

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS DA UFMG

DANIEL RESENDE CARVALHO SACRAMENTO

**COMPARAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS PRÉ-TARSAL E PRÉ-SEPTAL
NA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM BLEFAROESPASMO
E ESPASMO HEMIFACIAL**

BELO HORIZONTE – MG
2018

DANIEL RESENDE CARVALHO SACRAMENTO

**COMPARAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS PRÉ-TARSAL E PRÉ-SEPTAL
NA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM BLEFAROESPASMO
E ESPASMO HEMIFACIAL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal De Minas Gerais como requisito para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Eduardo
Costa Cardoso

BELO HORIZONTE
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFMG

Sacramento, Daniel Resende Carvalho

Comparação entre as técnicas pré-tarsal e pré-septal na aplicação de toxina botulínica em blefaroespasma e espasmo hemifacial [manuscrito] / Daniel Resende Carvalho Sacramento. - 2018.

45 p.

Orientador: Francisco Eduardo Costa Cardoso.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto Ciências Biológicas.

1.Toxina botulínica. 2.Espasmo Hemifacial. 3.blefaroespasma. 4.Técnica aplicação. I.Cardoso, Francisco Eduardo Costa. II.Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto Ciências Biológicas. III.Título.

DISSERTAÇÃO SEM FONTE FINANCIADORA

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO: AMBULATÓRIO DE
DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO – HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
BELO HORIZONTE – MG – BRASIL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE- REITOR

Prof. Alessandro Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Campos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR

Prof. Humberto José Alves

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DIRETORA

Prof^a. Andréa Mara Macedo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

COORDENADOR

Prof. Fabrício de Araújo Moreira

COLEGIADO

Prof. Fabrício de Araújo Moreira

Prof. André Ricardo Massensini

Prof. Ângela Maria Ribeiro

Prof. Helton José dos Reis

Lamento muito mais por um homem que deseja saber e não pode do que por um faminto. Este aplaca a fome com um pedaço de pão ou algumas frutas. Mas um homem que tem ânsia de saber e não possui os meios, sofre uma profunda agonia, porque são livros, livros, muitos livros, de que necessita. E onde estão esses livros?

Federico Garcia Lorca

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, já que Ele colocou pessoas tão especiais ao meu lado.

Aos meus pais, Expedito e Leyde, meu infinito agradecimento. Exemplos e tutores na jornada da vida. Obrigado pelo amor incondicional!

À minha querida esposa, Débora, por ser tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado.

À minha irmã e ao meu cunhado, Graziela e Daniel, pelo suporte.

À minha Tia Sônia (*in memoriam*), minha segunda mãe.

Ao Prof. Francisco Cardoso, um verdadeiro mestre e mentor na difícil jornada da Neurologia e dos Movimentos Anormais. Obrigado por acreditar em meu potencial, sempre disponível e disposto a ajudar-me.

Aos colegas Débora Maia, Mauro Cunningham, Sarah Camargos, Ricardo Maciel e André Lima, pelo suporte na avaliação dos vídeos.

A todos os pacientes do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da UFMG. Este trabalho é especialmente dedicado a vocês, numa tentativa de lhes oferecer sempre o melhor.

A todos os funcionários da Pós-Graduação em Neurociências pelo suporte.

Por fim, sei que ninguém vence sozinho.

OBRIGADO A TODOS!

RESUMO

O uso da toxina botulínica revolucionou o tratamento de diversas enfermidades, particularmente o das distonias focais. A eficácia do seu uso encontra-se bastante embasada em diversos estudos, culminando com uma meta-análise, a qual indica um grau de evidência 1B para o tratamento dessas. Apesar, porém, de o fato da eficácia da toxina botulínica ser bastante clara, poucos são os estudos que avaliaram qual o melhor método de aplicação da droga, e diversos protocolos permeiam a literatura, sem que haja uma real certeza sobre qual deles seria o mais benéfico. Para melhor definir tal questão, foram selecionados 110 pacientes com blefaroespasmos e espasmo hemifacial em um estudo longitudinal e cruzado, sendo esses submetidos a aplicações com as técnicas pré-septal e pré-tarsal. Análises com sete diferentes escalas não demonstraram diferença no efeito terapêutico máximo entre as duas técnicas aplicadas. Também não foi observada nenhuma diferença entre o perfil de efeitos colaterais entre as técnicas. Houve, porém, maior duração do efeito terapêutico na técnica pré-tarsal em relação à técnica pré-septal. Uma análise subjetiva feita pelo próprio paciente também indicou maior preferência pela técnica pré-tarsal. Os dados corroboram análises prévias da literatura, segundo as quais a técnica pré-tarsal seria a melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: toxina botulínica, blefaroespasmos, espasmo hemifacial, pré-tarsal, pré-septal.

ABSTRACT

Botulinum toxin has a well-reported efficacy in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm, portraying B and C level of recommendation, respectively. In spite of this clear benefit, only a few studies compared the many injection techniques available in the literature and different protocols lack proper supporting scientific evidence. The present study was then designed to longitudinally compare the pretarsal and preseptal techniques of one hundred and ten patients with blepharospasm and hemifacial spasm. Analysis of seven different scales showed no difference between these techniques neither on maximal effect nor on side effects profiles. However, a significantly longer therapeutic effect duration of the pretarsal was found and a subjective inquiry reported by the patients indicated a preference for the same one. Our data are in agreement with previous studies that suggested that the pretarsal technique may be a better therapeutic option.

Key Words: botulinum toxin, blefarospasm, hemifacial spasm, pretarsal, preseptal.

ABREVIATURAS

BDS = Blepharospasm Disability Scale

BES = Blefaroespasma

BMS = Blepharospasm Movement Scale

BSS = Blepharospasm Severity Scale

DP = Desvio-padrão

EHF = Espasmo hemifacial

GIS = Global Impression Scale

KDa = Kilodalton

MA = Movimentos Anormais

SFGS = Sunnybrook Facial Grading System

SMCS = Samsung Medical Center Scale

SNAP-25 = Synaptosomal-Associated Protein 25

SRS = Severity Rating Scale

TB = Toxina botulínica

VAMP = Vesicle Associated Membrane Proteins

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1 - Pontos de aplicação da técnica pré-septal (A) e pré-tarsal (B)	24
Figura 2 - Desenho do estudo.....	25

TABELAS

Tabela 1 - Dados clínico-demográficos	27
Tabela 2 - Resultados gerais para pacientes com blefaroespasma e espasmo hemifacial – sem discriminação da técnica.....	28
Tabela 3 - Resultados para pacientes com blefaroespasma (n:38)	29
Tabela 4 - Perfil de efeitos colaterais.....	29
Tabela 5 - Resultados para pacientes com espasmo hemifacial (n:72).....	30
Tabela 6 - Preferência subjetiva do paciente	31
Tabela 7 - Coeficiente Kappa.....	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PERSPECTIVAS HISTÓRICAS	11
1.2 FARMACOLOGIA GERAL DA TOXINA BOTULÍNICA.....	13
1.3 BLEFAROESPASMO.....	13
1.4 ESPASMO HEMIFACIAL	16
1.5 TRATAMENTOS EM MOVIMENTOS ANORMAIS: UM ELO ENTRE DOENÇAS E A TOXINA BOTULÍNICA	17
1.6 TÉCNICAS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA	19
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	22
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	22
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
3 PACIENTES E METODOLOGIA.....	23
3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	23
3.2 DESENHO DO ESTUDO	23
3.3 ANÁLISES DOS VÍDEOS	25
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	35
ANEXOS	36
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 PERSPECTIVAS HISTÓRICAS

Casos de botulismo pelo consumo de alimentos contaminados têm acompanhado a humanidade desde a antiguidade. A partir dos esforços do homem em preservar e estocar alimentos, surgiram também as condições para a presença e o crescimento do *Clostridium botulinum*. Inicialmente, a associação entre o alimento contaminado e os sintomas de botulismo não era clara e relatos de tal associação só apareceram na literatura médica a partir do final do século XVIII, quando numerosos casos de intoxicação alimentar fatais foram descritos na região de Württemberg no Sudoeste da Alemanha. Devido a uma queda geral das condições sanitárias e aumento da pobreza após a devastação causada pelas Guerras Napoleônicas, inúmeros surtos da doença ocorreram, o que levou a uma melhor sistematização e pesquisa sobre intoxicação alimentar ^[1]. Um desses acontecimentos ocorreu em 1793, no vilarejo alemão de Wildbad, onde 13 pessoas foram contaminadas e seis morreram. Inicialmente, uma intoxicação por atropina foi suspeitada e, posteriormente, a associação dos sintomas de paralisia muscular, diplopia e midríase com o consumo de carne – especialmente o “Blunzen” e o “Saumagen” – foi feita ^[2].

Em 1820, o médico e poeta romântico alemão Justinus Kerner publicou uma série de 76 casos em que sumariza as características clínicas de envenenamentos por salsichas, descrevendo o que é hoje reconhecido como botulismo. Kerner também compara vários ingredientes de várias receitas de salsichas e chega à conclusão de que o fator causador dos eventos estaria contido na gordura utilizada na fabricação dessas ^[3]. Dois anos depois, uma nova monografia sobre 155 casos descreveu sintomas de midríase, redução do lacrimejamento bem como paralisia gastrointestinal e urinária ^[4]. Kerner também descreveu experiências alimentares com extratos de salsichas malconservadas em

pássaros, coelhos, sapos, moscas e, por fim, em experiências de alto risco, utilizou o extrato em si próprio. Ele fez a primeira referência ao uso terapêutico do extrato, o que, dois séculos depois, se tornaria realidade.

Em 1895, no pequeno vilarejo belga de Ellezelles, a banda "Fanfare Les Amis Réunis" tocou no funeral de Antoine Creteur e, como um costume local, reuniram-se na Taverna "Le Rustic". Após a ingestão de presunto defumado, os músicos notaram sintomas de midríase, diplopia, disfagia e paralisia muscular, sendo que três morreram ^[5]. Um estudo microbiológico tanto do presunto quanto dos corpos dos músicos falecidos, foi conduzido por Van Ermengen da Universidade de Gent, sendo possível o isolamento da bactéria causadora. Van Ermengen a denominou de *Bacillus botulinus*, derivado da palavra latina *botulus* para salsicha ^[6].

Durante o período das duas Grandes Guerras, houve um crescente interesse do uso da toxina como arma biológica. Entretanto, foi somente após os trabalhos de Carl Lamanna e Edward Schantz que essa pôde ser devidamente extraída e purificada ^[5]. Os trabalhos em humanos surgiram após estudos do pioneiro Allan Scott, que a utilizou em pacientes com estrabismo ^[7, 8]. O uso clínico da toxina botulínica (TB) seria uma alternativa ao tratamento cirúrgico, o qual era amplamente considerado insatisfatório e associado a altas taxas de reoperação, além, é claro, de se tratar de um método invasivo. Em extensivos experimentos em modelos animais, a TB produziu um efeito duradouro, dose dependente, eminentemente local e, mais importante, sem qualquer efeito necrotizante. Em 1989, a toxina recebeu a liberação da agência norte americana "Food and Drug Administration" e, em quase 30 anos, houve uma franca expansão em escala mundial do seu uso, culminando, hoje, com o surgimento de diversas marcas e novos subtipos disponíveis ^[9].

1.2 FARMACOLOGIA GERAL DA TOXINA BOTULÍNICA

Em 1904, um surto de botulismo ocorreu na cidade alemã de Darmstadt e o agente causador foi encontrado em latas de feijões brancos ^[10]. Tal achado revolucionou o pensamento até então vigente de que o *Clostridium* somente contaminaria produtos animais. Após pesquisas subsequentes, foi possível a identificação de diferentes cepas da bactéria, bem como de diferentes subtipos da própria toxina ^[11]. Surgiria, então, um amplo e longo caminho na identificação de novas neurotoxinas, sendo atualmente já descritas as formas A até G. Destas, apenas as formas A e B possuem produtos comercializados ^[9].

A TB consiste-se numa proteína única e inativa de aproximadamente 150 KDa, a qual é clivada numa cadeia leve de 50 KDa e noutra pesada de 100 KDa, sendo essas unidas por uma única ponte dissulfeto ^[12]. Quando injetada em algum tecido biológico, há uma forte ligação entre a cadeia pesada e glicoproteínas de terminais nervosos colinérgicos, culminando na internalização da molécula ^[13]. Após internalizada, a cadeia leve passa a clivar diferentes proteínas da cascata de transporte da acetilcolina, sendo que as toxinas do tipo A, C, E e G ligam-se à SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein) e as do tipo B, D e F à VAMP (Vesicle Associated Membrane Proteins) ^[13]. Dá-se então o efeito biológico de redução da transmissão colinérgica, com conseqüente redução do poder contrátil da musculatura esquelética. Frisa-se que tal ação seja apenas local. A TB apresenta seu efeito máximo esperado em aproximadamente duas semanas, permanecendo ativa por aproximadamente dois meses e meio, tendo posterior declínio de sua atividade ^[9, 13].

1.3 BLEFAROESPASMO

Desde os trabalhos de Allan Scott com estrabismo ^[7, 8], a TB teve crescente uso em enfermidades neurológicas. Com seu efeito principal verificado no

bloqueio da transmissão colinérgica, ela é usada para inibir contrações excessivas da musculatura esquelética. Faz-se então a perfeita interação entre o efeito da medicação com algumas doenças do movimento, as quais são exatamente definidas pelo surgimento de contrações involuntárias.

Dentre essas enfermidades, destaca-se o grupo das distonias, definidas como uma síndrome com surgimento de contrações involuntárias, sustentadas e que frequentemente causam deformidades e posturas anormais ^[14]. As distonias são geralmente agravadas por movimentos voluntários ou melhoradas por “truques sensitivos” e podem ser categorizadas, de acordo com a parte do corpo afetada, em distonias focais, segmentares, multifocais e generalizadas ^[15].

Dentre as distonias focais e segmentares de interesse no presente estudo estão as distonias crânio faciais. Apesar de haver descrições artísticas sobre elas desde a antiguidade, passando-se também pelas famosas pinturas de Pieter Brùghel no século XVI, o primeiro relato formal se deu por meio da descrição feita pelo neurologista francês Henry Meige em 1910 ^[16]. O estudioso enfatizava que as contrações seriam bilaterais, acometeriam mais o segmento superior da face do que o inferior, podendo ser voluntariamente suprimidas por um curto período de tempo e que desapareceriam por completo durante o sono.

Após alguns anos, a nomeação formal de blefaroespasma (BES) surgiria. Inicialmente, uma tendência a um maior piscamento ocorreria, podendo os sintomas progredirem com aumento da frequência ou da intensidade das contrações dos músculos *orbicularis oculii*, gerando franca dificuldade para se abrirem os olhos. Alguns pacientes chegariam à cegueira funcional devido às contrações ^[17].

Inconsistências e contradições têm tornado difícil a caracterização fisiopatológica do BES. Um excesso relativo de dopamina seria sugerido pelo fato de que drogas estimuladoras de receptores de dopamina aumentariam os movimentos bem como drogas bloqueadoras tenderiam a melhorá-los. Atenuação com drogas anticolinérgicas e deterioração com drogas colinérgicas também

ocorreriam ^[18]. Num estudo clássico em modelo animal, um BES foi estimulado a partir de uma lesão em neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta*, sendo quimicamente mediada por 6-OH-dopamina. Haveria a necessidade da combinação do déficit dopaminérgico parcial com um fator de risco, no caso, uma denervação do músculo *orbicularis oculi* ^[19]. Um dos pontos mais estudados na fisiopatologia do BES seria o reflexo de piscamento, o qual explora a interação entre os nervos trigêmeo (V) e facial (VII). Tal reflexo é desencadeado após estímulos na divisão oftálmica do V unilateralmente, havendo resposta precoce ipsilateral no músculo *orbicularis oculi* (R1) bem como uma resposta tardia bilateral (R2). Em pacientes com distonias crânio faciais haveria uma hiperexcitabilidade nas vias mediadoras do componente R2 do reflexo de piscamento. Percebe-se que, mesmo em pacientes com distonias focais sem a associação com BES também haveria um aumento do componente R2 ^[20]. Após a injeção de TB, o componente R1 apresenta-se com amplitude reduzida enquanto o componente R2 manter-se-ia inalterado, no caso, mantendo-se com um padrão de hiperestimulação ^[21]. Esses achados indicariam que o uso de TB não afetaria o padrão de excitabilidade de interneurônios mediadores da resposta R2 cerebral. Um estudo com tomografia por emissão de pósitron com fluorodeoxiglicose determinou um padrão topográfico do metabolismo de glicose em pacientes com BES, sendo encontrado hipermetabolismo no cerebelo e na ponte e hipometabolismo nas regiões frontais súpero-mediais responsáveis pelo controle do movimento ocular ^[22]. Em um estudo com uso de ressonância magnética funcional, foi comparada a atividade encefálica de 5 pacientes com BES com as de 5 controles, sendo demonstrada uma hiperativação das áreas visuais e motoras primárias do córtex cingulado, do putâmen posterior, do tálamo e principalmente dos hemisférios cerebelares superiores e do vermis cerebelar ^[23]. Por fim, estudos mostraram também haver uma hiperatividade do córtex sensitivo primário, produzindo evidências sobre a recente ideia de disfunção sensitiva como importante fator na fisiopatologia das distonias de um modo geral ^[24].

Epidemiologicamente, o BES é considerado a segunda mais frequente distonia de início tardio, sendo suplantado apenas pela distonia cervical [25]. Em algumas regiões da Itália e do Japão, todavia, o BES seria a distonia focal mais frequente [26]. Há uma prevalência estimada em torno de 20 a 133 casos por milhão [26], havendo um claro predomínio em mulheres, podendo-se chegar à razão de três mulheres para cada homem afetado [15]. Uma das hipóteses para que isso ocorra, seria o aumento do risco com a menopausa [27]. Em termos de idade de início dos sintomas, há uma faixa longa entre 30 a 75 anos [15].

1.4 ESPASMO HEMIFACIAL

É importante destacar a outra doença de interesse no presente estudo, a qual possui características clínicas similares ao BES bem como algumas peculiaridades. O espasmo hemifacial (EHF) consiste numa doença do movimento que cursa com movimentos clônicos e irregulares da musculatura inervada pelo nervo facial e foi descrita inicialmente por Schultze em 1875 [28]. As contrações são geralmente unilaterais e não confinadas à musculatura periocular. É de suma importância destacar-se que as contrações vistas no EHF são mais fugazes e leves do que nos pacientes com BES [15].

Fisiopatologicamente, ao contrário do BES, o EHF possui etiologias bem mais definidas, sendo a principal delas um conflito vascular de artérias cerebrais com o próprio nervo facial. Tal premissa foi amplamente ignorada na literatura até os trabalhos de Gardner e colaboradores, os quais demonstraram que cirurgias de microdescompressões, realizadas para se separar o nervo do vaso sanguíneo, poderiam resultar na completa remissão dos sintomas [29]. Os principais vasos cerebrais causadores seriam a artéria cerebelar ântero-inferior e a artéria cerebelar pósteroinferior ou a combinação das duas [30]. De maneira geral, estudos descrevem a existência desses conflitos em pelo menos um vaso sanguíneo em 86,4% dos pacientes com EHF. Em 38% dos casos, haveria mais de um conflito

vascular com o nervo facial ^[31]. Um desses estudos demonstrou uma associação de 66,1% entre hipertensão arterial e o surgimento de conflitos vasculares no ângulo ponto-cerebelar em 48 pacientes com EHF ^[32]. Independentemente das causas, é descrito na literatura que a maioria das alterações se dariam na saída do nervo facial adjacente à ponte. Essa zona é chamada de Obersteiner-Redlich - após a descrição pelos patologistas homônimos - e corresponderia a uma área de transição de mielina cerebral mais espessa para uma forma de mielina periférica mais fina e recoberta pela membrana aracnoide ^[15], ou seja, um ponto de fragilidade na estrutura geral do nervo facial.

Epidemiologicamente, há uma faixa ampla de início dos sintomas, variando de 15 até 90 anos de idade ^[33]. Especialmente em crianças, há uma forte associação com ganglioglioma. Estimativas de prevalência giram em torno de nove a onze por 100.000 pessoas e há uma preponderância de 2:1 entre mulheres e homens ^[34].

1.5 TRATAMENTOS EM MOVIMENTOS ANORMAIS: UM ELO ENTRE DOENÇAS E A TOXINA BOTULÍNICA

De maneira geral, o tratamento anterior ao uso da TB para pacientes com BES e EHF era amplamente insatisfatório. Em relação ao BES, várias drogas foram previamente utilizadas, sendo as principais os agentes anticolinérgicos, os benzodiazepínicos, os bloqueadores de receptores de dopamina e os depletors de dopamina. Em um estudo com 25 pacientes com BES, apenas três (12%) apresentaram algum grau de melhora com o uso do anticolinérgico triexifenidil ^[35]. Benzodiazepínicos, os quais aumentam a ação gabaérgica cerebral, podem trazer um efeito relaxante da musculatura esquelética, porém, em um estudo de série de casos, apenas três (8%), em 38 pacientes, obtiveram algum benefício ^[36]. Num estudo não controlado com drogas bloqueadoras de dopamina (haloperidol e clorpromazina), apenas cinco (14%), em 35 pacientes, obtiveram alguma

melhora clínica ^[36]. A droga mais promissora no tratamento de BES - e até o momento não disponível no mercado brasileiro - seria a depletora de dopamina na fenda sináptica: tetrabenazina. Em mais um estudo, houve melhora de 30 (62%), em 48 pacientes com distonias crânio faciais, com o uso de tal medicação. Seu grande limitador na prática clínica seriam os efeitos colaterais de sonolência e parkinsonismo induzido por drogas, os quais poderiam ocorrer em até 30% dos casos ^[37]. Tratamentos cirúrgicos para casos muito graves, geralmente aqueles nos quais os movimentos seriam tão intensos a ponto de causarem cegueira funcional, poderiam ser realizados. Usando-se tratamento percutâneo com agulhas, diversos ramos do nervo facial para os músculos *orbicularis oculii* seriam cauterizados, gerando enfraquecimento desses e benefícios ao grau dos movimentos involuntários ^[38]. Mais recentemente, com os avanços do tratamento com estimulação cerebral profunda do núcleo globo pálido interno, há descrições de benefício de 55% a 88%, em 43 pacientes com BES grave ^[39]. A indicação, porém, seria restrita a casos extremamente graves, com tendência à cegueira funcional.

À semelhança do tratamento de BES, várias medicações foram usadas como opção terapêutica para pacientes com EHF, com resultados ainda piores. Como resumo ilustrativo, uma das maiores séries de caso da literatura mostra uma taxa de sucesso terapêutico de apenas 3,8% após uso de carbamazepina, clonazepam, baclofeno, felbamato e gabapentina ^[33]. Do ponto de vista cirúrgico, uma série de tratamentos como a neurotomia do nervo facial completa ou parcial foram praticamente abandonadas pelo alto índice de paralisia facial e suas complicações ^[33]. Técnicas mais recentes de microdescompressão do nervo facial reduziram as chances de paralisia, porém ainda com taxas variando entre 0,3% a 9,7% [1, 2]; taxas essas consideradas inaceitáveis quando comparadas ao tratamento atual com TB. Em termos geral, as chances de sucesso variam entre 88% a 92,2%, porém com possibilidade de retorno dos espasmos em até 21% dos casos ^[33].

Diante dessa paucidade de resultados benéficos com o uso de diversos medicamentos e dos riscos dos tratamentos cirúrgicos, a TB tornou-se o tratamento de escolha para as distonias crânio faciais e do EHF^[42]. Seu efeito terapêutico pode ser sumarizado através de várias revisões da literatura, as quais confirmam ampla eficácia^[43, 42, 44, 45]. No que concerne às enfermidades de BES e EHF, o uso de TB possui grau de recomendação B e C, respectivamente^[43, 44, 45]. Três estudos placebo-controlados demonstraram a superioridade da TB para pacientes com BES^[46, 47, 48] e uma revisão sistemática sugere que a realização de novos ensaios clínicos com placebo deveria ser considerada não-ética, devido ao claro benefício da medicação^[49]. Para o tratamento de pacientes com EHF, dois estudos placebo-controlados foram executados, demonstrando melhora variando de 84% a 97%^[50, 51, 52]. Várias séries de casos também atestam para um benefício da TB para ambas as patologias^[53, 54], sendo esse efeito também visto com formulações distintas do medicamento^[55, 56]. Como sugerido por alguns autores, futuros estudos deveriam explorar diferentes técnicas de aplicação da toxina, comparação de doses ou otimização do intervalo entre essas, comparação de diferentes formulações bem como o desenvolvimento de novas vias para o seu uso. Sugerir-se-iam também pesquisas sobre qualidade de vida, efeitos a longo prazo e imunogenicidade^[49, 51].

1.6 TÉCNICAS DO USO DA TOXINA BOTULÍNICA

Uma característica importante da TB é sua propriedade de se difundir, uma vez injetada no músculo^[57, 58, 59]. Foi reportada uma difusão de 30 a 45 mm do ponto de inoculação da TB tipo A no músculo grande dorsal de coelhos^[57]. Em outro estudo, valendo-se de técnicas eletrofisiológicas em pacientes com BES e tratados pela primeira vez com TB, foi detectado um efeito da toxina em músculos não inoculados e com diferentes inervações, os quais um mecanismo de transporte axonal não poderia justificar os achados e somente seriam atribuídos a uma

difusão local ^[60]. Diversos mecanismos poderiam ser implicados como a dose, a concentração, o volume, o calibre da agulha de inoculação, o número de pontos, o tipo de TB usada, o músculo aplicado e a possibilidade de lesão muscular local ^[57, 58]. Contudo, dose, concentração e volume seriam os fatores mais determinantes nesse processo de difusão ^[57].

Apesar de dados a favor ^[60] e contra ^[61] essa difusão através dos músculos faciais, uma pergunta fundamental emerge: haveria diferença clinicamente relevante entre técnicas de aplicação para pacientes com BES e EHF utilizadas na literatura? Poucos foram os trabalhos dedicados à comparação de técnicas com TB, como, por exemplo, para se definir quais os músculos ou quantos pontos em cada músculo selecionado deveriam ser usados. Portanto, apesar de a TB ter sua eficácia comprovada, o *savoir faire* de seu emprego ainda é motivo de debate.

Em relação às enfermidades de BES e EHF, um dos principais músculos selecionados é o *orbicularis oculi*, o qual é composto, em sua *pars palpebralis*, das regiões pré-septal e pré-tarsal. A maioria dos estudos concentrou-se em avaliar diretamente os efeitos da TB em tais regiões ^[62, 63, 64] ou a comparar os efeitos da aplicação entre essas duas áreas ^[65, 66].

Em um estudo observacional, foi demonstrado efeito terapêutico médio da técnica pré-tarsal de 12,4 ($\pm 8,5$) semanas em 90 pacientes com BES e de 15,1 ($\pm 7,2$) semanas em 18 pacientes com EHF ^[67]. Em um outro estudo, agora randomizado e prospectivo, foi analisado o uso de quatro diferentes técnicas de aplicação de TB em 92 pacientes (50 com BES e 42 com EHF), sendo essas a pré-tarsal, a orbital interna, a orbital externa e a pré-septal ^[65]. Nos pacientes com BES, a técnica pré-tarsal apresentou-se com o maior tempo de efeito terapêutico quando comparada às outras (8,1 semanas vs 4,2; 3,1 e 4,5 respectivamente). Houve, porém, maiores efeitos colaterais oculares como epífora e irritação ocular no grupo pré-tarsal em pacientes com BES. Em relação aos pacientes com EHF, a técnica orbital externa obteve a pior performance na duração do efeito terapêutico (7,2 semanas), enquanto que as três outras obtiveram duração

semelhante (12,6; 10,4; 12,8 respectivamente). As técnicas orbital externa e pré-septal obtiveram as menores taxas de efeitos colaterais gerais quando comparadas às outras.

Em um estudo retrospectivo, comparando as técnicas pré-tarsal e pré-septal, foi demonstrado, em 28 pacientes com EHF e 25 com BES, uma superioridade da técnica pré-tarsal ^[62]. Contudo, a escala “Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale”, usada no estudo para gradação dos sintomas e mensuração da eficácia, poderia trazer fatores confundidores ao pontuar com valores mais elevados grupos musculares maiores em relação à musculatura facial. Outro fator, apontado pelos próprios autores, seria a metodologia não ideal, já que se trata de um estudo retrospectivo.

Comparando a associação da técnica pré-tarsal com mais um ponto de aplicação no *orbicularis oculi* (Técnica tripla), um estudo sugere que o acréscimo da primeira poderia aumentar tanto a magnitude de resposta da TB, diminuindo o número de tratamentos refratários, bem como diminuindo a incidência de ptose como efeito colateral ^[64]. Em um estudo prospectivo, duplo-cego e cruzado, a técnica pré-tarsal foi comparada à pré-septal em 31 pacientes com EHF e nove com BES, sendo que a primeira obteve melhor performance, principalmente no quesito duração do efeito terapêutico. Os dados, porém, foram obtidos por entrevista telefônica e não por avaliação direta dos investigadores do estudo ^[68].

Diante da escassez de estudos da literatura, fazem-se necessárias novas investigações para se comparar as diferentes técnicas de aplicação de TB, principalmente valendo-se de instrumentos objetivos e menos propensos a subjetividade.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Diante do exposto, este presente estudo teve como objetivo principal comparar as duas técnicas de aplicação de TB – pré-septal e pré-tarsal – em pacientes com BES e EHF nos quesitos intensidade do efeito terapêutico bem como na sua duração.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 2.2.1 Avaliação de perfil demográfico dos participantes do estudo;
- 2.2.2 Avaliação dos efeitos colaterais das técnicas de infiltração de toxina botulínica usadas no estudo;
- 2.2.3 Determinação da preferência subjetiva dos participantes do estudo por uma das técnicas avaliadas no estudo.

3 PACIENTES E METODOLOGIA

3.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

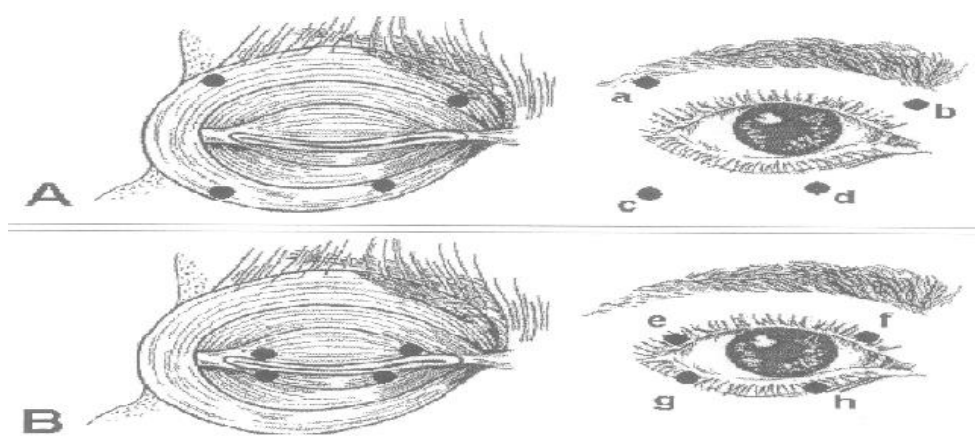
Os pacientes com BES (distonia focal caracterizada por contrações musculares faciais bilaterais e o fechamento de ambos os olhos) ^[69] ou espasmo hemifacial (contrações unilaterais episódicas e intermitentes gerando o fechamento de um olho bem como contrações em musculatura inervada pelo nervo facial) ^[69] foram selecionados, de modo consecutivo, no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da UFMG. A seleção deu-se após pelo menos 4 meses de sua última aplicação de TB. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (vide formulários na sessão 7 - anexos) e tiveram total liberdade para abandonar o estudo, se assim o desejassem, sem prejuízo ao seu tratamento. Os pacientes não foram expostos a nenhum risco adicional já que o presente estudo apenas propõe uma metodologia de inoculação da TB distinta, porém, com perfil de efeito colateral semelhante ao próprio tratamento como tal já realizado habitualmente no ambulatório. O presente estudo possui aprovação do Comitê de Ética Brasileiro (CAAE: 48212215.9.0000.5149).

3.2 DESENHO DO ESTUDO

O desenho clínico do presente estudo valeu-se de metodologia longitudinal, intervencionista e cruzada. Os pacientes foram avaliados quanto às características sócio demográficas (sexo, idade, escolaridade e tempo de diagnóstico) e foram, então, alocados de maneira não randomizada para as duas técnicas de aplicação de TB, consistindo em um grupo pré-septal e um grupo pré-tarsal. Detalhes dos pontos foram descritos em trabalho prévio na literatura ^[63], e a representação desse pode ser visualizada na Figura 1. Pontos de injeção extra

orbicular foram usados conforme a necessidade de cada paciente (*Platysma*, *risorius*, *nasalis*, *buccinators* e *orbicularis oris*); porém, nem os pontos nem as doses foram modificadas entre as aplicações das duas técnicas.

Figura 1 - Pontos de aplicação da técnica pré-septal (A) e pré-tarsal (B)

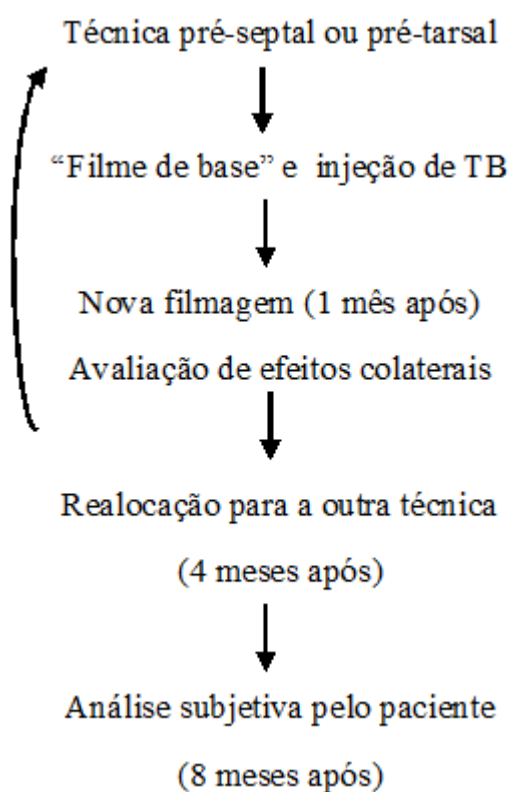


Fonte: Albanese et al (1996) [3].

Foi utilizado a TB tipo A (Dysport®, Ipsen) com uma diluição padrão com salina estéril na concentração de 25 U por 0,1 ml. A dose total aplicada variava de paciente a paciente, porém essa variação não ocorria entre as duas técnicas. Todos os pacientes foram medicados pelo mesmo autor da dissertação. A TB está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) sem nenhum custo ao paciente. Antes da aplicação da TB, um filme inicial para posterior análise foi realizado. Após um mês da inoculação da TB (pico do efeito dessa), todos os pacientes foram novamente filmados e responderam a um questionário estruturado sobre o surgimento de efeitos colaterais (ptose, diplopia, lacrimejamento, hematoma, edema ocular, dor ocular, irritação ocular). Após 4 meses da inoculação da TB, todos os pacientes compareceram a uma nova consulta e, então, informaram por quanto tempo, em semanas, foi a duração do efeito dessa. Nesse momento, o paciente foi alocado à outra técnica de aplicação acima proposta e os mesmos

procedimentos realizados. Ao final de 8 meses, o paciente forneceu sua análise subjetiva de qual das duas técnicas foi a mais eficaz. Para tal não foi especificado um critério para a análise subjetiva como a duração ou a intensidade do efeito e o paciente era livre para responder sem a interferência do examinador. O desenho do estudo foi resumido na Figura 2.

Figura 2 - Desenho do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

3.3 ANÁLISES DOS VÍDEOS

As avaliações dos vídeos foram feitas por meio da aplicação das escalas "Blepharospasm Disability Scale" (BDS) ^[70], "Blepharospasm Movement Scale" (BMS) ^[71], "Severity Rating Scale" (SRS) ^[71], "Blepharospasm Severity Scale" (BSS) ^[72] e "Samsung Medical Center Scale" (SMCS) ^[73]. Desta maneira foi possível quantificar os sintomas e sinais dos pacientes. A escala "Sunnybrook

Facial Grading System” (SFGS) foi utilizada para se avaliar a simetria facial entre as técnicas propostas ^[74]. Todos os vídeos foram avaliados pelo mesmo autor. Uma análise conjunta de ambos os procedimentos (pré-tarsal e pré-septal) foi utilizada para avaliar o efeito da toxina botulínica de maneira geral. Uma análise pré-tratamento de ambas as técnicas foi realizado para avaliar um possível efeito residual de tratamentos com TB anteriores.

Para avaliar a confiabilidade interobservador, dois especialistas em movimentos anormais avaliaram 12 vídeos com as escalas BDS, BMS, SRS, BSS e pela SMCS. Tais dados foram comparados com os do examinador que realizou a avaliação de todos os vídeos. Um coeficiente Kappa foi realizado.

Foi executada análise cega por 5 autores, usando-se da escala “Global Impression Scale”, definindo-se, previamente, como: 0, se contrações faciais ausentes, 1 se contrações por menos de 10% no tempo total do filme, 2 se contrações por menos de 25%, 3 se por menos de 50%, 4 se por menos de 75% e 5 se por mais de 75%.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ressalta-se que as análises foram realizadas em separado para os grupos de BES e EHF, já que essas se constituem duas distintas afecções. Para cada grupo, as variáveis qualitativas foram descritas segundo frequências e porcentagens. As variáveis quantitativas gaussianas (normais) foram descritas de acordo com a média e o desvio-padrão. Testes de Qui-Quadrado foram aplicados. Um coeficiente kappa foi calculado para avaliar a confiabilidade interobservador. Todas as análises foram feitas através do programa estatístico SPSS® 11ª versão.

4 RESULTADOS

As características clínicas e demográficas dos pacientes estão representadas na Tabela 1. Gênero e nível de escolaridade foram semelhantes entre os pacientes com BES e EHF. Entretanto, a duração dos sintomas e a dose de TB usada em um dos *orbicularis oculi* foi significativamente maior no grupo com BES (P=0,02 e P=0,001 respectivamente). A idade dos pacientes foi significativamente menor para pacientes com blefaroespasma (P=0,01). Como um todo, ou seja, ao não se discriminar as técnicas de aplicação, o tratamento com TB para ambas as doenças foi extremamente eficaz, ocorrendo uma melhora estatisticamente significativa em todas as escalas usadas (Tabela 2).

Tabela 1 - Dados clínico-demográficos

	Blefaroespasma (N:38)	Espasmo Hemifacial (N:72)	p
Gênero (M/F)	11 (28,95%) / 27 (71,05%)	23 (31,94%) / 49 (68,06%)	0,64
Idade (Anos) ^a	61,25 ±11,69	66,89 ±12,07	0,01
Duração dos sintomas (anos) ^a	12,26 ±10,09	9,51 ±6,52	0,02
Escolaridade (anos) ^a	7,45 ±4,5	6,78 ±4,68	0,30
Dosagem de TB ^{b, c}	24,67 [10-160]	17,69 [10-60UI]	0,001

a= (média ± DP), b= dosagem correspondente a apenas um dos orbicularis oculii, c = média + intervalo

Tabela 2 - Resultados gerais para pacientes com blefaroespasma e espasmo hemifacial – sem discriminação da técnica

	BLESFAROESPASMO (N:76)			ESPASMO HEMIFACIAL (N:144)		
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
BDS	7,53 ±4,50	4,59 ±4,41	0,001	4,67 ±3,56	2,42 ±2,98	0,001
BMS	7,96 ±2,53	5,93 ±2,26	0,001	6,13 ±2,80	4,24 ±1,87	0,002
SRS	2,80 ±1,06	1,80 ±0,94	0,001	2,22 ±1,05	1,25 ±0,96	0,001
BSS	8,62 ±2,88	6,14 ±2,53	0,007	5,67 ±2,34	4,49 ±1,44	0,001
SMCS	2,16 ±0,80	1,66 ±0,72	0,007	1,95 ±0,55	1,50 ±0,58	0,001
SFGS	88,59 ±8,23	89,21 ±7,78	0,02	82,20 ±9,47	89,13 ±7,78	0,001
GIS*	3,95 ±1,29	2,47 ±1,74	0,001	2,47 ±1,58	1,18 ±1,48	0,01

BDS = Blepharospasm disability scale, BMS = Blepharospasm Movement Scale, SRS = Severity Rating Scale, BSS = Blepharospasm Severity Scale, SMCS = Samsung Medical Center Scale, SFGS = Sunnybrook Facial Grading System, GIS = Global Impression Scale, * = Análise Cega. Média ± DP. Tabela construída com os dados do somatório dos procedimentos pré-septal e pré-tarsal de cada paciente.

Comparando-se as técnicas pré-septal e pré-tarsal em pacientes com BES, não foi detectada qualquer diferença estatística nas escalas utilizadas (Tabela 3). A simetria, avaliada pela escala SFGS, não apresentou qualquer diferença entre as técnicas (Tabela 3). Também não houve qualquer diferença significativa no que concerne aos efeitos colaterais (Tabela 4). Na análise subjetiva feita pelo próprio paciente, o mesmo número de indivíduos com BES (N=16/42.1%) descreveu ambas as técnicas como igualmente eficazes ou havendo uma preferência pela técnica pré-tarsal. Apenas 6 pacientes (15.8%) preferiram a técnica pré-septal, havendo, portanto, diferença estatisticamente significativa ($P < 0.01$ – Tabela 6). A duração, em semanas, do efeito terapêutico da TB foi significativamente menor para a técnica pré-septal (9.68 ± 3.43 – média ± DP) quando comparada à técnica pré-tarsal (11.37 ± 2.91 $P < 0.05$).

Tabela 3 - Resultados para pacientes com blefaroespasm (n:38)

	PRÉ-TARSAL	PRÉ-SEPTAL		PRÉ-TARSAL	PRÉ-SEPTAL	
	Pré-tratamento	Pré-tratamento	p	Pós-tratamento	Pós-tratamento	p
BDS	7,39 ±4,73	7,66 ±4,32	0.99	4,11 ±4,11	5,08 ±4,70	0,89
BMS	8,05 ±2,60	7,87 ±2,50	0.59	5,89 ±2,33	5,97 ±2,22	0,95
SRS	2,79 ±1,14	2,82 ±0,98	0.79	1,74 ±1,00	1,87 ±0,88	0,52
BSS	8,71 ±3,07	8,53 ±2,72	0.75	6,05 ±2,56	6,24 ±2,54	0,73
SMCS	2,16 ±0,86	2,16 ±0,75	0.34	1,63 ±0,75	1,68 ±0,70	0,63
SFGS	88,42 ±8,36	88,76 ±8,22	0.99	88,97 8,48	89,45 ±7,12	0,73
GIS*	4,03 ±1,20	3,87 ±1,34	0.37	2,41 ±1,71	2,54 ±1,74	0,99

BDS = Blepharospasm disability scale, BMS = Blepharospasm Movement Scale, SRS = Severity Rating Scale, BSS = Blepharospasm Severity Scale, SMCS = Samsung Medical Center Scale, SFGS = Sunnybrook Facial Grading System, GIS = Global Impression Scale, * = Análise Cega. Média ± DP

Tabela 4 - Perfil efeitos colaterais

	Blefaroespasm (N:38)			Espasmo hemifacial (N:72)		
	Pré-tarsal	Pré-septal	p	Pré-tarsal	Pré-septal	p
Geral	29 (76.3%)	26 (68.4%)	0.45	44 (61.1%)	43 (59.7%)	0.86
Ptose	6 (15.7%)	11 (28.9%)	0.18	12 (16.6%)	19 (26.3%)	0.16
Hematoma	5 (13.1%)	6 (15.7%)	0.75	8 (11.1%)	7 (9.7%)	0.79
Edema	2 (5.2%)	2 (5.2%)	1.00	5 (6.9%)	4 (5.5%)	0.74
Diplopia	8 (21.0%)	6 (15.7%)	0.76	5 (6.9%)	7 (9.7%)	0.76
Dor	11 (28.9%)	8 (21.0%)	0.44	19 (26.3%)	22 (30.5%)	0.58
Irritação	25 (65.7%)	17 (44.7%)	0.07	34 (47.2%)	32 (44.4%)	0.74

Nos pacientes com EHF, foram encontrados resultados semelhantes aos dos pacientes com BES, não havendo, portanto, qualquer diferença estatística nas escalas utilizadas (Tabela 5). A simetria facial também não apresentou diferença entre as técnicas (Tabela 5) bem como não houve qualquer diferença significativa

no que se concerne aos efeitos colaterais (Tabela 4). Na análise subjetiva feita pelo próprio paciente, uma diferença estatisticamente significativa também foi encontrada ($P < 0,01$), sendo que apenas 12 pacientes (16,7%) preferiram a técnica pré-septal (Tabela 6). A duração, em semanas, do efeito terapêutico foi significativamente menor para a técnica pré-septal ($10,75 \pm 2,11$) quando comparada à técnica pré-tarsal ($12,29 \pm 2,08$ $P < 0,01$).

As análises independentes dos 12 filmes, feitas pelos especialistas em movimentos anormais (Tabela 7), comparadas às do investigador principal, revelaram um coeficiente Kappa, para as escalas propostas, variando de 0,61 até 0,80. Denota-se, portanto, uma moderada a forte confiabilidade no uso das escalas métricas.

Tabela 5 - Resultados para pacientes com espasmo hemifacial (n:72)

	PRÉ-TARSAL	PRÉ-SEPTAL		PRÉ-TARSAL	PRÉ-SEPTAL	
	Pré-tratamento	Pré-tratamento	p	Pós-tratamento	Pós-tratamento	p
BDS	4,61 \pm 3,59	4,72 \pm 3,55	0,99	2,22 \pm 2,93	2,60 \pm 3,04	0,90
BMS	6,01 \pm 2,80	6,24 \pm 2,81	0,90	4,08 \pm 1,68	4,39 \pm 2,05	0,89
SRS	2,19 \pm 1,07	2,24 \pm 1,03	0,86	1,17 \pm 0,95	1,33 \pm 0,96	0,47
BSS	5,61 \pm 2,13	5,72 \pm 2,54	0,55	4,33 \pm 0,95	4,64 \pm 1,79	0,71
SMCS	1,92 \pm 0,55	1,99 \pm 0,54	0,74	1,43 \pm 0,55	1,57 \pm 0,60	0,48
SFGS	88,65 \pm 9,30	81,75 \pm 9,67	0,99	82,49 \pm 7,38	81,78 \pm 8,19	0,84
GIS*	2,47 \pm 1,58	2,51 \pm 1,74	0,34	1,18 \pm 1,48	1,18 \pm 1,42	0,78

BDS = Blepharospasm disability scale, BMS = Blepharospasm Movement Scale, SRS = Severity Rating Scale, BSS = Blepharospasm Severity Scale, SMCS = Samsung Medical Center Scale, SFGS = Sunnybrook Facial Grading System, GIS = Global Impression Scale, * = Análise Cega. Média \pm DP

Tabela 6 - Preferência subjetiva do paciente

	Blefaroespasma (N:38)	Espasmo hemifacial (N:72)
Pré-tarsal melhor	16 (42.1%)	29 (40.3%)
Pré-septal melhor	6 (15.8%)	12 (16.7%)
Equivalentes	16 (42.1%)	31 (43.0%)
P	<0,01	<0,01

Tabela 7 - Coeficiente Kappa*

	Avaliador Principal vs EMA 1	Avaliador Principal vs EMA 2
BMS	0,61	0,80
SRS	0,68	0,79
BSS	0,69	0,69
SMCS	0,74	0,61

EMA= Especialista em Movimentos Anormais, BMS = Blepharospasm Movement Scale, SRS = Severity Rating Scale, BSS = Blepharospasm Severity Scale, SMCS = Samsung Medical Center Scale. * = Doze vídeos foram analisados.

5 DISCUSSÃO

Ambos os grupos de pacientes apresentaram perfis demográficos semelhantes, com exceção, porém, de que, no grupo com BES, houve necessidade de uso de doses maiores de TB. Destaca-se um paciente com BES, com uso de 160UI em cada *orbicularis oculi*, e sem qualquer efeito colateral. Destaca-se, ainda, o fato de as contrações musculares nos pacientes serem sabidamente mais intensas e mais duradouras do que nos pacientes com EHF; logo, é natural o uso de maiores doses de TB ^[15]. A sabida predominância de acometimento de mulheres para ambas as doenças se repete no presente estudo ^[27].

A despeito da técnica utilizada, os resultados sustentam a ampla noção de um importante benefício do uso da TB para as enfermidades de BES e EHF ^[44, 45]. Ao se comparar as duas técnicas propostas, os resultados mostraram efeitos semelhantes após um mês da aplicação com TB, destacando-se, inclusive, a análise cega e independente por 5 avaliadores. Como o efeito máximo esperado do fármaco se daria nesse período, denota-se não haver uma diferença na intensidade do efeito máximo esperado entre as técnicas pré-septal e pré-tarsal. Tal achado diverge de dados de dois estudos prévios da literatura, os quais mostraram uma diferença entre essas ^[62, 68]. Destaca-se que, em um dos estudos, apenas dados retrospectivos e de prontuários foram analisados. Essa análise também não foi baseada em vídeos e sim feita pelo próprio paciente, ao responder à “Jankovic’s Rating Scale” e à “Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale” ^[62]. No outro estudo, a análise foi feita por meio de entrevista telefônica ^[68]. É importante destacar que os nossos pacientes também relataram uma menor preferência subjetiva pela técnica pré-septal, a qual pode estar ligada a outros fatores que não sejam a *intensidade* do efeito terapêutico. Uma das outras possibilidades poderia ser oriunda da *duração* do efeito terapêutico. Os dados do presente estudo mostram diferença estatisticamente significativa nessa duração entre as técnicas, sendo maior para a pré-tarsal. O resultado foi semelhante tanto

para pacientes com BES quanto para EHF. A diferença no tempo de efeito é amplamente descrita na literatura e diversos trabalhos indicam menor longevidade terapêutica para a técnica pré-septal [62, 65, 68]. Em dois estudos prévios, uma diferença de uma a duas semanas na duração entre as técnicas foi descrita, dados esses semelhantes aos do presente estudo [62, 68]. Em outro trabalho, houve diferença média de quatro semanas para os pacientes com BES, o que não ocorreu nos pacientes com EHF [65]. Nos três estudos prévios, a aquisição dos dados de duração do efeito terapêutico foi obtida através do relato do paciente e não por análises objetivas ou por avaliações clínicas. Uma crítica ao presente estudo deve-se ao fato de que a duração do efeito terapêutico foi também acessada pelo relato do paciente. Idealmente, esse deveria ser avaliado e filmado mensalmente ou até mesmo em intervalos menores, para se garantir melhor precisão científica. Logisticamente, porém, destaca-se que a população em estudo possui padrão econômico-financeiro baixo e grande dificuldade de acesso ao ambulatório (Ex. Alguns pacientes vivem a mais de 900 km do serviço), tornando inviável uma análise mensal.

Em relação ao perfil de efeitos colaterais, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre as técnicas, apesar de haver uma tendência para uma menor irritação ocular com a técnica pré-septal. Frisa-se, aqui, que a aquisição dos dados de efeito colateral foram feitas após um mês da aplicação de TB já que na maioria dos trabalhos da literatura tal análise se faz aos 4 meses [62, 68]. Inesperadamente, destaca-se o fato de não haver diferenças na incidência de ptose entre as técnicas aplicadas no presente estudo. Dados prévios conflitantes na literatura têm sido descritos tanto no sentido de uma maior taxa de ptose na técnica pré-septal [62, 68] quanto de não haver diferenças entre elas [65]. Anatomicamente, os pontos de aplicação da técnica pré-septal ficam a uma distância menor do levantador da pálpebra quando comparados aos da técnica pré-tarsal, o que pode justificar o achado de maior ptose na primeira. Outro fator descrito seria uma menor composição histológica de tecido muscular e uma maior

proporção de tecido fibroso na área pré-septal, tornando a região mais propensa à tal efeito colateral [75].

Outrossim, as principais críticas ao presente estudo devem-se ao fato de que as escalas utilizadas não foram previamente validadas para a população brasileira. Apesar disso, as aferições foram bastante objetivas, minimizando o efeito da não validação. Outro ponto observado, deve-se ao modelo de estudo cruzado, em que um viés da escala seria anulado pela repetição da população nos grupos em análise. Outra crítica importante, é que não existe uma escala ideal e específica para se avaliar o músculo *orbicularis oculi*, músculo alvo do presente estudo, podendo uma pequena diferença entre as técnicas ter sido ofuscada pelo uso de escalas mais abrangentes. Outros estudos também se valeram de escalas genéricas para a avaliação dos resultados terapêuticos como, por exemplo, a “Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale”, escala essa originalmente construída para se mensurar movimentos cervicais e não faciais [62]. Um outro estudo valeu-se do uso da “Jankovic’s Rating Scale”, porém tal escala foi somente usada no pré-tratamento e nenhuma análise foi realizada após o uso de TB, ou seja, nenhuma análise objetiva dos pacientes foi realizada nas consultas clínicas subsequentes [68]. Destaca-se, no presente estudo, a opção por diversas escalas, com uso objetivo na gradação de filmes de pré e pós-tratamento. Outro ponto importante, seria o uso da recente escala desenvolvida especificamente para os pacientes com BES, a qual seria dirigida aos músculos faciais [72]. Poucas foram as escalas desenvolvidas para a avaliação de pacientes com EHF, sendo as mais comuns utilizadas em estudos de avaliação cirúrgica [73]. Usando-se da objetividade das escalas para pacientes com BES, essas foram extrapoladas para pacientes com EHF.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo propôs, como objetivo principal, a comparação entre as técnicas de aplicação de TB pré-septal e pré-tarsal em pacientes com BES e EHF. Os resultados não mostraram qualquer diferença na *intensidade do efeito* da TB ao valer-se de sete diferentes escalas métricas. Ressalta-se que, na análise cega, os resultados mantiveram o mesmo padrão. Porém, houve maior *duração do efeito* terapêutico com o uso da técnica pré-tarsal.

Quanto aos objetivos secundários, o presente estudo demonstrou perfis demográficos semelhantes em relação ao gênero e escolaridade entre as duas enfermidades bem como diferenças na idade, duração dos sintomas e dosagem do uso da TB em cada *orbicularis oculi*. Não houve qualquer diferença no perfil de efeitos colaterais entre as técnicas pré-tarsal e pré-septal. Destaca-se também, menor preferência pelo paciente por esta última técnica.

Após tais conclusões do trabalho, sugere-se, que a técnica pré-tarsal seja usada como primeira escolha nos pacientes com BES e EHF valendo-se de um possível maior duração do efeito terapêutico. Contudo, frisa-se, aqui, a fragilidade da evidencia dos dados de duração em relação aos da intensidade do efeito terapêutico.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA:

“Estudo cruzado comparando as técnicas pré-tarsal e pré-septal de aplicação de toxina botulínica em pacientes com blefaroespasma ou espasmo hemifacial”

Esta pesquisa seguirá os Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Nome: _____

Sexo: M() F() RG _____ Data de Nascimento:
____/____/____

Prezado(a) Senhor(a),

Este Termo de Consentimento pode conter palavras que o(a) senhor(a) não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

Introdução: Nós (Dr Francisco Cardoso e Dr Daniel Resende Carvalho Sacramento), responsáveis pela pesquisa acima estamos fazendo um convite para você participar como voluntário deste nosso estudo.

Justificativa: Esta pesquisa pretende comparar duas técnicas de aplicação de toxina botulínica em pacientes com blefaroespasma ou espasmo hemifacial afim de determinar qual é a melhor. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque existem poucos estudos que confirmem qual a melhor maneira de fazer as

aplicações de toxina botulínica e, ao fazermos tal estudo, pretendemos determinar qual seria a melhor para o próprio paciente.

Procedimentos: Para sua realização será feito o seguinte: Os pacientes serão avaliados e selecionados para as duas técnicas de aplicação propostas. Inicialmente uma técnica será feita e posteriormente a outra. A forma de aplicação da toxina segue os protocolos habituais do ambulatório de movimentos anormais da UFMG. Serão feitos filmagens do exame neurológico durante as avaliações.

Participação: Sua participação é como **voluntário**. É importante esclarecer que, caso você decida não participar, o seu tratamento no ambulatório de Distúrbios de Movimentos da UFMG não será alterado. Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação pela sua decisão. As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Serão também utilizadas imagens seguindo os mesmos preceitos do sigilo acima descrito. Não haverá gastos financeiros para o participante do estudo.

Benefícios para os examinados: Os benefícios que esperamos como estudo são determinar qual a melhor forma de aplicar a toxina botulínica, definindo qual a melhor técnica e com menos efeitos colaterais.

Desconfortos e riscos esperados: Os riscos da aplicação são os mesmos riscos de um tratamento habitual de toxina botulínica (queda transitória da pálpebra, visão dupla, irritação ocular, edema palpebral, hematoma palpebral, excesso de lacrimejamento dentre outros).

Informações:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, poderá ser contactado para esclarecimentos pelo telefone 3409-4592, por email coep@prpq.ufmg.br ou no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II, segundo andar, sala 2005. CEP 31270-901 - Belo Horizonte, MG.

Os pesquisadores responsáveis poderão fornecer qualquer esclarecimento sobre essa pesquisa, assim como tirar dúvidas, bastando contato no seguinte endereço e/ou telefones:

Nome dos pesquisadores:

Dr Daniel Resende Carvalho Sacramento

Prof Dr Francisco Eduardo Cardoso

Endereço: Avenida Alfredo Balena 110 Ambulatório Bias Fortes 6º Andar

Telefone : 34099 9000 || 3409-9540

Endereço eletrônico: drcs.neuro@gmail.com

Declaração de Consentimento:

Eu, _____
_____, após a leitura ou a escuta documento e de ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, declaro estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

FOLHA DE DESCRIÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS

Paciente:

Protocolo:

Indicar a ocorrência dos efeitos colaterais abaixo descritos :

- Queda de Pálpebra
- Edema palpebral
- Dor ocular / pálpebra
- Diplopia (visão dupla)
- Irritação ocular
- Hematoma pálpebra
- Outro (descrever)

ESCALAS UTILIZADAS – BDS, BMS, SRS

such an instrument. The BDS was easy to assess and could be completed in ~4 min with minimal instructions. After removal of two weak or redundant items (sunglasses and watching movies), the reliability of the scale was even further improved. The index can be used in patient care, and in descriptive outcome studies, and should be considered in controlled clinical trials.

APPENDIX

Blepharospasm Disability Scale		
Sunglasses (check one or both if these apply)		
1. Need to wear sunglasses outdoors	max = 2	1
2. Usually need sunglasses indoors		1
Driving (check those that apply)		
1. Uncomfortable, but no limitation	max = 5	1
2. Cannot drive at night because of blepharospasm.		2
3. Can drive in daytime, needs to prop eyelids open		2
4. Can drive only short distances		3
5. Cannot drive at all because of blepharospasm		4
6. Usually cannot ride in a car		5
Reading (check one if affected)		
1. Uncomfortable but no limitation	max = 3	1
2. Mild to moderate limitation of reading		2
3. Marked limitation of reading		3
Television (check one if affected)		
1. Uncomfortable but no limitation	max = 3	1
2. Mild to moderate limitation of viewing TV		2
3. Marked limitation of viewing TV		3
Movies (check one if affected)		
1. Uncomfortable but no limitation	max = 3	1
2. Mild to moderate limitation of watching movies		2
3. Marked limitation of watching movies		3
Shopping (check one if affected)		
1. Uncomfortable but no limitation	max = 3	1
2. Not able to shop alone in department store		2
3. Not able to shop, even when accompanied		3
Walking about (check one if affected)		
1. Uncomfortable but no limitation	max = 4	1
2. Difficulty walking in crowds		2

3. Not able to walk alone outside	3
4. Not able to walk unassisted indoors	4
Housework or outside job (check one if affected)	
1. Uncomfortable but no limitation	max = 3
2. Difficulty working because of blepharospasm	2
3. Not able to work because of blepharospasm	3
(total max = 26)	

Percentage of normal activity = 90% - 90 (score + maximum possible)
 100% = Unaware of any difficulty
 95% = Aware of some blepharospasm; some annoyance but no limitations of activities.
 90% = Completely independent; socially affected, but otherwise no limitations of activities because of the blepharospasm; if there are any limitations of functional activities, the patient should check the ones listed above that apply.

Blepharospasm Movement Scale

Frequency of involuntary movements		
30. (At baseline)		5
Movements constantly present (>75% of the time)		4
Movements present at rest (51-75% of the time)		3
Movements present at rest (26-50% of the time)		2
Movements present at rest (10-25% of the time)		1
Movements present at rest (<10% of the time)		1
Severity of involuntary movements (select the maximum points from among the choices)		
31. Upper face		1
Increased blinking of eyelids		2
Closure of eyelids		3
Forceful closure of eyelids		4
Severe, forceful closure of eyelids		1
32. Mouth (excluding jaw)		1
Mild forcefulness		2
Moderate forcefulness		3
Severe forcefulness		4
Total max = 12		

Severity Rating Scale		Grade
No blepharospasm present		0
Increased blinking		1
Mild, sustained contractions		2
Forceful contractions		3
Severe, forceful contractions		4

Reprinted with permission from: S. Fahn. In: TL Mun-
 sat, ed. *The quantification of neurologic deficit*. Boston:
 Butterworths, 1989:242-245.

ESCALA EDEFÁZIO

Intensity rating

ITEM A1) Type of eyelid spasm

- Brief (< 3 sec duration) eyelid spasms with complete rim closure = score 1
- Prolonged (\geq 3 sec duration) eyelid spasms with partial rim closure = score 2
- Prolonged (\geq 3 sec duration) eyelid spasms with complete rim closure = score 3

ITEM A2) Apraxia of eyelid opening

- Yes = score 2
- No = score 0

ITEM A3) OO spasms occur during writing:

- Yes = score 1
- No = score 0

ITEM A4) Average duration of prolonged eyelid spasm with complete rim closure recorded while patient at rest, eyes open, for two minutes. Calculate the correspondent tertile as follows:

- I tertile = 3 to 4 sec = score 1
- II tertile = 4.1 to 5 sec = score 2
- III tertile = $>$ 5 sec = score 3

Frequency rating

ITEM B1) Count “number of blinks + brief eyelid spasm / min” (patient at rest, eyes open, for two minutes) and calculate the corresponding tertile as follows:

- I tertile = 1 – 18 blinks + brief spasm / min = score 1
- II tertile = 19 – 32 blinks + brief spasm /min = score 2
- III tertile = $>$ 32 blinks + brief spasm / min = score 3

ITEM B2) Count number of prolonged eyelid spasm with complete rim closure / min” (patient at rest, eyes open, for two minutes) and calculate the corresponding quartile as follows:

- I tertile = 1 – 3/ min = score 1
- II tertile = 3.1 – 7/min = score 2
- III tertile = $>$ 7/ min = score 3

Total score = Intensity + Frequency = (A1 + A2 + A3 + A4) + (B1 + B2)

ESCALA DO CENTRO MÉDICO SAMSUNG

Grade I – localized spasm around the periocular area;

Grade II – involuntary movement spreads to other parts of the ipsilateral face and it affects other muscle groups, i.e. the orbicularis oris, zygomaticus, frontalis or platysma muscle;

Grade III – interference with vision because of frequent tonic spasms,

Grade IV – disfiguring asymmetry.

ESCALA SUNNYBROOK

Sunnybrook Facial Grading System									
Resting Symmetry		Symmetry of Voluntary Movement					Synkinesis		
Compared to normal side		Degree of muscle EXCURSION compared to normal side					Rate the degree of INVOLUNTARY MUSCLE CONTRACTION associated with each expression		
Eye (choose one only)									
normal	0								
narrow	1								
wide	1								
eyelid surgery	1								
Cheek (naso-labial fold)									
normal	0								
absent	2								
less pronounced	1								
more pronounced	1								
Mouth									
normal	0								
corner dropped	1								
corner pulled up/out	1								
	Total								
Resting symmetry score	Total × 5								
Patient's name _____									
Dx _____									
Date _____									
		Standard Expressions Forehead Wrinkle (FRO) 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> Gentle eye closure (OCS) 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> Open mouth smile (ZYG/RIS) 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> Snarl (LLA/LLS) 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> Lip Pucker (OOS/OOI) 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> Gross Asymmetry Severe Asymmetry Moderate Asymmetry Mild Asymmetry Normal Symmetry Total <input type="checkbox"/>					NONE: No synkinesis or mass movement MILD: Slight synkinesis MODERATE: Obvious but not disfiguring synkinesis SEVERE: Distorting synkinesis/ Gross mass movement of several muscles 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 <input type="checkbox"/> Voluntary movement score: Total × 4 <input type="checkbox"/>		
		Vol mov't score <input type="checkbox"/> - Resting symmetry score <input type="checkbox"/> - Synk score <input type="checkbox"/> = Composite score <input type="checkbox"/>							

REFERÊNCIAS

- [1] FJ Erbguth. Historical Notes on Botulism, Clostridium botulinum, Botulinum. *Mov Disor*, vol. 19(8) Suppl, pp. S2-S6, 2004.
- [2] O. Grüsser. Die ersten systematischen Beschreibung und tierexperimentellen Untersuchung des Botulismus. Zum 200ten Geburtstag von Justinus Kerner am 18. *Sudhoffs Arch*, pp. 167-87, September 1986.
- [3] J. Kerner. Neue Beobachtung über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. *Osiander*, 1820.
- [4] J. Kerner. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den tierischen Organismus, ein Beitrag zur Untersuchung den verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. 1822.
- [5] B. Jabbari. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, vol. 28(6), p. 394, Nov 2016.
- [6] E. Van Ermengen. Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh*, pp. 1-56, 1897.
- [7] A. Scott. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, vol. 87, pp. 1044-9, 1980.
- [8] A. Scott, R. Kennedy and H. Stubbs. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*, vol. 103, pp. 347-50, 1985.
- [9] D. Truong, D. Dresler and M. Hallet. Manual of botulinum toxin therapy. NY: Cambridge University Press, 2009, pp. 9-11.
- [10] G. Landmann. Über die Ursache der Darmstädter Bohnenvergiftung. *Hyg Rundschau*, vol. 10, pp. 449-52, 1904.
- [11] J. Leuchs. Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des Bacillus botulinus. *Ztschr Hyg und Infekt*, vol. 65, pp. 55-84, 1910.
- [12] D. Dresser, F. Saberi, ER Barbosa. Toxina botulínica: mecanismos de ação. *Arq Neuro-psiquiatr*, vol. 63, pp. 180-85, Mar 2005.
- [13] D. Dresser. Pharmakologische Aspekte therapeutischer Botulinum Toxin-Präparationen. *Nervenarzt*, vol. 77, pp. 912-21, 2006.
- [14] S. Fahn. Concept and classification of dystonia. vol. 50, New York: Raven Press, 1988, p. 3.
- [15] I. Donaldson, C. Marsden, S. Schneider and K. Bhatia. Primary dystonic syndroms, in *Marsden's Books of Movement Disorders*, New York, Oxford University Press, 2012, pp. 1097-1122.
- [16] H. Meige. Les convulsions de la face, une forme clinique de convulsion faciale, bilaterale et mediane. *Rev Neurol*, vol. 10, pp. 437-443, 1910.

- [17] A. Nicoletti, L. Aoki, T. Nahas e S. Matayoshi. Blefaroespasma essencial: revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol*, vol. 73(5), 2010.
- [18] E. Tolosa and C. Lai. Meige disease: striatal dopaminergic preponderance. *Neurology*, vol. 29, pp. 1126-30, 1979.
- [19] E. Schicatano, M. Basso and C. Evinger. Animal model explains the origin of the cranial dystonia - benign essential blefarospasm. *J Neurophysiol*, vol. 77, pp. 2842-46, 1997.
- [20] A. Berardelli and A. Curra. Pathophysiology and Treatment of Cranial Dystonia. *Mov Disor*, vol. 17 (Suppl. 2), pp. S70-74, 2002.
- [21] J. Valls-Solè, E. Tolosa and G. Ribera. Neurophysiological observations on the effects of botulinum toxin treatment in patients with dystonic blepharospasm. *JNNP*, vol. 54, pp. 310-13, 1991.
- [22] M. Hutchinson, T. Nakamura, J. Moeller, A. Antonini and A. Belakhlef. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology*, vol. 55, pp. 673-77, 2000.
- [23] R. Baker, A. Andersen, R. Morecraft and C. Smith. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. *J Neuro-Ophthalmol*, vol. 23, pp. 11-15, 2003.
- [24] M. Hallet, C. Evinger and J. Jankovic. Update on blepharospasm. Report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*, vol. 71 (16), pp. 1275-1282, 2008.
- [25] G. Defazio, M. Hallet, H. Jinnah, A. Conte and A. Berardelli. Blepharospasm 40 Years Later. *Mov Disorders*, pp. 1-12, 2017.
- [26] T. Steeves, L. Day, J. Dykeman, N. Jette and T. Pringsheim. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, vol. 27, pp. 1789-96, 2012.
- [27] D. Martino, P. Livrea, M. Giorelli, G. Masi, M. Aniello and G. Defazio. Menopause and menarche in patients with primary blepharospasm: an exploratory case-control study. *Eur Neurol*, vol. 47, pp. 161-4, 2002.
- [28] F. Schultze. Linksseitiger faciaalkrampf in folge eines aneurysma der arteria vertebralis sinistra. *Archiv Pathol Anat*, vol. 65, pp. 385-91, 1875.
- [29] W. Gardner and G. Sava. Hemifacial spasm - a reversible pathophysiologic state. *J Neurosurg*, vol. 19, pp. 240-7, 1962.
- [30] . Yuan, Y. Wang, S. Zhang, L. Zhang, R. Li and J. Guo. Microvascular decompression in patients with hemifacial spasm: report of 1200 cases. *Chin Med J*, vol. 118(10), pp. 833-6, 2005.
- [31] A. Lu, J. Yeung, J. Gerrard, E. Michaelides, R. Sekula and K. Bulsara. Hemifacial spasm and neurovascular compression. *The Scientific World Journal*, pp. 1-7, 2014.

- [32] L. Oliveira, F. Cardoso and A. Vargas. Hemifacial Spasm and Arterial Hypertension. *Mov Disord*, vol. 14 (5), pp. 832-5, 1999.
- [33] A. Wang e J. Jankovic. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle and Nerve*, vol. 21, pp. 1740-7, 1998.
- [34] N. Chaudhry, A. Srivastava and L. Joshi. Hemifacial spasm: The past, present and future. *Journal of Neurological Sciences*, pp. 1-5, 2015.
- [35] C. Marsden, A. Lang and M. Sheeny. Pharmacology of cranial dystonia. *Neurology*, vol. 32, pp. 1202-9, 1983.
- [36] P. Gandras, J. Elston, N. Quinn and C. Marsden. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psych*, vol. 51, pp. 767-772, 1988.
- [37] J. Jankovic and J. Beach. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*, vol. 48, pp. 358-62, 1997.
- [38] J. Talbot, Z. Gregor and A. Bird. The surgical management of essential blepharospasm, in *Movement Disorders*, Londres, Butterworth Scientific, 1982, pp. 322-29.
- [39] N. Luthra, K. Mitchell, M. Volz, I. Tamir, P. Starr and JL Ostrem. Intractable blepharospasm treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. *Tremor and other hyperkinetic movement disorders.*, vol. 7, pp. 1-4, 2017.
- [40] H. Zhao, X. Zhang, Y. Tang, Y. Zhang, Y. Ying, T. Zhu and S. Li. Operative Complications of Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm: Experience of 1548 Cases. *World Neurosurg*, vol. 107, pp. 559-64, 2017.
- [41] M. Montava, V. Rossi, C. Curto Fais, J. Mancini and J. Lavieille. Long-term surgical results in microvascular decompression for hemifacial spasm: efficacy, morbidity and quality of life. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, vol. 36(3), pp. 220-7, 2016.
- [42] D. Simpson, A. Blitzer, A. Brashear, C. Comella, R. Dubinsky, M. Hallett, J. Jankovic, B. Karp, C. Ludlow, J. Miyasaki, M. Naumann and Y. So. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). *Neurology*, vol. 70, pp. 1699-1706, 2008.
- [43] R. Persaud, G. Garas, S. Silva, C. Stamatoglou, P. Chatrath and K. Patel. An evidene-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *J R Soc Med Sh Rep*, vol. 4:10, pp. 1-9, 2013.
- [44] D. Simpsions, A. Blitzer, A. Brashear, C. Comella, R. Dubinsky, M. Hallett, J. Jankovic, B. Karp, C. Ludlow, J. Myasaki, M. Naumann and Y. So. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, vol. 70, pp. 1699-06, May 2008.

- [45] M. Hallet, A. Albanese, D. Dressler, K. Segal, D. Simpson, D. Truong and J. Jankovic. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*, vol. 67, pp. 94-114, 2013.
- [46] S. Fahn, C. Moslowitz, M. Brin, R. B. S Bressman and A. Scott. Double blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm. *Neurology*, vol. 35 (Suppl), pp. 271-2, 1985.
- [47] B. Frueh, C. Nelson, J. Kapustiak and D. Musch. The effect of omitting botulinum toxin from the lower eyelid in blepharospasm treatment. *Am J Ophthalmol*, vol. 106, pp. 45-7, 1988.
- [48] J. Jankovic. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol*, vol. 50, pp. 583-91, 1988.
- [49] J. Costa, C. Espirito-Santo, A. Borges, J. Ferreira, M. Coelho, P. Moore and C. Sampaio, "Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1:CD004900, Jan 2005.
- [50] D. Yoshimura, M. Aminoff, T. Tami and A. Scott. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve*, vol. 15, pp. 1045-9, 1992.
- [51] J. Costa, C. Espirito-Santo, A. Borges, J. Ferreira, M. Coelho, P. Moore and C. Sampaio. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 25 (1): CD004899, Jan-Feb 2005.
- [52] N. Pongyarin, A. Viriyavejakul and C. komoltri. Placebo-controlled double-blind cross over study of botulinum A toxin in hemifacial spasm. *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 1(2), pp. 85-88, 1995.
- [53] S.A. Novis, J.P. De Mattos, A.L. De Rosso. Botulinum Toxin in Blepharospasm, in Hemifacial Spasm, and in Cervical Dystonia: Results In 33 Patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995 SEP; 53(3-A):403-10.
- [54] E. Barbosa, L. Takada, L. Gonçalves, R. Mary, P. Costa, L. Silveira-Moriyama and H. Fen. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience. *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 68(4), pp. 502-5, 2010.
- [55] C. R. Rieder, P. Schestatsky, M. P. Socal, T. L. Monte, D. Fricke, J. Costa e P. D. Picon. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacology*, vol. 30 (1), pp. 39-42, Jan-feb 2007.
- [56] E. M. Quagliato, E. F. Carelli e M. A. Viana. Prospective, randomized, double-blind study, comparing botulinum toxins type a botox and prosigne for blepharospasm and hemifacial spasm treatment. *Clin Neuropharmacol*, vol. 33(1), pp. 27-31, Jan-Feb 2010.

- [57] G. Borodic, R. Ferrante, L. Pearce and K. Smith. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after botulinum A toxin injections. *Mov Disord*, vol. 9, pp. 31-39, 1994.
- [58] M. Brodsky, D. Swope and D. Grimes. Diffusion of botulinum toxins. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, vol. 2, pp. 1-7, 2012.
- [59] J. Ramirez-Castaneda, J. Jankovic, C. Comella and K. Dashtipour. Diffusion, spread and migration of botulinum toxin. *Mov Disord*, vol. 28(13), pp. 1775-83, 2013.
- [60] R. Eleopra, V. Tugnoli, L. Caniatti and D. d. Grandis. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. *Neurology*, vol. 46, pp. 1158-60, 1996.
- [61] C. Lorenzano, S. Bagnato, F. Gilio, G. Fabbrini e A. Berardelli. No Clinical or neurophysiological evidence of botulinum toxin diffusion to non-injected muscles in patients with hemifacial spasm. *Neurotoxicity Research*, Vols. %1 de %29(2,3), pp. 141-44, 2006.
- [62] R. Çakmur, V. Ozurk, F. Uzunel, B. Donnez and F. Idiman. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*, vol. 249, pp. 64-68, 2002.
- [63] A. Albanese, A. Bentivoglio, C. Colosimo, G. Galardi, L. Maderna and P. Tonali. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 60, pp. 693-694, 1996.
- [64] M. Aramideh, B. O. d. Visser, J. Brans, J. Koelman and J. Speelman. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 59, pp. 309-31, 1995.
- [65] J. Price, S. Farish, H. Taylor and J. O'Day. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology*, vol. 104, pp. 865-868, 1997.
- [66] Y. Sung, S. Nam and H. Lew. Clinical outcomes of individualized botulinum neurotoxin type A injections techniques in patients with essential blepharospasm. *Korean J Ophthalmol*, vol. 29(2), pp. 115-20, 2015.
- [67] J. Jankovic, K. Schwartz and T. Donovan D. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 53, pp. 633-9, 1990.
- [68] P. Lolekha, A. Choolam and K. Kulkantrakorn. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurol Sci*, pp. 1-6, 2017.
- [69] M. Evatt, A. Freeman and S. Factor. Handbook of clinical neurology. 2011.

- [70] R. Lindeboom, R. D. Haan, A. Aramideh and J. Speelman. The blepharospasm disability scale: an instrument for the assessment of functional health in blepharospasm. *Mov Disord*, vol. 10(4), pp. 444-9, 1995.
- [71] T. Munsat. The quantification of neurologic deficit. Boston: Butterworths, 1989, pp. 242-5.
- [72] G. Defazio, M. Hallett, H. A. Jinnah and G. T. Stebbins. Development and Validation of a Clinical Scale for Rating the Severity. *Mov Disord*, vol. 30(4), pp. 525-30, 2015.
- [73] J. Lee, K. Jo, D. Kong and K. Park. Using the clinical grading scale for quantification of the severity of the hemifacial spasm: correlations with a quality of life scale. *Stereotact Funct Neurosurg*, vol. 90(1), pp. 16-9, 2012.
- [74] B. Ross, G. Fradet and J. Nedzelski. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Eur Arch Otolaryngol*, vol. S, pp. 180-1, 1994.
- [75] B. Costin, T. Plesec, L. Kopplin, R. Chundury, J. McBride, M. Levine and J. Perry. Regional Variations in Orbicularis Oculi Histology. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, vol. 31(14), pp. 325-7, 2015.