâmico; RF: radiofrequência; STN: núcleo subtalâmico; TA: músculo tireoaritenóideo; TACS: estimulação transcraniana de corrente alternada com bloqueio de fase; TAD: tremor associado à distonia; TB: Toxina botulínica; TCZIL: talamotomia combinada, campotomia e lesões da zona incerta; TD: tremor distônico; TE: Tremor essencial; TETRAS: Escala de Avaliação de Tremor Essencial; TRS: Escala de Avaliação de Tremor; TV: Tremor vocal; TWSTRS: Escala de Avaliação de Torcicolo Espasmódico Ocidental de Toronto; UDRS: Escala Unificada de Avaliação de Distonia; UPDRSTS: Escores de tremor da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; V: voltage; Vim: ventralis intermedius; VL: ventrolateral; VLa: ventralis lateralis anterior; VLp: ventrolateral posterior talâmico; VO: ventro-oral; VOA: ventralis oralis anterior; Voi: ventro-oral interno; WC: câibra do escritor; μ s: microssegundo. ^a(Para incluir o resultado dos cinco primeiros pacientes sem avaliação BFMDRS, foi realizada uma avaliação global do resultado funcional); ^b(Alguns pacientes receberam sonicação adicional na área PSA e/ou no núcleo VOA. Sonicações na PSA e/ou VOA ocorreram em pacientes que, apesar de pelo menos três tratamentos terapêuticos (temperatura média máxima > 53°C por 3 segundos), no núcleo Vim, apresentaram tremor clinicamente significativo persistente. Essa estratégia de tratamento foi iniciada a partir do paciente 37); ^c(Além da lesão única de Vim, 19 dos 63 pacientes apresentaram pelo menos uma lesão adicional no contexto de tremor intraprocedimental residual); ^d(“O teste da medicação começou no dia em que os pacientes receberam as injeções de TB ou no máximo 7 dias após a administração de TB”); ^e(Os participantes receberam ambos os tipos de intervenção; “os pacientes que receberam TB na primeira rodada de tratamento (n=7) esperaram 6 meses antes de iniciar uma segunda rodada de tratamento com propranolol oral. Os pacientes

que receberam propranolol oral na primeira rodada (n=9) tiveram um período de washout de 2 meses sem tratamento antes de iniciar a segunda rodada de tratamento com TB”;^f(a dose foi individualizada de acordo com a gravidade do tremor e o número e tamanho dos músculos envolvidos (a dose média (DP) por paciente foi de 63,0 (28,8) unidades no grupo da TB (toxina onabotulínica A) (mediana, 50; intervalo, 15-100), a dose média (DP) planejada foi de 68,3 (31,7) unidades no grupo placebo (mediana, 50; intervalo, 30-150)); *:Apesar de tratar-se de estudos de coorte, a informação foi apenas coletada da população com diagnóstico de tremor distônico; #: Foram coletados apenas dados dos pacientes com tremor distônico.

Esta revisão sistemática é composta por 512 participantes, dos quais 205 são homens e 152 são mulheres. Ressalta-se que esta informação não foi apresentada em três dos estudos¹⁹⁻²¹. Entre os estudos incluídos, 91,6% relataram um tipo de intervenção, os estudos restantes descreveram 2 tipos de intervenções^{19,22,23}. Entre as intervenções realizadas, 63,8% (23) dos estudos apresentaram dados sobre Estimulação Cerebral Profunda²¹⁻⁴³, dos quais apenas em um estudo não houve mudanças significativas após Estimulação Cerebral Profunda bilateral do Globus pallidus internus³⁰ (Tabela Suplementar 2)¹¹. Portanto, essa revisão sistemática mostra que este tipo de intervenção poderia ser eficaz no tratamento do Tremor Distônico em diferentes regiões do corpo, com melhorias de 41% a 87%^{24,27}.

Outros estudos utilizaram outro tipo de abordagem, como a ablação por radiofrequência, no qual houve redução do tremor de 37,5% segundo a escala Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale após uma semana⁴⁴ para 65,6% na escala Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale com seguimento médio de 156,2 meses⁴⁵. Assim como, o uso de talamotomia unilateral do ventralis intermedius por ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética em três dos estudos, que apresentaram redução do tremor após o procedimento de 42,2% (em uma semana)⁴⁶, 72% (um mês)⁴⁷ e 52,9% (6 meses)⁴⁶. Cabe ressaltar que no estudo de Peters et al, utilizaram os alvos cerebrais ventralis oralis anterior e área subtalâmica posterior em sete dos pacientes com Tremor Distônico, nos quais não houve melhora significativa com lesões no alvo Ventralis intermedius⁴⁷. No estudo de Golfrè Andreasi et al também houve melhora no Tremor Distônico sem diferenças

significativas com o grupo de participantes com tremor essencial⁴⁸. Apenas o estudo de Nieuwhof et al apresentou dados sobre estimulação transcraniana por corrente alternada com bloqueio de fase no córtex motor e cerebelo, no qual foi observado que houve modulação na amplitude do tremor no grupo de pacientes que recebeu estimulação na área cerebelar⁴⁹.

Os estudos que utilizaram tratamentos farmacológicos (7), 42,8% utilizaram toxina botulínica, em dois desses estudos foram administrados em pacientes com disфония espasmódica e tremor vocal no músculo tireoaritenóideo^{19,20} e uma dose adicional no músculo interaritenóideo, com melhora de 73% nas medidas acústicas, exceto jitter²⁰, e melhora significativa nas medidas perceptuais de instabilidade vocal e na medida acústica de variabilidade na frequência fundamental¹⁹. O outro estudo foi o de Rajan et al, no qual houve redução na gravidade do tremor de extremidade superior com diferença média ajustada de -10,9 quando comparado ao grupo de participantes que recebeu placebo⁵⁰.

Nos estudos restantes, utilizaram vários tratamentos farmacológicos, como oxibato de sódio com melhora de 90% após 10 meses de dose única em um paciente com disфония espasmódica e tremor vocal⁵¹, metilprednisolona intravenosa, no qual houve melhora de 75% uma semana após o uso em um paciente e piora um mês após o uso em outro paciente⁵², propranolol⁵³ e escitalopram⁵⁴. Cabe ressaltar, que nesses dois últimos estudos, não houve redução do tremor, assim como no estudo de Guglielmino et al que comparou o uso de Toxina Botulínica e propranolol, sem eficácia com o uso de propranolol¹⁹.

Nos desfechos de segurança em

procedimentos invasivos, observou-se que os principais efeitos adversos com a realização da Estimulação Cerebral Profunda são disartria apresentada em pacientes com alvos estimulados em núcleo subtalâmico, Ventralis intermedius-trato palidotálâmico, Ventralis intermedius-ventro-oral interno, Globus pallidus internus, Ventralis intermedius, Ventro-oral anterior-Ventralis intermedius^{21,22,26,27,33,36,37,42}, instabilidade da marcha ou ataxia após estimulação dos seguintes alvos, núcleo subtalâmico, núcleo subtalâmico-ventrolateral-zona incerta, Globus pallidus internus-Ventralis intermedius, Ventralis intermedius, Ventro-oral anterior-Ventralis intermedius^{21,27-29,33,36}, parestesia após estimulação nos alvos Ventralis intermedius, Ventro-oral anterior-Ventralis intermedius, núcleo subtalâmico-ventrolateral-zona incerta, ventrolateral talâmico-Globus pallidus internus^{21,27,29,36,40} e bradicinesia nos seguintes alvos estimulados Ventralis intermedius-Globus pallidus internus, Ventro-oral anterior-Ventralis intermedius, Globus pallidus internus^{23,36,38}. Outro efeito adverso apresentado em alguns dos participantes foi a infecção pós-intervenção^{21,22,26,27,40}, na qual em dois dos pacientes levou à retirada do dispositivo^{27,40} (Tabela Suplementar 3)¹¹.

Houve efeitos adversos transitórios, como dormência e hemiparesia leve, após o procedimento invasivo com lesões por ablação por Radiofrequência em ambos

os estudos que utilizaram esse procedimento^{44,45}. Após a realização de talamotomia por ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética, alguns pacientes apresentaram vários efeitos adversos, como desequilíbrio transitório e disartria⁴⁸, vertigem, dormência transitória da hemilíngua, dor local, tontura, parestesia e distúrbio persistente da marcha⁴⁶. (Tabela Suplementar 3)¹¹. Esses resultados destacam a importância de conduzir uma avaliação individualizada de risco-benefício antes de submeter os pacientes a um procedimento invasivo. Os estudos que utilizaram tratamentos farmacológicos, principalmente o uso de Toxina Botulínica, os pacientes apresentaram disfagia²⁰, fraqueza nas mãos, dor, dormência e rigidez no membro⁵⁰. (Tabela Suplementar 3)¹¹.

A qualidade metodológica dos relatos de caso (TABELA 2), o risco de viés dos estudos de coorte (Figura Suplementar 1)¹¹ e dos ensaios clínicos (Figura Suplementar 2)¹¹, (Figura Suplementar 3)¹¹. apresentaram resultados variáveis. O relato de casos do Chou et al (2005)²⁶ atingiu os cinco itens avaliados pela Escala Newcastle-Ottawa Modificada. Assim como também, as séries de casos de Paschen et al (2023)³³, Ramirez-Zamora et al (2016)³⁷, Savas et al (2022)⁴⁵, Sobstyl et al (2020)³⁸, Vercueil et al (2001)⁴⁰. Por tanto, esses seis estudos foram considerados com boa qualidade metodológica (TABELA 2).

TABELA 2: Avaliação da qualidade metodológica por meio da Escala Newcastle-Ottawa modificada.

Autor (ano)	Questão 1	Questão 2	Questão 3	Questão 4	Questão 5	Qualidade metodológica
Relatos de casos						

Chou et al (2005) [26]	1	1	1	1	1	5
Horisawa et al (2023) [44]	0	1	1	1	1	4
Horisawa et al (2021) [22]	0	1	1	1	1	4
Jeong et al (2009) [28]	0	0	1	1	1	3
Mason et al (2022) [31]	1	0	1	1	1	4
Patel et al (2018) [34]	1	1	1	0	0	3
Simonyan et al (2013) [51]	0	1	0	0	1	2
Torres et al (2010) [39]	1	1	1	0	1	4
Wöhrle et al (2003) [23]	0	1	1	1	1	4
Yamahata et al (2021) [42]	0	0	0	1	0	1
Yianni et al (2004) [43]	0	0	0	1	1	2
Série de casos						
Buhmann et al (2013) [25]	0	1	0	1	1	3
Kitagawa et al (2000) [29]	0	1	1	0	0	2
Kumar et al (1997) [52]	1	0	1	0	0	2
Morishita et al (2010) [32]	1	1	0	1	1	4
Paschen et al (2023) [33]	1	1	1	1	1	5
Ramirez- Zamora et al (2016) [37]	1	1	1	1	1	5

Savas et al (2022) [45]	1	1	1	1	1	5
Sobstyl et al (2020) [38]	1	1	1	1	1	5
Vercueil et al (2001) [40]	1	1	1	1	1	5

Pergunta 1: O(s) paciente(s) representa(m) o(s) caso(s) completo(s) do centro médico?

Pergunta 2: O diagnóstico foi feito corretamente?; Pergunta 3: Outros diagnósticos importantes foram excluídos?; Pergunta 4: Todos os dados importantes foram citados no relatório?; Pergunta 5: O desfecho foi apurado corretamente?

Em relação aos estudos de coorte, o estudo de Kendall et al (2011)²⁰ apresentou Risco de viés grave devido ao domínio número cinco, o qual avalia os dados faltantes (FIGURA 2). No caso dos estudos clínicos, dois dos três estudos avaliados por meio da ferramenta Risk-of-bias tool for randomized trials, apresentaram Baixo risco de viés (FIGURA 3). Em contrapartida, os outros dois ensaios clínicos não randomizados avaliados por meio da ferramenta Risk Of Bias In Non-

randomized Studies- of Interventions, mostraram Risco Moderado de viés (FIGURA 4). Além disso, o GRADE variou de acordo com o tipo de delineamento do estudo (FIGURA 5)¹¹. Para os ensaios clínicos randomizados, foram considerados, como Moderada Certeza de Evidências. No caso dos estudos observacionais, a Certeza de Evidências foi identificada como Muito Baixa (TABELA 3).

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Blomstedt et al 2009	?	+	+	+	+	+	+	-
	Cury et al 2017	+	+	-	+	-	+	+	-
	Golfrè Andreasi et al 2024	+	+	+	+	-	+	+	-
	Kendall et al 2011	?	+	+	+	✗	+	+	✗
	Krause et al 2004	?	+	+	+	+	+	+	-
	Nieuwhof et al 2022	+	+	-	+	-	+	+	-
	Paparella et al 2018	?	+	+	+	-	+	+	-
	Peters et al 2024	?	+	+	+	+	+	+	-
	Plaha et al 2008	?	+	+	+	+	+	+	-
	Tsuboi et al 2020	?	+	+	+	+	+	+	-
	Wöhrle et al 2009	?	+	+	+	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ Serious
- Moderate
+ Low
? No information

FIGURA 2: Avaliação do Risco de viés dos estudos de coorte por meio da ferramenta ROBINS-I.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Guglielmino et al 2018	-	-	+	+	+	-
	Rajan et al 2021	+	+	+	+	+	+
	Zoons et al 2017	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

FIGURA 3: Avaliação do Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados por meio da ferramenta RoB 2.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Fasano et al 2017	?	+	+	+	+	+	+	-
	Pauls et al 2014	?	+	+	+	+	+	+	-

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- Moderate

+

Low

?

No information

FIGURA 4: Avaliação do Risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados por meio da ferramenta ROBINS-I.

TABELA 3: Avaliação da qualidade da síntese de evidências pelo GRADE.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Eficácia

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	Na análise narrativa desses estudos, observou-se que o uso de toxina botulínica em doses individualizadas levou a uma melhora significativa na gravidade do tremor em pacientes com tremor distônico nas mãos e a um efeito superior ao uso de propranolol em pacientes com tremor vocal distônico. Isso não foi observado em pacientes com tremor/ espasmos distônicos em pacientes com distonia cervical que usaram escitalopram.	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Segurança

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	Na análise narrativa desse desfecho, observou-se que os estudos avaliaram diferentes intervenções, e os eventos adversos foram relatados pelos próprios pacientes. Isso mostrou que o grupo de pacientes que utilizou escitalopram apresentou mais eventos adversos do que aqueles que utilizaram placebo (Zoons et al., 2017). No caso dos participantes que utilizaram toxina botulínica, a apresentação de eventos adversos não diferiu estatisticamente do grupo que utilizou placebo (Rajan et al., 2021).	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	--------------------	-----------	-----------	--------	---	-------------------------------	---------

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Eficácia

2	estudo observacional	grave ^c	grave ^d	não grave	grave ^e	nenhum	Na análise narrativa deste incidente, observou-se que tanto a talamotomia Vim MRgFUS quanto a DBS tálamo ventrolateral/área subtalâmica são intervenções eficazes para tratar pacientes com tremor associado à distonia e tremor craniano distônico e distonia.	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,e}	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---	--------------------------------------	---------

Segurança

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	grave ^c	grave ^f	não grave	grave ^e	nenhum	Na análise narrativa deste incidente, os eventos adversos apresentados pelos pacientes foram avaliados pelos autores do estudo (Pauls et al., 2014), informações não relatadas no outro estudo (Fasano et al., 2017). Observou-se que ambas as intervenções produziram eventos adversos, sendo os mais comuns: marcha insegura, problemas de equilíbrio, parestesia e disartria.	⊕○○○ Muito baixa ^{c,e,f}	CRÍTICO

Explicações:

^a(Houve heterogeneidade nestes três estudos: 1. Dois estudos são de delineamento crossover, nos quais a avaliação foi realizada em um único momento (Guglielmino et al., 2018; Zoons et al., 2017). 2. Apesar de ser a população de interesse, a localização do

tremor distônico foi variada neste grupo de participantes (tremor vocal essencial e distônico, tremor distônico nas mãos e espasmos/tremores distônicos em pacientes com distonia cervical). 3. Os estudos que utilizaram toxina botulínica (Guglielmino et al., 2018; Rajan et al., 2021) incluíram grupos de populações com características diferentes. 4. A duração do acompanhamento variou de 3 a 12 semanas); ^b(Houve heterogeneidade nestes estudos: um estudo é um estudo de grupos paralelos e o outro é um estudo cruzado, com localização do tremor distônico em diferentes regiões corporais (tremor distônico das mãos e tremor/tremor distônico em pacientes com distonia cervical), com dois tipos de intervenção e com diferentes escalas de avaliação. Além disso, com diferentes períodos de acompanhamento e desfechos discrepantes); ^c(Estes estudos foram estudos não randomizados, nos quais foram considerados como tendo risco moderado de viés devido ao domínio de viés relacionado à não divulgação de fatores de confusão); ^d(Houve heterogeneidade nestes dois estudos: apesar de incluir a população de interesse, a localização do tremor distônico foi variada neste grupo de participantes (tremor associado à distonia e tremor craniano distônico e distonia). Além disso, embora os estudos tenham utilizado diferentes intervenções cirúrgicas, a talamotomia Vim MRgFUS (Fasano et al., 2017) e a DBS ventrolateral do tálamo/área subtalâmica (Pauls et al., 2014), com diferentes períodos de acompanhamento (3 e 6 meses), ambas as intervenções foram capazes de reduzir o tremor distônico); ^e(Tamanho amostral pequeno); ^f(Houve heterogeneidade nesses estudos devido à localização do tremor distônico em diferentes regiões do corpo e dois tipos de intervenções com diferentes tempos de acompanhamento)

4. Discussão

O tratamento do Tremor Distônico engloba algumas modalidades, desde o tratamento farmacológico oral, Toxina Botulínica até procedimentos neurocirúrgicos, o que foi observado nesta revisão sistemática e alguns dos quais são utilizados em outros tipos de tremores, como o tremor essencial, como é o caso do uso do propranolol. Este, apesar de ser considerado um tratamento de primeira linha para tratar o tremor essencial com resultados satisfatórios, com ampla evidência científica e estar incluído na diretriz baseada em evidências da Academia Americana de Neurologia, não obtém o mesmo benefício terapêutico para pacientes diagnosticados com Tremor Distônico⁵⁵⁻⁵⁷.

Outro dos tratamentos orais utilizados foi, Risperidona com Estimulação Cerebral Profunda Globus pallidus internus posteroventral lateral bilateral em conjunto demonstrou melhora de 86% em um paciente com distonia segmentar idiopática e Tremor Distônico de extremidade superior²³. Essa dose não foi eficaz quando avaliada na condição de estimulação OFF, portanto, pode-se presumir que o verdadeiro benefício foi obtido pelo uso de Estimulação Cerebral Profunda Globus pallidus internus²³. Até o momento, não há literatura disponível sobre o uso de Risperidona para tratar tremor, pelo contrário, é um dos antipsicóticos associados ao desenvolvimento de tremor, com prevalência de 8,2% em 22 estudos de uma Revisão Cochrane e Meta-Análise⁵⁸.

Em relação ao uso de oxibato de sódio, para tratar disfonia espasmódica adutora com tremor vocal, houve melhora imediata 20 minutos após a ingestão, com duração do benefício de 10 meses com a primeira dose⁵¹. O uso deste fármaco é reconhecido para tratar distúrbios de movimento hiper cinéticos que respondem ao álcool, possivelmente por ser um análogo deste último^{59,60}. Neste sentido, em um estudo com pacientes com disfonia espasmódica responsiva ao álcool e tremor vocal houve redução média significativa de 34% no número de quebras de voz e 39,1% na gravidade do tremor vocal⁶¹.

Houve resultados conflitantes com o uso de metilprednisolona intravenosa⁵². Além disso, apenas 20% dos estudos incluídos alcançaram redução do tremor, valor inferior ao demonstrado em um estudo em que apenas 40% da população se beneficiou da terapia oral⁶².

No caso de Nieuwhof *et al*, que utilizaram um procedimento estimulação transcraniana por corrente alternada com bloqueio de fase no córtex motor contralateral e cerebelo ipsilateral para tratar a síndrome de Tremor Distônico, houve uma supressão da amplitude do tremor quando estimulou a área cerebelar e não o córtex motor⁴⁹. Resultado similar encontrado quando realizada estimulação transcraniana por corrente alternada com bloqueio de fase cerebelar e houve diferença significativa após o uso quando comparado ao basal⁶³.

Nesse sentido, em 95,6% dos estudos que utilizaram a Estimulação Cerebral Profunda (22) apresentaram resultados

satisfatórios na redução do Tremor Distônico localizadas em diferentes regiões corporais, com exceção de um estudo³⁰. Apesar disso, os estudos abordaram participantes em diferentes alvos cirúrgicos, o que torna difícil determinar qual dos alvos na Estimulação Cerebral Profunda e ablação por Radiofrequência poderia ser considerado ótimo para tratar pacientes com Tremor Distônico ou Tremor associado à distonia ou síndrome de Tremor Distônico, bem como estabelecer qual tipo de parâmetro de estimulação é o mais apropriado.

Nesse contexto, é um tópico de amplo debate desde a introdução da Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento do Tremor Distônico, uma vez que, de acordo com a literatura disponível, o alvo Vim é considerado mais eficaz para tratar distonia com tremor no caso do tremor for o sinal neurológico predominante, e o alvo Globus Pallidus internus para tratar pacientes nos quais a distonia é mais predominante do que o tremor⁶⁴. Mais estudos comparando ambos os alvos são necessários para definir qual tipo de estimulação e localização podem ser mais apropriados para tratar o Tremor Distônico, segundo a distribuição corporal do Tremor Distônico.

No uso da talamotomia por ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética, também houve resultados satisfatórios^{36,47,48}, tendo como alvo principal o núcleo Ventralis intermedius, exceto no estudo de Peters *et al*, no qual foi necessário realizar intervenções adicionais em outros alvos (área subtalâmica posterior, Ventral-oral anterior)⁴⁷. Vale ressaltar que esses estudos utilizaram diferentes escalas de avaliação com resultados satisfatórios a favor do uso da talamotomia por ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética, o que reforça seu

potencial benefício com uma segurança considerada e incentiva a consideração do uso desse procedimento nesta população de estudo.

Os efeitos adversos encontrados nos estudos incluídos não diferem dos encontrados em uma revisão sistemática que avaliou a Estimulação Cerebral Profunda em pacientes com tremor essencial, nos quais reportaram principalmente disartria, instabilidade da marcha, parestesia, bradicinesia e infecção pós-intervenção⁶⁵.

Uma das limitações encontradas nos ensaios clínicos incluídos foi a amostra heterogênea e pequena de participantes, o curto período de acompanhamento, o que pode ter perdido a recuperação de dados relacionados à persistência e desenvolvimento de eventos adversos^{36,46}. Bem como, o mascaramento do verdadeiro benefício das intervenções causado pelo efeito carryover naqueles estudos de delineamento crossover¹⁹ e a inclusão de pacientes que já estavam em uso de Toxina Botulínica no estudo com escitalopram (sem nenhum benefício), pois pode ter superestimado o efeito placebo⁵⁴. Outra limitação encontrada é que devido à heterogeneidade da distribuição corporal do Tremor Distônico, é difícil comparar a eficácia dos tratamentos utilizados de acordo com a região corporal afetada.

Apesar dos resultados observados nesta revisão sistemática, é necessário considerar a qualidade metodológica encontrada nestes estudos antes de estabelecer conclusões, principalmente nos relatos de caso, nos quais 45,4% obtiveram baixa qualidade metodológica^{28,34,42,43,51}, e em 33,3% das séries de casos^{25,29,52}, apresentaram baixa qualidade metodológica. Assim como, em 90,9% dos estudos de

coorte^{21,23,24,27,30,35,47-49,53} e 60% dos ensaios clínicos^{19,36,46}, apresentaram risco moderado de viés. Portanto, esses resultados devem ser considerados com cautela. Outro fato importante a ser considerado foi a avaliação da qualidade da síntese de evidências, que só foi possível realizar para ensaios clínicos, que obtiveram uma certeza de evidência de moderada a muito baixa.

5. Conclusão

Com base em tudo o que foi descrito acima, é possível concluir que intervenções invasivas como Estimulação Cerebral Profunda, ablação por radiofrequência, talamotomia por ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética e Toxina Botulínica poderiam ser eficazes na redução da gravidade do Tremor Distônico, sempre avaliando individualmente o risco-benefício a que cada paciente é submetido. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados que incluam participantes com características homogêneas, com tamanho amostral adequado e com bom rigor metodológico, a fim de fornecer conclusões mais precisas.

6. Disponibilidade de dados

O Material Suplementar da pesquisa está disponível em <https://github.com/Joselin-31/Revis-o-Sistem-tica-Tremor-Dist-nico.git>.

7. Declaração de conflito de interesses

Os autores não têm interesses financeiros ou não financeiros relevantes a declarar.

8. Agradecimentos

Fontes de Financiamento: Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O financiador não tem participação direta ou indireta na preparação e relato desta Revisão Sistemática.

8. Referências

1. Lenka A, Jankovic J. Tremor syndromes: an updated review. **Front Neurol.** 2021;12.
2. Pandey S, Sarma N. Tremor in dystonia: a cross-sectional study from India. **Mov Disord Clin Pract.** 2017;4(6):858–63.
3. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus statement on the classification of tremors: from the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. **Mov Disord.** 2018;33(1):75–87.
4. Deuschl G, Becktepe JS, Dirks M, Haubenberger D, Hassan A, Helmich RC, et al. The clinical and electrophysiological investigation of tremor. **Clin Neurophysiol.** 2022;136:93–129.
5. Panyakaew P, Cho HJ, Lee SW, Wu T, Hallett M. The pathophysiology of dystonic tremors and comparison with essential tremor. **J Neurosci.** 2020;40(48):9317–26.
6. Pandey S, Sarma N. Tremor in dystonia. **Parkinsonism Relat Disord.** 2016;29:3–9.
7. Carvalho V, Massano J. Tremor: um

- guia clínico para não neurologistas [Tremor: a clinical guide for the non-neurologist]. **Acta Med Port.** 2019;32(2):149–57.
8. Sarma N, Pandey S. Dystonic tremor: definition, clinical spectrum, pathophysiology, and treatment. **Ann Mov Disord.** 2018;1(1):2–7.
 9. Chandra V, Hilliard JD, Foote KD. Deep brain stimulation for the treatment of tremor. **J Neurol Sci.** 2022;435.
 10. Fasano A, Bove F, Lang AE. The treatment of dystonic tremor: a systematic review. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2014;85(7):759–69.
 11. Martinez-Sobalvarro JV. Revis-o-Sistem-tica-Tremor-Dist-nic/Material Suplementar.docx [Internet]. 2025 [citado em 27 abr 2025]. Disponível em: <https://github.com/Joselin-31/Revis-o-Sistem-tica-Tremor-Dist-nico.git>
 12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev.** 2016;5(1).
 13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ.** 2016;355.
 14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RC, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ.** 2019;366.
 15. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. **BMJ Evid Based Med.** 2018;23(2):60–3.
 16. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado em 6 maio 2025]. Disponível em: https://web.archive.org/web/20210716121605id_/http://www3.med.unipmn.it/dispense_ebm/2009-2010/Corso%20Perfezionamento%20EBM_Faggiano/NOS_oxford.pdf
 17. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson’s disease: a systematic review. **Clin Auton Res.** 2021;31(4):529–42.
 18. GRADEpro. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [software; Internet]. McMaster University and Evidence Prime; 2025 [citado em 6 maio 2025]. Disponível em: gradepro.org
 19. Guglielmino G, de Moraes BT, Villanova LC, Padovani M, De Biase NG. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. **Clinics (Sao Paulo).** 2018;73.
 20. Kendall KA, Leonard RJ. Interarytenoid muscle Botox injection for treatment of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremor. **J Voice.** 2011;25(1):114–9.
 21. Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, Barabas MJ, Foote KD, Okun MS, et al. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor.

- Neurology.** 2020;94(10):e1073–84.
22. Horisawa S, Kohara K, Nonaka T, Mochizuki T, Kawamata T, Taira T. Case report: deep cerebellar stimulation for tremor and dystonia. **Front Neurol.** 2021;12.
 23. Wöhrle JC, Weigel R, Grips E, Blahak C, Capelle HH, Krauss JK. Risperidone-responsive segmental dystonia and pallidal deep brain stimulation. **Neurology.** 2003;61(4):546–8.
 24. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. **Acta Neurochir (Wien).** 2009;151(1):31–6.
 25. Buhmann C, Moll CKE, Zittel S, Münchau A, Engel AK, Hamel W. Deep brain stimulation of the ventrolateral thalamic base and posterior subthalamic area in dystonic head tremor. **Acta Neurochir Suppl.** 2013;117:67–72.
 26. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. **Mov Disord.** 2005;20(3):377–80.
 27. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. **Neurology.** 2017;89(13):1416–23.
 28. Jeong SG, Lee MK, Lee WH, Ghang CG. Deep brain stimulation of the subthalamic area for dystonic tremor. **J Korean Neurosurg Soc.** 2009;45(5):303–5.
 29. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, et al. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. **Neurology.** 2000;55(1):114–6.
 30. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. **Neurosurgery.** 2004;55(6):1361–8.
 31. Morishita T, Foote KD, Haq IU, Zeilman P, Jacobson CE, Okun MS. Should we consider Vim thalamic deep brain stimulation for select cases of severe refractory dystonic tremor. **Stereotact Funct Neurosurg.** 2010;88(2):98–104.
 32. Mason XL, Cross KA, Arac A, Bordelon Y, Wu AD. Vim-thalamic deep brain stimulation for cervical dystonia and upper-limb tremor: quantification by markerless-3D kinematics and accelerometry. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).** 2022;12(1).
 33. Paschen S, Becktepe JS, Hobert MA, Zeuner KE, Helmers AK, Berg D, et al. The challenge of choosing the right stimulation target for dystonic tremor—a series of instructive cases. **Mov Disord Clin Pract.** 2023;10(10):1478–84.
 34. Patel A, Deeb W, Okun MS. Deep brain stimulation management of essential tremor with dystonic features. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).** 2018;8.
 35. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2008;79(5):504–13.
 36. Pauls KAM, Hammesfahr S, Moro E,

- Moore AP, Binder E, El Majdoub F, et al. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. **Mov Disord.** 2014;29(7):953–9.
37. Ramirez-Zamora A, Kaszuba B, Gee L, Prusik J, Molho E, Wilock M, et al. Clinical outcome and intraoperative neurophysiology for focal limb dystonic tremor without generalized dystonia treated with deep brain stimulation. **Clin Neurol Neurosurg.** 2016;150:169–76.
 38. Sobstyl M, Pasterski T, Aleksandrowicz M, Stapińska-Syniec A. Treatment of severe refractory dystonic tremor associated with cervical dystonia by bilateral deep brain stimulation: a case series report. **Clin Neurol Neurosurg.** 2020;190.
 39. Torres CV, Moro E, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Poon YYW, Hodaie M. Unilateral pallidal deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and tremor. **J Neurosurg.** 2010;113(6):1230–3.
 40. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. **J Neurol.** 2001;248(8):695–700.
 41. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, Grips E, et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. **Stereotact Funct Neurosurg.** 2009;87(6):379–84.
 42. Yamahata H, Horisawa S, Hodotsuka K, Kawamata T, Taira T. Long-term successful outcome of dystonic head tremor after bilateral deep brain stimulation of the ventral intermediate and ventro-oral internus nuclei: a case report and literature review of dystonic head tremor. **Stereotact Funct Neurosurg.** 2021;99(2):107–12.
 43. Yianni J, Nandi D, Hyam MJ, Elliott V, Bain P, Gregory R, et al. Failure of chronic pallidal stimulation in dystonic patients is a medical emergency. **Neuromodulation.** 2004;7(1):9–12.
 44. Horisawa S, Kim K, Sakaguchi M, Kawamata T, Taira T. Radiofrequency ablation of the pallidothalamic tract and ventral intermediate nucleus for dystonic tremor through the parietal approach. **Surg Neurol Int.** 2023;14.
 45. Savas A, Bayatli E, Eroglu U, Akbostanci MC. Combined unilateral radiofrequency lesioning of the motor thalamus, field of Forel, and zona incerta: a series of cases with dystonia. **Neurosurgery.** 2022;90(3):313–21.
 46. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. **Neurology.** 2017;89(8):771–5.
 47. Peters J, Maamary J, Kyle K, Olsen N, Jones L, Bolitho S, et al. Outcomes of focused ultrasound thalamotomy in tremor syndromes. **Mov Disord.** 2024;39(1):173–82.
 48. Golfrè Andreasi N, Braccia A, Levi V, Rinaldo S, Ghielmetti F, Cilia R, et al. The optimal targeting for focused ultrasound thalamotomy differs between dystonic and essential tremor: a 12-month prospective pilot study. **Mov Disord Clin Pract.**

49. Nieuwhof F, Toni I, Buijink AWG, van Rootselaar AF, van de Warrenburg BPC, Helmich RC. Phase-locked transcranial electrical brain stimulation for tremor suppression in dystonic tremor syndromes. **Clin Neurophysiol**. 2022;140:239–50.
50. Rajan R, Srivastava AK, Anandapadmanabhan R, Saini A, Upadhyay A, Gupta A, et al. Assessment of botulinum neurotoxin injection for dystonic hand tremor: a randomized clinical trial. **JAMA Neurol**. 2021;78(3):302–11.
51. Simonyan K, Frucht SJ. Long-term effect of sodium oxybate (Xyrem®) in spasmodic dysphonia with vocal tremor. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)**. 2013;3.
52. Kumar R, Maraganore DM, Ahlskog JE, Rodriguez M. Treatment of putative immune-mediated and idiopathic cervical dystonia with intravenous methylprednisolone. **Neurology**. 1997;48(3):732–5.
53. Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, Cogliati Dezza F, Fabbrini G, Bologna M, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. **J Neurol**. 2018;265(11):2695–703.
54. Zoons E, Booij J, Delnooz CCS, Dijk JM, Dreissen YEM, Koelman JHTM, et al. Randomised controlled trial of escitalopram for cervical dystonia with dystonic jerks/tremor. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2018;89(6):579–85.
55. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. **BMJ**. 2019;366.
56. Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. **Postgrad Med J**. 2020;96(1132):84–93.
57. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**. 2011;77(19):1752–5.
58. Martino D, Karnik V, Osland S, Barnes TRE, Pringsheim TM. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. **Can J Psychiatry**. 2018;63(11):730–9.
59. Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardan D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. **Mov Disord**. 2005;20(10):1330–7.
60. Frucht SJ, Riboldi GM. Alcohol-responsive hyperkinetic movement disorders—a mechanistic hypothesis. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)**. 2020;10(1):1–14.
61. Rumbach AF, Blitzer A, Frucht SJ, Simonyan K. An open-label study of sodium oxybate in spasmodic dysphonia. **Laryngoscope**. 2017;127(6):1402–7.
62. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, Terranova C, Katschnig P, Carrillo F, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson’s

disease: a clinical and electrophysiological study. **Mov Disord.** 2010;25(5):560–9.

63. Olivier C, Lamy JC, Kosutzka Z, Van Hamme A, Cherif S, Lau B, et al. Cerebellar transcranial alternating current stimulation in essential tremor patients with thalamic stimulation: a proof-of-concept study. **Neurotherapeutics.** 2023;20(4):1109–19.
64. Paoli D, Mills R, Brechany U, Pavese N, Nicholson C. DBS in tremor with dystonia: VIM, GPi or both? A review of the literature and considerations from a single-center experience. **J Neurol.** 2023;270(4):2217–29.
65. Lu G, Luo L, Liu M, Zheng Z, Zhang B, Chen X, et al. Outcomes and adverse effects of deep brain stimulation on the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor. **Neural Plast.** 2020;2020.