ADELINA FATIMA DO NASCIMENTO REMIGIO

Comparação da eficácia entre a toxina onabotulínica A com a abobotulínica A, na equivalência de 1:3, para o tratamento da assimetria na paralisia facial de longa duração

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Castro Ferreira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Remigio, Adelina Fatima do Nascimento

Comparação da eficácia entre a toxina onabotulínica A com a abobotulínica A, na equivalência de 1:3, para o tratamento da assimetria na paralisia facial de longa duração / Adelina Fatima do Nascimento Remigio. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Marcus Castro Ferreira.

Descritores: 1.Toxinas botulínicas tipo A 2.Equivalência terapêutica
3.Toxina onabotulínica A 4.Paralisia facial 5.Assimetria facial 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-010/15

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais
voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein (1870 – 1975)

Dedicatória

Aos meus queridos pais Maria e Annibal
por ter plantado em meu coração a
possibilidade de crer e sonhar,

Ao meu esposo Aristeu por me
apoiar e estimular a ir em busca
dos meus sonhos,

Aos meus filhos Ariela e Alexandre por me
darem forças para conquistar o que sonhei.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr Marcus Castro Ferreira, Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por abrir os caminhos para a realização deste sonho acadêmico e a orientação pelo caminho.

À Dra Alessandra Grasisi Salles, responsável pelo ambulatório do grupo de Cosmiatria e Laser do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, amiga de muitas horas dedicadas sobre este projeto, pelo auxílio e brilhantismo científico.

Ao Dr Henri Friedhofer, Professor Livre Docente responsável pelo ambulatório de Órbito-palpebral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela inspiração, palavras de encorajamento e sua incansável dedicação ao ensino. E à sua assistente Aneta pela fidelidade, amizade e troca de experiências.

Ao Sr Quintino João de Souza Teixeira, bibliotecário, que com eficiência, paciência e dedicação muito colaborou no levantamento bibliográfico.

À Sra Olga Cafalcchio de Oliveira, pela revisão de ortografia e gramática.

Ao Sr Jimmy Adans Costa Palandi, pela análise estatística.

A fonoaudióloga Paula Nunes Toledo, pela realização e orientação das manobras miofuncionais nos pacientes.

As colegas atuais de ambulatório Luciana e Lygia, pela amizade, apoio e alegria no atendimento aos pacientes. As mais antigas, Valéria e Priscila, pelo incentivo e inspiração.

Aos residentes de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda nas avaliações dos pacientes, respeito e convívio harmonioso.

Aos residentes de Cirurgia Plástica do Hospital Santa Marcelina, pelo incentivo à pesquisa, conhecimento e ensino.

À Eliane Gazetto da pós-graduação da Clínica Cirúrgica, pela ajuda e orientação com os formulários e papéis necessários da pós-graduação.

Aos pacientes deste estudo, que colaboraram livremente no intuito de aliviar o sofrimento com a paralisia facial.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1 Introdução	1
2 Métodos	8
2.1 Dose e efeitos adversos	12
2.2 Avaliação Clínica	15
2.3 Índice de Incapacidade Facial (IIF)	16
2.4 Avaliação Subjetiva	17
2.5 Análise estatística	17
2.6 Documentação fotográfica	18
3 Resultados	22
3.1 Dose e efeitos adversos	25
3.2 Avaliação Clínica	25
3.3 Índice de Incapacidade Facial (IIF)	32
3.4 Avaliação Subjetiva	33
4 Discussão	36
5 Conclusões	44
6 Anexos	46
7 Referências	59

Listas

Abreviaturas, símbolos e siglas

Abo	toxina abobotulínica A
Ac	anticorpo
Ag	antígeno
AG	amostra geral
ANOVA	“Analysis Of Variance”
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As.	assimetria
AVC	Acidente Vascular Cerebral
B	difficuldade para beber
C	difficuldade para comer
Ca	cantopexia
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Cap.	capítulo
CFO	cirurgias funcionais para os olhos somente
Cir.	cirurgia
D	direito
DL ₅₀	dose letal para 50% da população testada
DP	duração da paralisia
Dr.	Doutor
DTTB	dose total de toxina botulínica
E	esquerdo
EA(s)	efeito(s) adverso(s)
Ed.	edição
ENST	enxerto nervo sural trasfacial
et al	e outros
EUA	Estados Unidos da América
F	difficuldades para falar
f	feminino
FDA	“Food and Drug Administration”
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g(s)	grama(s)
G	grácil
GD	grande dorsal
grácil	músculo grácil
grande dorsal	músculo grande dorsal

Grupo I	Grupo em uso da toxina onabotulínica A (Botox®)
Grupo II	Grupo em uso da toxina abobotulínica A(Dysport®)
h(s)	hora(s)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HF	anastomose hipoglosso-facial
IBES	Índice de Bem-Estar Social
IFF	Índice de Função Física
IIF	Índice de Incapacidade Facial
IM	intramuscular
Inc.	“Incorporation”
Inf.	inferior
JNM	junção neuromuscular
KDa	kilodalton(s), 1000 daltons
Da	dalton
DN	descompressão do nervo
EM	enxerto de nervo
LP	lado paralisado
LNP	lado não paralisado
LNP-LP	gradiente ou diferença entre o lado não paralisado e o lado paralisado
Ltd	“Limited”
Mi	Miéctomia
M	mês(es)
m	masculino
mcg	micrograma
mg	miligrama
ml(s)	mililitro(s)
músc.	músculo
n	número total
n.	nervo
ng(s)	nanograma(s)
Nº	número
Ona	toxina onabotulínica A
p	valor estatístico
p	valor estatístico significativo
p.	página(s)
PF	paralisia facial
pH	potencial de hidrogênio iônico
pré	pré-tratamento
PO	peso de ouro
R	ritidoplastia

SF	solução salina de cloreto de sódio à 0,9%
SN	sutura de nervo
SNARE	“Soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor Attachment protein Receptor”
SNG	sulco nasogeniano
sup.	superior
supl.	suplemento
TMM	transplante muscular microcirúrgico
TMT	transferência do músculo temporal
TBA	Toxina Botulinica do tipo A
U	Unidade(s)
UOna	unidade de volume de toxina onabotulínica do tipo A
UAbo	unidade de volume de toxina abobotulínica do tipo A
UK	Reino Unido
Uv	Unidade de volume
vol.	volume
vs	versus
x	incógnita x
y	incógnita y
I x II	comparação entre o Grupo I e o Grupo II
1 mês	um mês após a aplicação de toxina
6 meses	seis meses após a aplicação de toxina
®	marca registrada
°C	graus centígrados
=	igual
≠	diferente
±	mais ou menos
<	menor

Tabelas

Tabela 1 -	CrITÉrios de inclusão e exclusão	9
Tabela 2 -	Relação de conversão de dose 1:3, com a diluição de cada frasco utilizado	13
Tabela 3 -	Número de pacientes tratados e doses mínima, máxima e mdia utilizadas por grupo muscular da face no Grupo I	13
Tabela 4 -	Número de pacientes tratados e doses mínima, máxima e mdia utilizadas por grupo muscular da face no Grupo II	14
Tabela 5 -	Comparação entre os grupos I e II	23
Tabela 6 -	Comparação do procedimento cirúrgico prévio entre os dois grupos	24
Tabela 7 -	Procedimentos cirúrgicos realizados nos grupos I e II	24
Tabela 8 -	Resumo das comparações entre os grupos	29
Tabela 9 -	P-valores gerais e comparações entre os momentos para a Avaliação Clínica e ndice de Incapacidade Facial em cada grupo	30
Tabela 10 -	Comparação entre as notas dos grupos I e II nos lados paralisado e não paralisado e diferença entre os lados (assimetria), ao longo do tempo	31
Tabela 11 -	Avaliação subjetiva com os p-valores da comparação entre cada mês e o pré-tratamento nos grupos I e II e o p geral dos grupos	34

Figuras

- Figura 1 - Pontos de aplicação da toxina botulínica no lado não paralisado em relação aos músculos da mímica facial 15
- Figura 2 - Grupo I: Uma paciente de 27 anos com PF esquerda há 26 anos, após ressecção de um tumor da orelha. Cirurgias anteriores: enxerto transfacial de nervo, retalho microcirúrgico do músculo grácil, suspensão estática, miectomia dos músculos zigomáticos à direita, implantação de peso de ouro, e cantoplastia. Pré e um mês de tratamento com 43Uv..... 18
- Figura 3 - Grupo II: Paciente de 23 anos de idade, com PF esquerda, há 3 anos, após ressecção de schwannoma de acústico. À esquerda o pré-tratamento e à direita um mês de pós-tratamento com 43 Uv (ou 129 U de toxina abobotulínica A). Cirurgias anteriores: retalho microcirúrgico do músculo grácil e implante de peso de ouro. 20

Gráficos

Gráfico 1 -	Distribuição conforme o sexo (gênero) nos grupos I e II.....	11
Gráfico 2 -	Comparação dos grupos I e II com relação à etiologia	12
Gráfico 3 -	Comparação dos grupos I e II com relação aos efeitos adversos em porcentagem	25
Gráfico 4 -	Avaliação Clínica do LP e LNP no Grupo I ao longo do tempo.....	26
Gráfico 5 -	Avaliação Clínica do LP e LNP no Grupo II ao longo do tempo.....	26
Gráfico 6 -	Avaliação Clínica do LP e LNP na AG ao longo do tempo	27
Gráfico 7 -	Comparação da média das notas da Avaliação Clínica.....	28
Gráfico 8 -	Comparação da média da nota da Avaliação Clínica do lado paralisado entre os grupos I e II antes do tratamento e 1 e 6 meses após o tratamento	28
Gráfico 9 -	Comparação entre os grupos I e II quanto à diferença da média entre os lados (assimetria).....	31
Gráfico 10 -	Médias do Índice de Função Física dos grupos I e II ao longo do tratamento	32
Gráfico 11 -	Média do Índice de Bem-estar Social dos grupos I e II ao longo do tratamento	33
Gráfico 12 -	Média da pontuação da avaliação subjetiva para a simetria facial, conforme determinado pelos avaliadores médicos.....	34
Gráfico 13 -	Média da avaliação subjetiva da simetria para os avaliadores na AG ao longo do tratamento, todo mês, durante 6 meses	35

Resumo

Remigio AFN. *Comparação da eficácia entre a toxina onabotulínica A com a abobotulínica A, na equivalência de 1:3, para o tratamento da assimetria na paralisia facial de longa duração* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A aplicação de toxina botulínica A no lado não paralisado (LNP) é feita para tratar a assimetria resultante da paralisia facial (PF). As unidades de toxina onabotulínica A (Ona) e toxina abobotulínica A (Abo) não são equivalentes. Comparou-se a taxa de conversão de 1:3 em pacientes com PF. Cinquenta e cinco pacientes (idade entre 16 e 67 anos, 43 mulheres), com PF de longa duração foram tratados de forma aleatória com a aplicação de Ona (n = 25) ou Abo (n = 30) no LNP. Efeitos adversos, simetria facial, satisfação subjetiva e Índice de Incapacidade Facial (IIF) foram avaliados após 1 e 6 meses. Os resultados mostraram que a incidência de efeitos adversos foi maior com Abo (93,3% vs. 64,0%, $p = 0,007$). Avaliação Clínica do LNP diminuiu após 1 mês e aumentou novamente aos 6 meses, sem diferenças entre os grupos. A nota do lado paralisado (LP) foi menor no grupo Ona antes do tratamento, mas semelhante em ambos os grupos depois do tratamento. A nota do LP aumentou depois de 1 mês, e aos 6 meses foi ainda maior que a nota de pré-tratamento em ambos os grupos. A avaliação subjetiva melhorou em todos os momentos em comparação com a nota do pré-tratamento e diferiu entre os dois grupos apenas em 1 mês, quando o grupo Abo ficou um pouco mais paralisado. Índice de Função Física (IFF) e Índice de Bem-Estar Social (IBES), subescalas do Índice de Incapacidade Facial (IFF), entre os dois grupos não foram diferentes. Concluímos que ambas as toxinas reduziram a assimetria de forma eficiente em pacientes com FP. Os efeitos adversos foram maiores com Abo na equivalência de 1:3.

Descritores: Toxina botulínica A; Fatores de conversão; Equivalência; Taxa de conversão; Botox®; Dysport®; Toxina onabotulínica A; Toxina abobotulínica A; Paralisia facial; Assimetria; Qualidade de vida.

Summary

Remigio AFN. *Comparison of the efficacy of the 1:3 onabotulinumtoxinA:abobotulinumtoxinA ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Botulinum toxin A injection into the nonparalyzed side (NPS) is used to treat asymmetry resulting from facial palsy (FP). OnabotulinumtoxinA (ONA) and abobotulinumtoxinA (ABO) units are not equivalent. We compared the conversion ratio of 1:3 in patients with FP. Fifty-five patients (aged 16–67 years, 43 women) with long-standing FP were randomly treated with either ONA (n = 25) or ABO (n = 30) injections into the NPS. Adverse effects, facial symmetry, subjective satisfaction, and Facial Disability Index (FDI) were assessed after 1 and 6 months. The results showed that the incidence of adverse effects was higher with ABO (93.3% vs. 64.0%, $p = 0.007$). Clinical scores of the NPS decreased after 1 month and increased again at 6 months, with no between-group differences. Scores of the paralyzed side were lower in the ONA group before treatment, but similar in both groups thereafter. The paralyzed side scores increased after 1 month, and at 6 months were still higher than the pretreatment scores in both groups. Subjective assessment improved at all time points compared to pretreatment score and differed between the two groups only at 1 month, when the ABO group was a bit too paralyzed. The Physical Function and Social/Well-Being Function subscales of the FDI did not differ between the two groups. We conclude that both toxins efficiently reduced asymmetry in patients with FP. Adverse effects were higher with ABO at an equivalence ratio of 1:3.

Descriptors: Botulinum toxins, type A; Therapeutic equivalency; OnabotulinumtoxinA; Facial paralysis; Facial Asymmetry; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

1 Introdução

A lesão do nervo facial pode produzir deformidades estéticas e funcionais de graus variáveis, com repercussões físicas, psicológicas e até socioeconômicas importantes¹.

A condição, geralmente unilateral, causa assimetria da face com diversos graus de severidade. Eis o desafio do cirurgião plástico: restaurar a normalidade da face deformada².

Em 1987, Clark usou pela primeira vez a aplicação de toxina botulínica tipo A (TBA) no músculo contralateral da face para corrigir assimetria secundária a lesão traumática do ramo frontal do nervo facial durante uma ritidoplastia^{3,4}. Um ano depois, constatando que a deformidade era permanente, o citado autor realizou a ressecção cirúrgica do ramo contralateral para manter a simetria⁴.

A aplicação de TBA no lado não paralisado (LNP) é uma nova opção para o tratamento da assimetria em pacientes com paralisia facial (PF)^{5,6}. A toxina botulínica causa paralisia química temporária e pode ser usada como teste terapêutico para ajudar o paciente com sequela de paralisia facial a se decidir pela miectomia⁵.

De início, os pacientes com PF manifestaram receio em relação à fraqueza muscular bilateral excessiva, mas após uma boa orientação e ao constatar a melhora, principalmente do sorriso, aderiram ao tratamento⁷. A TBA passou a ser uma aliada nas cirurgias de reanimação após PF, levando a maior equilíbrio entre as hemifaces assimétricas⁸⁻¹⁴.

Esse tratamento adjuvante tem sido utilizado desde 2003 na Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Um estudo piloto em que 25 pacientes foram tratados com toxina onabotulínica A (Ona) (Botox®, Allergan Inc., Irvine, Califórnia EUA) mostrou que a aplicação no LNP reduziu significativamente a assimetria facial após um mês (48,4%). Esse efeito se deveu tanto à inibição de movimentos exagerados sobre o LNP como à melhora das taxas de movimento no lado paralisado (LP). Após seis meses, cessado o efeito paralisante da toxina, as taxas basais de movimento no LNP voltaram ao normal, mas uma redução definitiva de 16,8% na assimetria se

manteve, devido à melhora funcional do LP. Os resultados clínicos e achados de eletromiografia de superfície sugerem que algum grau de reabilitação foi facilitado pelo uso da toxina^{6,8}. Posteriormente, outros autores observaram esse efeito depois de tratar pacientes com paralisia facial aguda⁹. Além disso, a qualidade de vida dos pacientes melhorou^{6,10}.

Recentemente, pequenas doses do medicamento são aplicadas no LP para melhorar sincinesias¹¹⁻¹⁴. Sincinesias são contrações musculares involuntárias que ocorrem com o movimento voluntário de um grupo muscular diferente. São movimentos aberrantes e descoordenados, que pioram muito a aparência já assimétrica do paciente com paralisia^{13,15}.

Estudos experimentais em ratos forneceram evidências de que a paralisia muscular contralateral transitória após a aplicação de toxina facilita a regeneração morfológica e funcional após o reparo do nervo facial. Após anastomose vestibulo-bucal e aplicação de TBA no lado contralateral à anastomose, ocorreu regeneração morfológica, o grau de reinervação correta aumentou significativamente em 61% comparado aos 27% da anastomose nervosa sozinha. Levantou-se a hipótese de que a inativação temporária da área de representação do córtex motor contralateral, junto com a aplicação da toxina, provoca aumento da ativação do hemisfério ipsilateral à aplicação, que conduz a melhores resultados funcionais¹⁶.

Diferentes cepas de bactérias anaeróbias de *Clostridium botulinum* são responsáveis pela produção de sete sorotipos de neurotoxina conhecidos, denominados A, B, C, D, E, F e G, mas só os sorotipos A, B e F são usados clinicamente, sendo o tipo A o mais potente¹⁷⁻¹⁹. As duas marcas mais conhecidas do sorotipo A são a toxina onabotulínica A (Ona) e a toxina abobotulínica A (Abo) (Dysport®, Ipsen Biopharm Ltd, Slough, Reino Unido).

Ao inibir a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, a TBA causa paralisia muscular, impedindo a transmissão do impulso nervoso ao músculo na junção neuromuscular (JNM). Ela é composta por um complexo de proteínas tóxicas e não tóxicas de tamanho aproximado de 900 KDa. A Ona é composta por uma mistura predominantemente do tamanho de 900 KDa, enquanto a Abo é mais heterogênea, com tamanho entre 500 e 900 KDa, o que poderia ser um fator que facilitaria a suposta maior difusão da Abo²⁰⁻²⁴. Alguns autores atribuem a menor taxa de migração e difusão ao maior peso molecular

da Ona, com repercussões clínicas em termos de eficácia (ficaria mais produto no local para atuar), e na segurança (diminuindo o risco de efeitos adversos sistêmicos). O peso poderia explicar algumas diferenças entre as marcas observadas por esses autores, quanto ao tempo de atuação (maior para a Ona) e maior incidência de efeitos adversos para a Abo²³.

O início dos sinais clínicos ocorre cerca de 24 a 72 horas após a aplicação, e atinge o pico de ação após duas semanas²⁵. O restabelecimento da liberação de acetilcolina pela terminação nervosa original ocorre em 91 dias²². Após cinco meses, já não há alteração expressiva em relação ao estado pré-aplicação^{6,7,21}, apesar de que alterações tardias podem ser detectadas até três anos após a aplicação²⁶⁻²⁸.

As contraindicações são as mesmas para as duas marcas: gravidez, fase de amamentação, indivíduos com doença neuromuscular pré-existente (*miastenia gravis*, esclerose lateral amiotrófica e Síndrome de Lambert-Eaton), infecção local, interação medicamentosa (aminoglicosídeos, penicilina, quinina e bloqueador dos canais de cálcio), uso de anticoagulantes, história de alergia a albumina do ovo, ou história de alergia prévia à toxina botulínica²⁸⁻³⁸.

Os efeitos adversos (EA) variam de acordo com a patologia a ser tratada, os músculos envolvidos, a dose e volume da droga injetada, a técnica correta, a habilidade e experiência do profissional e o conhecimento anatômico da região. A penetração da agulha pode causar dor local, formação de hematoma, edema, eritema, equimose e hiperestesia de curta duração. Os EA decorrentes da presença da droga no local podem ser: prurido, alergia, fraqueza muscular excessiva e subcorreção. Toxina botulínica na área dos olhos pode causar blefaroptose, diplopia, ectrópio, lagofalmo e diminuição do lacrimejamento. Na área perioral, o excesso de dose pode causar alteração da fala, dificuldade para comer, perda de saliva e líquidos por incompetência oral, deformidade no sorriso e até assimetria facial. Toxina aplicada na região cervical pode causar disfagia, alteração da voz, boca e/ou garganta seca, dor de garganta e fraqueza dos músculos flexores cervicais. Outros EA incomuns são: náuseas, fadiga, cefaleia, sintomas de resfriado e erupções cutâneas. Os efeitos adversos são raros, autolimitados, reversíveis, de intensidade leve, e de possível ocorrência em todas as marcas comerciais^{6,27,29,35,36,38-41}.

A dose terapêutica necessária apresenta relação com a massa muscular que receberá a aplicação¹⁷. Assim, grande dose de TBA em pequena massa muscular causa maior incidência de efeitos adversos⁴². Estudos recentes mostram que o peso molecular, a presença de complexos de proteínas e o volume da droga não parecem afetar a difusão, mas a dose de toxina desempenha papel definitivo na difusão e no efeito final da toxina⁴¹.

Postula-se que EAs observados à distância do local de aplicação, tais como a cefaleia, devam-se à difusão axonal retrógrada, difusão pela circulação sistêmica ou hipersensibilidade individual⁴³. Orientações para o paciente, como evitar se deitar, não fazer exercícios físicos e não massagear a área tratada após algumas horas da aplicação (em geral, quatro horas) ajudariam a evitar a difusão^{29,41}.

Casos que evoluem com ptose palpebral podem ser tratados com colírio agonista alfadrenérgico (apraclonidina ou fenilefrina)⁴⁰. Em casos extremos, em que não se possa aguardar que o tempo de ação da toxina passe, pode-se fazer uso de medicação oral anticolinesterase (piridostigmine), 60 mg ao dia, para controlar os efeitos adversos³⁶.

Na literatura há crescente preocupação com a segurança quanto ao uso prolongado da toxina botulínica, principalmente relacionada aos aspectos imunológicos^{18,19,22,24,30-32,44-49,51}. Os diferentes sorotipos das toxinas botulínicas são formados por proteínas com potencial antigênico. Estudos clínicos indicam que propriedades biológicas distintas e diferenças entre os sorotipos são importantes na prática médica. A neurotoxina do tipo F, por exemplo, tem demonstrado certa eficácia no tratamento de pacientes com resistência à neurotoxina do tipo A, mas com curto tempo de ação (três semanas)¹⁹.

Sugeriu-se que a imunogenicidade da toxina botulínica está relacionada à quantidade de proteínas em nanograma (ng) por aplicação¹⁹. Após 1997, houve diminuição na carga proteica da toxina Botox® de 25ng para 5ng de proteína por frasco de 100 unidades. A queda em 80% de proteína na fórmula da toxina reforçaria a relação com a diminuição na incidência de anticorpos^{22,24,45,49,52}. Apesar de alguns autores²² acreditarem que a carga proteica é tão pequena que seria raro o risco de formação de anticorpos. Jankovic et al⁴⁵ compararam as duas formulações de Botox® em 130 pacientes com distonia cervical e encontraram 9,5% de anticorpos na formulação antiga e

nenhum na nova. Foram encontradas evidências de que a predisposição genética, frequência das aplicações e história prévia de resistência à toxina botulínica são importantes fatores para aumento do desenvolvimento de imunorresistência. Outros estudos sugerem que os anticorpos (Ac) são formados pela presença de componente proteico não humano (antígeno, Ag). Mais recentemente, tem-se discutido que, quando os Ac são direcionados à porção não tóxica da molécula de toxina eles não são neutralizantes, enquanto aqueles induzidos pela porção tóxica da molécula seriam capazes de neutralizar a toxina, impedindo o estabelecimento de efeito clínico^{47,53}.

Pacientes com necessidade de maior quantidade de toxina, como os portadores de distonias cervicais e espasmos hemifaciais, apresentam maior incidência de formação de anticorpos que aqueles com necessidade de doses menores para a suavização de linhas glabellares³². Porém, houve relato de um caso comprovado de formação de anticorpos neutralizantes no uso de dose baixa (60 unidades) com finalidade estética⁵⁴. Medidas para evitar a formação de anticorpos devem ser seguidas, como usar a menor dose possível para atingir o efeito desejado, evitar retoques e manter intervalo de no mínimo três meses entre as aplicações^{19,39,42,49}.

Lew *et al*⁵¹ em estudo com 122 pacientes portadores de distonia cervical idiopática, entre os quais uma parte respondia e outra se mostrou resistente à TBA, aplicou toxina do tipo B em três dosagens diferentes. Os resultados foram melhores com as doses mais altas. A toxina do tipo B faz o bloqueio pré-sináptico por mecanismos distintos dos da TBA. Foi eficiente e bem tolerada, apesar de causar maior dor, pelo pH 5,6, mais ácido que o pH 7,0 do sorotipo A (Ona e Abo)^{32,52}. A toxina do tipo B pode ser uma opção terapêutica que, diferentemente da TBA, não precisa ser reconstituída, não apresenta reação cruzada com os anticorpos da toxina do tipo A, e não existe relato de formação de anticorpos contra a toxina do tipo B. Ela possui rápido início de ação, mas curta duração (três meses)^{39,52,55}.

A falta de resposta clínica não indica necessariamente a existência de anticorpo. Ela poderia se dever a outros fatores, como dose incorreta e dificuldade de localização do músculo alvo²².

Consiste em boa prática médica informar todo paciente que for fazer uso da toxina botulínica sobre as terapias alternativas, durabilidade limitada dos

benefícios, possibilidade de resposta pobre ou ausente, eventualidade de efeitos adversos, risco imunológico, relativa escassez de informações sobre os efeitos do tratamento por longo prazo com toxina botulínica, além do custo¹⁷.

A dose equivalente ideal entre as duas principais marcas de TBA, Ona e Abo é uma questão controversa. Diferentes métodos de produção e testes são usados nos EUA e Europa^{17,24,50,56}, e cada toxina apresenta sua própria bioquímica e difusão características^{22,23,35,38,52,57-59}. A maioria dos autores tem afirmado que as equivalências podem ser obtidas nas proporções de conversão de doses de 1:2 a 1:6, que são seguras e eficientes^{23,32,37,38,41,43,52,57,60-64}. A proporção utilizada mais comum é a de 1:3^{28,38,43,50,59,65-67}.

O estímulo para a realização deste estudo se originou da observação da falta, na literatura, de artigos de boa qualidade metodológica, amostras muito pequenas e com dados relevantes não referidos, assim como poucos estudos padronizados de comparação das duas marcas de TBA em PF, associadas à necessidade de se chegar a uma equivalência ideal de maior eficácia e menor incidência de efeitos adversos.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia entre as marcas de toxina botulínica do tipo A, onabotulínica e abobotulínica, na equivalência de 1:3, aplicada no lado não paralisado de 55 pacientes com paralisia facial de longa duração, para melhora da assimetria facial. Foram comparados: avaliação clínica da simetria facial, incidência de efeitos adversos, satisfação subjetiva e índices de função física e bem-estar social.

2 MÉTODOS

2 Métodos

Foram selecionados 55 pacientes com idade acima de 16 anos, PF unilateral e mais de dois anos desde o início dos sintomas, acompanhados no ambulatório de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 2003 a 2010, grupo de Cosmiatria e Laser.

Os pacientes já haviam sido submetidos a cirurgia de reanimação adequada quando necessário, mais de 2 anos antes do presente estudo. Os critérios de inclusão e exclusão são mostrados na **Tabela 1**. Todos os pacientes tinham assimetria facial estática e/ou dinâmica e se apresentaram para o primeiro tratamento com TBA.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
paralisia facial unilateral há mais de 2 anos desde início dos sintomas	gravidez ou em fase de amamentação
idade acima de 16 anos	doenças neuromusculares
submetidos a cirurgia de reanimação há mais de 2 anos, quando necessário	infecção local
assimetria facial dinâmica nos terços médio e inferior da face	doenças sistêmicas graves
nunca tratado com toxina botulínica antes	déficit cognitivo
realizada antes reabilitação miofuncional	em uso de anticoagulantes, aminoglicosídeos e bloqueadores dos canais de cálcio

Os pacientes e os responsáveis pelos menores de 18 anos foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e malefícios e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico, previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp) da Diretoria Clínica do HCFMUSP, sob o número 0393/09 (**Anexo A**).

Dados de identificação, idade, sexo, tempo de paralisia até o tratamento atual, lado acometido, etiologia e tratamentos prévios realizados, foram colhidos em protocolos individuais (**Anexo B e C**).

Os pacientes foram tratados aleatoriamente com Ona (Grupo I, 25 pacientes, Botox®) ou Abo (Grupo II, 30 pacientes, Dysport®), de acordo com o tipo de droga disponível no dia do procedimento na instituição. A médica responsável pelo ambulatório (Dra. Alessandra Grassi Salles), com conhecimento técnico e experiência em tratamento com TBA, foi a única a saber a marca da droga utilizada por cada paciente, determinar a dose e técnica de aplicação, enquanto outros dois médicos realizavam cegamente as aplicações e avaliações dos pacientes. Chamamos de Amostra Geral (AG, 55 pacientes) o grupo como um todo, dado pela soma dos pacientes do Grupo I (25) com os do Grupo II (30).

A faixa etária do Grupo I variou de 16 a 62 anos (média $33,6 \pm 5,1$ anos) e do Grupo II, de 16 a 67 anos (média $39,4 \pm 6,1$ anos). Na AG, a idade variou de 16 a 67 anos (média $36,8 \pm 4,1$ anos).

O intervalo de tempo decorrido desde o aparecimento dos sintomas da PF e o início do estudo variou de 2 a 38 anos para o Grupo I (média $14,8 \pm 4,9$ anos) e para o Grupo II, de 2 a 32 anos (média $8,0 \pm 2,8$ anos). Na AG variou de 2 a 38 anos (média $11,14 \pm 2,8$ anos).

Em relação ao sexo, dos 25 pacientes do Grupo I, 20 eram do sexo feminino (80%) e cinco do masculino (20%). Entre os 30 do Grupo II, 23 eram do sexo feminino (76,7%) e sete, masculino (23,3%) (**Gráfico 1**). Na AG, 43 (78,2%) pacientes eram do sexo feminino e 12 (21,8%), do masculino.

Gráfico 1 – Distribuição conforme o sexo (gênero) nos grupos I e II

Grupo I = grupo Botox® e Grupo II = grupo Dysport®

No Grupo I, o lado paralisado era o direito em 12 pacientes (48%) e o esquerdo em 13 (52%). No Grupo II, o lado paralisado era o direito em 17 casos (56,7%) e o esquerdo em 13 (43,3%). Na AG era o direito em 29 pacientes (52,7%) e o esquerdo em 26 (47,3%).

A etiologia dos casos do Grupo I foi tumoral em 13 (52%), em seis pacientes (24%) a paralisia era idiopática, sendo dois de início até 2 anos de idade e quatro em idade adulta. Três pacientes (12%) apresentaram paralisia facial congênita, três casos (12%) pós-traumática, devendo-se um a ferimento por arma de fogo e dois a acidente automobilístico. (**Gráfico 2**).

A etiologia dos casos do Grupo II foi tumoral em 19 (63,33%). Em quatro (13,33%) pacientes a paralisia era idiopática, sendo um de início até 2 anos de idade, um até 2,5 anos, um até 4 anos e um até 12 anos de idade. Três (10%) pacientes apresentaram paralisia facial pós-trauma, um deles devido a ferimento por arma de fogo e dois por acidente automobilístico. Em dois casos (6,66%) a etiologia era pós-infecciosa, em um paciente (3,33%) congênita e um (3,33%) AVC. (**Gráfico 2**)

Gráfico 2 – Comparação dos grupos I e II com relação à etiologia

Grupo I = grupo Botox®, Grupo II = grupo Dysport®.

Os pacientes, previamente ao tratamento com TBA, foram submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos, classificados em cirurgias de reanimação, simetrização, funcionais para os olhos e no caso de alguns pacientes não houve necessidade de cirurgia.

2.1 Dose e efeitos adversos

Um mês antes do início do presente protocolo, foram desenvolvidas as manobras miofuncionais por uma mesma fonoaudióloga especializada em motricidade oral. Semanalmente foram realizadas quatro sessões de 20 minutos, com manobras intra e extra-orais para tonificação muscular do LP, e manobras de alongamento muscular no LNP, assim como orientação aos pacientes para realização de manobras diárias em domicílio.

O frasco de 100U de Ona foi diluído em 2 ml de 0,9 % de solução salina. O frasco de 500U de Abo foi diluído em 3,3 ml de soro fisiológico 0,9%, obtendo-se assim a relação de equivalência 1:3 unidades quando volumes semelhantes (“Uv” = volume de 0,02 ml, sendo Uv = Unidade de volume) foram aplicados (**Tabela 2**). “1Uv” ou 0,02 ml indica 1U de Ona no Grupo I ou 3U de Abo no Grupo II.

Tabela 2 – Relação de conversão de dose 1:3, com a diluição de cada frasco utilizado

	Botox®	Dysport®	Neste estudo
diluição do frasco	2 ml	3.3 ml	-
1 frasco	100 Uona / 100 Uv	500 Uabo / 165 Uv	-
0.02ml	1 UOna	3 UAbo	1 Uv
1 ml	50 UOna	150 UAbo	50 Uv

ml = mililitro, Uv = 0.02ml unidade de volume, UOna = unidade de toxina onabotulinica do tipo A (Botox®), UAbo = unidade de toxina abobotulinica do tipo A (Dysport®).

A dose aplicada de cada grupo muscular no LNP variou de acordo com as necessidades específicas de cada paciente e baseou-se no protocolo HCFMUSP previamente estabelecido para a obtenção de simetria⁶ (**Anexo D**).

A dose total aplicada por paciente variou no Grupo I de 15 a 70 Uv (média de $38,2 \pm 5,2$ Uv) e no Grupo II de 16-64 Uv (média de $35,5 \pm 3,8$ Uv) Na AG variou de 15 a 70 Uv (média $37 \pm 3,16$ Uv), (**Tabelas 3 e 4**).

Tabela 3 – Número de pacientes tratados e doses mínima, máxima e média utilizadas por grupo muscular da face no Grupo I

Grupo muscular	Nº de pacientes	Dose mínima	Dose máxima	Dose média
Frontal	16	6	18	$10,9 \pm 1,30$
Glabelar	5	2	10	$4,9 \pm 3,20$
Nasal	7	2	2	2,0
Orbicular dos olhos	6	2	6	$4,0 \pm 1,01$
Elevador do lábio superior	25	2,5	6	$4,34 \pm 0,41$
Elevador do ângulo da boca	24	5	15	$11,1 \pm 1,26$
Tração lateral do ângulo da boca	22	4	10	$6,0 \pm 0,81$
Depressor do lábio inferior	24	2	11	$6,87 \pm 0,94$
Orbicular da boca	19	1	2	$1,31 \pm 0,21$
Platisma	1	10	10	10,0
Total	25	15	70	$38,2 \pm 5,20$

Nº = número, $\pm$ = mais ou menos.

Tabela 4 – Número de pacientes tratados e doses mínima, máxima e média utilizadas por grupo muscular da face no Grupo II

Grupo muscular	Nº de pacientes	Dose mínima	Dose máxima	Dose média
Frontal	25	5	14	9,04 ± 1,56
Glabelar	25	2	7	3,44 ± 0,81
Nasal	18	2	2	2,0
Orbicular dos olhos	9	2	6	3,78 ± 1,22
Elevador do lábio superior	28	1	5	3,28 ± 0,94
Elevador do ângulo da boca	29	2	12	7,45 ± 1,08
Tração lateral do ângulo da boca	27	4	9	5,41 ± 1,25
Depressor do lábio inferior	29	2	10	6,34 ± 1,70
Orbicular da boca	19	1	1	1
Platisma	0	0	0	0,0
Total	30	16	64	35,5 ± 3,8

Nº = número, ± = mais ou menos.

Quando a avaliação clínica constatava força muscular acentuada, utilizava-se dose mais elevada. A dose por ponto de aplicação variou de 1 a 5Uv. Os pontos de aplicação podem ser visualizados na **Figura 1**.

Cada paciente foi orientado a, durante as quatro horas seguintes à aplicação, não se deitar, não massagear a face e não fazer exercícios físicos por 24 horas. E foi de novo alertado sobre a evolução da paresia provocada pela aplicação da TBA e de eventuais sintomas adversos.

Os efeitos adversos foram avaliados um mês após a aplicação. Efeito adverso no presente estudo se refere a um efeito colateral indesejado, distinto do efeito colateral que é todo efeito distinto do considerado principal por um fármaco.

Figura 1 – Pontos de aplicação da toxina botulínica no lado não paralisado em relação aos músculos da mímica facial

NOTA: Os pontos foram demarcados sobre imagem cedida por J. Falcetti Arte e Comunicação Médica Ltda. Figura reproduzida com autorização do autor Salles AG.

2.2 Avaliação Clínica

A Avaliação Clínica foi determinada a partir de uma escala regional para a avaliação da simetria em pacientes com PF (**Anexo E**)⁶; ela foi realizada antes do tratamento e 1 e 6 meses após a aplicação. A escala avalia cada lado separadamente com relação a sete movimentos faciais voluntários, deformidades em repouso, e movimentos involuntários, como piscar e sincinesias. A escala permite, assim, o cálculo do coeficiente de assimetria, que é tanto estético como funcional. A nota média de dois cirurgiões plásticos independentes foi utilizada para as comparações.

Inicialmente, os grupos musculares de cada hemiface são avaliados com base em diferentes expressões faciais voluntárias, recebendo pontuação zero

(0), caso a movimentação esteja ausente; um (1) para movimento parcial ou moderado, e dois (2), em caso de movimento completo ou acentuado. A região frontal é avaliada com o movimento de elevação dos supercílios, a movimentação das pálpebras, durante o fechamento dos olhos, a elevação do lábio superior, com o movimento de “rosnar” ou “franzir o nariz”, a tração oblíqua superior do ângulo da boca, com a solicitação do movimento de sorrir, a tração horizontal do ângulo da boca, pela expressão de cinismo, o fechamento dos lábios, pelo movimento de protrusão labial (“assobiar” ou “fazer bico”), e a depressão do lábio inferior mediante o movimento de mostrar os dentes inferiores.

Em seguida, a movimentação involuntária é avaliada em cada lado da face pela observação do reflexo de piscar, da fala e do sorriso espontâneo, seguindo o mesmo critério de pontuação anterior: zero quando ausente, um se diminuído e dois, normal.

Achados de deformidade em repouso das pálpebras e da boca, sincinesia ou hipertonia são também pontuados, porém, com valores negativos: (0) se inexistentes, (-1) se houver deformidade parcial ou leve e (-2) se for deformidade total ou grave.

Dessa forma, são avaliados dez critérios com nota positiva e três com nota negativa. Ao final, somam-se os valores parciais para a obtenção da nota final, que pode variar de -6 a 20 para cada lado^{6,34}.

Os dados colhidos foram analisados em cada lado (LP e LNP) separadamente, sendo realizada a comparação entre os momentos na amostra geral e nos grupos I e II, a comparação entre os grupos I e II, e a comparação do gradiente (assimetria) entre os lados para a amostra geral, cada grupo, e na comparação entre os grupos.

2.3 Índice de Incapacidade Facial (IIF)

O IIF foi avaliado antes do tratamento e 1 e 6 meses após a aplicação. É um instrumento de avaliação pessoal da deficiência em pacientes com distúrbios do nervo facial^{68,69}, previamente validado no Brasil^{5,6}. É composto por duas sub-escalas: Índice de Bem-Estar Social (IBES), que contém itens relacionados com o bem-estar emocional e a interação social, e o Índice de

Função Física (IFF), que contém itens que avaliam deficiências, como por exemplo dificuldades na escovação dos dentes, no comer ou beber (**Anexo F e G**).

2.4 Avaliação subjetiva

A avaliação subjetiva do grau de satisfação em relação à simetria foi realizada pela média dos dois cirurgiões plásticos independentes, utilizando uma escala de 4 pontos (1 - pobre, 2 - regular, 3 - bom, 4 - excelente) uma vez por mês durante 6 meses após o tratamento.

2.5 Análise estatística

Com base no teorema do limite central, o número de pacientes na amostra nos permitiu usar testes paramétricos para os dados quantitativos e contínuos. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov também confirmou que a distribuição de nossa população era normal, garantindo ainda mais o uso de testes paramétricos, como em outros estudos, mediante o uso do método de avaliação semelhante^{10,28,66,67,70}. Os testes paramétricos são mais sensíveis que os testes não paramétricos.

A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os grupos em relação à idade, duração da paralisia, dose, avaliação clínica, avaliação subjetiva e o IBES – IFF, enquanto a ANOVA de medidas repetidas, comparações múltiplas de Tukey e o teste t de Student pareado foram empregados para analisar diferenças ponto a ponto no tempo. O teste de igualdade de duas proporções foi usado para comparar variáveis qualitativas: efeitos adversos, sexo, lado paralisado, etiologia e cirurgias de reanimação.

O índice coeficiente de correlação intraclases foi usado para testar a confiabilidade entre os avaliadores. O nível de significância foi definido como 0,05 (5 %). Todos os intervalos de confiança utilizados neste estudo foram construídos com um nível de confiança estatística de 95 %.

2.6 Documentação fotográfica

Foram feitos registros fotográficos da face de todos os pacientes em repouso e nas expressões da mímica facial padronizadas, em posição frontal. O registro das imagens foi feito pela mesma profissional, com câmera fotográfica Sony DSC-S70 3,3 megapixels, na mesma sala de atendimento e em idênticas condições de iluminação, a um metro de distância do paciente.

A seguir são apresentadas as imagens fotográficas de duas pacientes em repouso e em alguns movimentos faciais no pré-tratamento, após um mês e após seis meses, uma do Grupo I e outra do Grupo II, com finalidade ilustrativa (**Figuras 2 e 3**).

Figura 2 – Grupo I: Uma paciente de 27 anos com PF esquerda há 26 anos, após ressecção de um tumor da orelha. Cirurgias anteriores: enxerto transfacial de nervo, retalho microcirúrgico do músculo grácil, suspensão estática, miectomia dos músculos zigomáticos à direita, implantação de peso de ouro, e cantoplastia. **A:** Em repouso, com os pontos da aplicação e doses marcadas na face (total de 43 Uv - toxina onabotulinica A). **B:** Sorriso (pré-tratamento e um mês de pós-tratamento). **C:** olhar severo (pré e um mês pós-tratamento).

A

B

C

Figura 3. Grupo II: Paciente de 23 anos de idade, com PF esquerda, há 3 anos, após ressecção de schwannoma de acústico. À esquerda o pré-tratamento e à direita um mês de pós-tratamento com 43 Uv (ou 129 U de toxina abobotulinica A). Cirurgias anteriores: retalho microcirúrgico do músculo grácil e implante de peso de ouro. **A:** Em repouso, mostrando os pontos de aplicação e doses. **B:** Sorriso. **C:** Olhar severo.

3 RESULTADOS

3 Resultados

Entre os grupos I e II houve semelhanças em termos de idade, sexo, lado paralisado e distribuição da etiologia, mas diferenças em termos de tempo decorrido desde o início dos sintomas da PF (duração da paralisia). Ver **Tabela 5**. Para obter informações detalhadas a respeito dos dados demográficos dos pacientes, tratamentos cirúrgicos e com TBA, ver **Anexo C**.

Abaixo (**Tabela 5**), são comparados os dados sobre a idade, sexo, lado paralisado, tempo decorrido desde o surgimento dos sintomas de paralisia facial e distribuição da etiologia entre os dois grupos. A idade e a duração da paralisia são apresentadas como média, mínimo e máximo de anos.

Tabela 5 – Comparação entre os grupos I e II

	Grupo I n=25	Grupo II n=30	I x II p
idade (anos)	33,6 ± 5,1 (16 - 62)	39,4 ± 6,1 (16 - 67)	0,175
sexo (feminino)	20 (80%)	23 (76.7%)	0,766
lado paralisado (direito)	12	17	0,357
duração da paralisia (anos)	14,8 ± 4,9 (2 - 38)	8,0 ± 2,8 (2 - 32)	0,018
etiologia			
tumor	13	19	0,396
idiopática	6	4	0,307
infecciosa	0	2	0,188
congenita	3	1	0,218
trauma	3	3	0,813
AVC	0	1	0,357

I x II = comparação entre os grupos I e II, n = número total de pacientes; AVC = Acidente Vascular Cerebral, p = valor estatístico, **p** = valor estatístico significante.

Não houve diferença na classificação geral dos procedimentos cirúrgicos realizados em cada grupo (**Tabela 6**), ou no número de pacientes que se submeteram a transplante muscular microcirúrgico com enxerto de nervo sural transfacial entre os dois grupos (14 no Grupo I e 11 no Grupo II, p = 0,152). (**Tabela 7**).

Tabela 6 – Comparação do procedimento cirúrgico prévio entre os dois grupos

Classificação cirúrgica	Grupo I n=25	Grupo II n=30	I x II p
cirurgias de reanimação	21 (84%)	22 (73,3%)	0,340
cirurgias de simetrização (somente)	1 (4%)	1 (3,3%)	0,895
cirurgia funcional para os olhos (somente)	2 (8%)	3 (10%)	0,797
sem cirurgia	1 (4%)	4 (13,3%)	0,213

n = número total de pacientes; p = valor estatístico, I x II = comparação entre o Grupo I com o Grupo II.

Tabela 7 – Procedimentos cirúrgicos realizados nos grupos I e II

Procedimento cirúrgico		Grupo I		Grupo II		p
		n	%	n	%	
enxerto transfacial do n. sural		14	56,00%	11	36,70%	0,152
transposição do músc. temporal		8	32,00%	5	16,70%	0,183
transplante muscular microcirúrgico	grácil	13	52,00%	8	26,70%	0,054
	grande dorsal	1	4,00%	3	10,00%	0,269
	Total	14	56,00%	11	36,70%	0,152

Grupo I = Botox® (Ona) e Grupo II = Dysport®, (Abo), p = valor estatístico, N = número total de pacientes, músc = músculo. n. = nervo, grácil = músculo grácil, grande-dorsal = músculo grande dorsal.

As cirurgias de reanimação incluem transplante muscular microcirúrgico, enxerto de nervo sural transfacial, sutura nervosa, enxerto de nervo e transposição do músculo temporal. A simetrização inclui pacientes que não necessitam de cirurgias de reanimação mas passaram por outras, como miectomia do lado não paralisado ou neurectomia, suspensão estática com ou sem enxerto de tendão palmar longo, ou ritidoplastia. Cirurgias funcionais para os olhos incluem aqueles pacientes que apenas necessitam de cantopexia ou implante de peso de ouro. “Sem cirurgia” se refere àqueles casos em que não foi necessária cirurgia (**Anexo C**).

3.1 Dose e efeitos adversos

Não houve diferença na dose total de toxina necessária para a obtenção de simetria na proporção de conversão 1:3 entre os dois grupos. Os efeitos adversos incluíram sintomas relacionados à fraqueza facial excessiva, ou seja, leve dificuldade para falar, comer ou beber, com duração de 1 a 33 dias (média de $15,8 \pm 2,4$ dias). Não foram observados outros efeitos adversos. Uma diferença significativa foi detectada na incidência de efeitos adversos (64,0 % no Grupo I e 93,3 % no Grupo II, $p = 0,007$) (**Gráfico 3**), mas não na sua duração.

Gráfico 3 – Comparação dos grupos I e II com relação aos efeitos adversos em porcentagem

Grupo I = Botox® (Ona) e Grupo II =Dysport®.(Abo), p = valor estatístico significativo.

3.2 Avaliação Clínica

Os **gráficos 4, 5 e 6** apresentam as notas da Avaliação Clínica nos lados não paralisados e paralisados no Grupo I, no Grupo II e na AG, respectivamente.

Gráfico 4 – Avaliação Clínica do LP e LNP no Grupo I ao longo do tempo

Grupo I = grupo Botox® (Ona), LNP = lado não paralisado, LP = lado paralisado, Pré = pré-tratamento, 1 mês = um mês após a aplicação de toxina, 6 meses = seis meses após a aplicação.
 Obs.: As notas da Avaliação Clínica variam de 0 a 20.

Gráfico 5 – Avaliação Clínica do LP e LNP no Grupo II ao longo do tempo

Grupo I = grupo Botox® (Ona), LNP = lado não paralisado, LP = lado paralisado, Pré = pré-tratamento, 1 mês = um mês após a aplicação de toxina, 6 meses = seis meses após a aplicação.
 Obs.: As notas da Avaliação Clínica variam de 0 a 20.

Gráfico 6 – Avaliação Clínica do LP e LNP na AG ao longo do tempo

Amostra geral = o grupo como um todo de 55 pacientes (Ona e Abo), LNP = lado não paralisado, LP = lado paralisado, Pré = pré-tratamento, 1 mês = um mês após a aplicação de toxina, 6 meses = seis meses após a aplicação.

Obs.: As notas da Avaliação Clínica variam de 0 a 20.

A nota da Avaliação Clínica conforme determinado por avaliação médica da aplicação do LNP diminuiu significativamente 1 mês após a aplicação em ambos os grupos. Após 6 meses, a nota para o LNP retorna aos valores de pré-tratamento, como esperado. Não houve diferença na nota clínica para o LNP entre os grupos (**Gráfico 7, Tabelas 8 e 9**).

Na AG a nota de $19,7 \pm 0,2$ no pré-tratamento do LNP diminuiu significativamente para $14,2 \pm 0,3$ após 1 mês da aplicação ($p < 0,001$), aumentou significativamente de 1 mês até $19,8 \pm 0,2$ aos 6 meses ($p < 0,001$), aos 6 meses com valor semelhante ao do pré ($p = 0,240$).

A nota da Avaliação Clínica aumentou significativamente no LP após 1 mês em ambos os grupos. Esse aumento foi mantido até 6 meses no Grupo II. No Grupo I, a nota no LP diminuiu em 6 meses, mas ainda foi maior do que a do pré-tratamento (**Gráfico 8, Tabela 9**). A comparação entre as notas clínicas para o LP entre os dois grupos mostrou que as notas do pré-tratamento foram menores no Grupo I do que no Grupo II, mas as notas em 1 e 6 meses foram semelhantes em ambos os grupos (**Tabela 8**).

Gráfico 7 – Comparação da média das notas da Avaliação Clínica

Obs.: Avaliação Clínica do lado não paralisado entre os grupos I e II, antes do tratamento e 1 e 6 meses após o tratamento. As notas da Avaliação Clínica variam de 0 a 20.

Gráfico 8 – Comparação da média da nota da Avaliação Clínica do lado paralisado entre os grupos I e II antes do tratamento e 1 e 6 meses após o tratamento

Obs.: Avaliação Clínica do lado paralisado entre os grupos I e II antes do tratamento e 1 e 6 meses após o tratamento. As notas da Avaliação Clínica variam de 0 a 20.

Tabela 8 – Resumo das comparações entre os grupos

Avaliação	Tempo	Grupo I	Grupo II	I x II (p)	Resultados
Dose (Unidades)		38,2 ± 5,2	35,5 ± 3,8	0,403	Iguais
Efeitos adversos	1 mês	64,0%	93,3%	0,007	diferentes
Avaliação Clínica (Notas 0 a 20)					
LNP = Lado não paralisado (tratado)					
	pré	19,6±0,3	19,7±0,2	0,325	iguais em todos os momentos
	1 mês	14,5±0,6	14,0±0,4	0,165	
	6 meses	19,6±0,3	19,9±0,1	0,128	
LP = Lado paralisado (não tratado)					
	pré	6,3±1,0	8,3±0,9	0,005	diferentes no pré-tratamento
	1 mês	9,8±1,0	9,5±1,0	0,661	
	6 Meses	8,7±0,9	9,8±1,1	0,140	
Índice de Incapacidade Facial (IIF) (notas 0 a 100)					
Índice de Função Física (IFF)					
	pré	74,0±5,4	73,7±7,1	0,946	iguais em todos os momentos
	1 mês	77,2±5,4	71,3±6,4	0,169	
	6 meses	80,0±3,8	75,0±5,6	0,151	
Índice de Bem-estar Social (IBES)					
	pré	68,3±7,7	62,8±10,0	0,390	iguais em todos os momentos
	1 mês	74,1±6,3	66,1±9,7	0,175	
	6 meses	78,7±5,3	68,8±9,4	0,066	
Avaliação Subjetiva (notas 0 a 4)					
	pré	2,08±0,22	2,31±0,17	0,102	diferentes só em 1 mês, iguais no pré e nos demais meses
	1 mês	3,52±0,16	3,19±0,17	0,007	
	2 meses	3,52±0,16	3,29±0,22	0,108	
	3 meses	3,30±0,23	3,12±0,22	0,275	
	4 meses	3,18±0,16	2,95±0,20	0,079	
	5 meses	2,88±0,21	2,66±0,21	0,163	
	6 meses	2,66±0,21	2,65±0,17	0,919	

p valores em vermelho = p valores estatístico significantes, I x II = comparação entre o Grupo I com o Grupo II.

Na AG a nota de $7,4 \pm 0,7$ no pré-tratamento do LP aumentou significativamente para $9,6 \pm 0,7$ após 1 mês da aplicação ($p < 0,001$), diminuiu até $9,3 \pm 0,7$ aos 6 meses, semelhante à nota de 1 mês ($p = 0,259$), mas significativamente ainda maior quando comparada ao pré ($p < 0,001$).

Tabela 9 – P-valores gerais e comparações entre os momentos para a Avaliação Clínica e Índice de Incapacidade Facial em cada grupo

Avaliação	p geral	pré x 1 mês	1 mês x 6 meses	pré x 6 meses
Avaliação Clínica				
LNP = Lado não paralisado (tratado)				
Grupo I	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.723
Grupo II	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.023
LP = Lado Paralisado (não tratado)				
Grupo I	p<0.001	p<0.001	p=0.009	p<0.001
Grupo II	p<0.001	p<0.001	p=0.209	p<0.001
Índice de Incapacidade Facial (IIF)				
Índice de Função Física (IFF)				
Grupo I	0.030	p=0.141	p=0.001	p=0.004
Grupo II	0.269	—	—	—
Índice de Bem-estar Social (IBES)				
Grupo I	0.013	p=0.002	p=0.001	p=0.002
Grupo II	0.264	—	—	—

p valores em vermelho = p valores estatístico significantes, pré = pré-tratamento.

O gradiente entre a nota da avaliação clínica de cada hemiface é calculado subtraindo-se a nota do lado paralisado da nota do lado não paralisado (LNP-LP). Tanto no Grupo I como no Grupo II, houve diferença média significativa entre os lados: entre o pré e um mês (p<0,001), um mês e seis meses (p<0,001) e entre o pré e seis meses (p<0,001) (**Tabela 10**). Na AG, a diferença média entre os lados foi de $12,3 \pm 0,7$ no pré-tratamento, $4,6 \pm 0,6$ após um mês de tratamento, e de $10,5 \pm 0,6$ após seis meses de tratamento. Houve diferença significativa entre o pré e um mês (p<0,001), um mês e seis meses (p<0,001) e entre o pré e seis meses (p<0,001).

Na comparação entre os grupos I e II, houve diferença quanto ao gradiente entre as notas das duas hemifaces no pré-tratamento (p=0,012) e foi semelhante entre os grupos I e II após um mês e seis meses de tratamento (**Tabela 10 e Gráfico 9**).

Tabela 10 – Comparação entre as notas dos grupos I e II nos lados paralisado e não paralisado e diferença entre os lados (assimetria), ao longo do tempo

Momento	Lado	Grupo I	Grupo II	p
Pré	LNP	19,6 ± 0,3	19,7 ± 0,2	0,325
	LP	6,3 ± 1,0	8,3 ± 0,9	0,005
	LNP - LP	13,3 ± 1,0	11,5 ± 0,9	0,012
1 mês	LNP	14,5 ± 0,6	14 ± 0,4	0,165
	LP	9,8 ± 1,0	9,5 ± 1,0	0,661
	LNP - LP	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,9	0,767
6 meses	LNP	19,6 ± 0,3	19,9 ± 0,1	0,128
	LP	8,7 ± 0,9	9,8 ± 1,1	0,14
	LNP - LP	10,9 ± 1,0	10,1 ± 1,1	0,281

Grupo I = Botox®, Grupo II = Dysport®, LNP = lado não paralisado, LP = lado paralisado, LNP-LP = gradiente ou diferença entre lado não paralisado e lado paralisado, p = p valor (em vermelho os valores significantes).

Gráfico 9 – Comparação entre os grupos I e II quanto à diferença da média entre os lados (assimetria)

Grupo I = Botox®, Grupo II = Dysport®, diferença entre os lados = nota do LP subtraída da nota do LNP

3.3 Índice de Incapacidade Facial

A nota do IFF do Grupo II não foi diferente entre as avaliações de pré-tratamento e pós-tratamento. No Grupo I, foi maior em 6 meses que os valores médios de pré-tratamento e um mês. Não foram encontradas diferenças nas notas entre os grupos em nenhum momento (**Gráfico 10**).

Na AG a nota do IFF aumentou do pré até 6 meses ($73,9 \pm 4,4$ no pré, $74,4 \pm 4,2$ após um mês e $77,6 \pm 3,4$ após seis meses), mas não houve diferença significativa entre os momentos ($p=0,078$).

A pontuação do IBES progressivamente aumentou após 1 e 6 meses, em ambos os grupos, mas o aumento foi significativo apenas no Grupo I. Nenhuma diferença na nota do IBES foi observada entre os grupos em nenhum momento. (**Gráfico 11, Tabelas 8 e 9**)

Na AG, a média do IBES foi de $65,7 \pm 6,2$ no pré, $70,3 \pm 5,7$ após um mês e $74,2 \pm 5,3$ após seis meses, com diferença significativa entre os momentos ($p=0,006$). Comparando os momentos, houve diferença relevante entre o pré e um mês ($p=0,026$), entre o pré e seis meses ($p=0,001$) e semelhança entre um mês e seis meses ($p=0,206$).

Gráfico 10 – Médias do Índice de Função Física dos grupos I e II ao longo do tratamento

IFF = Índice de Função Física, Grupo I = Botox® (Ona), Grupo II = Dysport® (Abo).

Gráfico 11 – Média do Índice de Bem-estar Social dos grupos I e II ao longo do tratamento

IBES = Índice de Bem-estar Social, Grupo I = Botox® (Ona), Grupo II = Dysport® (Abo).

3.4 Avaliação subjetiva

A satisfação subjetiva com a simetria, avaliada pelos médicos atendentes, mostrou melhora mensal em ambos os grupos, quando comparada com a nota de pré-tratamento. Diferenças significativas entre os grupos foram vistas somente após 1 mês (**Gráfico 12, Tabelas 8 e 11**).

Na AG, em relação à média do grau de satisfação subjetiva dos avaliadores com a simetria facial, houve diferença significativa entre o pré-tratamento e todos os demais meses do tratamento (**Gráfico 13**).

Gráfico 12 – Média da pontuação da avaliação subjetiva para a simetria facial, conforme determinado pelos avaliadores médicos

M = mês(es). A nota da avaliação subjetiva varia de 0 a 4; Grupo I = Botox® (Ona), Grupo II = Dysport® (Abo). Obs.: Foi usada a escala de 4 pontos (1, pobre; 2, regular; 3, bom; 4, excelente) uma vez por mês durante 6 meses após o tratamento. Os grupos apenas diferiram após 1 mês.

Tabela 11 – Avaliação subjetiva com os p-valores da comparação entre cada mês e o pré-tratamento nos grupos I e II e o p geral dos grupos

	Grupo I	Grupo II
p (geral)	<0,001	0,001
pré x 1 mês	<0,001	<0,001
pré x 2 meses	<0,001	<0,001
pré x 3 meses	<0,001	<0,001
pré x 4 meses	<0,001	<0,001
pré x 5 meses	<0,001	0,046
pré x 6 meses	<0,001	<0,001

p=p valor estatístico, em vermelho os significantes, Grupo I = Botox® (Ona), Grupo II = Dysport® (Abo).

Gráfico 13 – Média da avaliação subjetiva da simetria para os avaliadores na AG ao longo do tratamento, todo mês, durante 6 meses

M = mês(es). As notas da avaliação subjetiva variam de 0 a 4 (1, pobre, 2, regular, 3, bom, 4, excelente),
Amostra Geral = grupo I e II como um todo (55 pacientes).

4 DISCUSSÃO

4 Discussão

A toxina onabotulinica A (Ona), toxina botulínica do tipo A da marca comercial Botox® é utilizada há mais tempo nos Estados Unidos (uso terapêutico desde 1989 e cosmético a partir de 2002) e no mundo, e é a que possui literatura mais extensa. A marca Dysport®, toxina abobotulinica A (Abo), foi liberada primeiro na Europa (uso terapêutico em 2002 e cosmético em 2006) e depois nos Estados Unidos (2009). No Brasil, a marca Botox® foi liberada pela Anvisa em 1992 para uso terapêutico e em 2000 para uso estético, e a marca Dysport® foi liberada em 2001. Portanto, Ona e Abo vêm sendo usadas há longo tempo, e sua eficácia e segurança são amplamente relatadas^{23,32,37,38,43,52,57,58,60-63}.

Muitos estudos tentaram estabelecer uma equivalência de dose entre as duas marcas^{28,32,41,48,60,65-67,71-73}, mas não encontramos estudos comparativos em outras áreas além da região glabellar ou dos músculos do pescoço^{64,71}, ou em pacientes com PF. Neste estudo foram incluídos pacientes com assimetria facial dinâmica do terço medio e inferior da face, pois PF dos músculos dessa região causam alterações do sorriso, perda da habilidade da expressão, dificuldades ao comer, beber e falar, e alterações estéticas importantes para o paciente, com impacto na sua qualidade de vida.

Apesar de a literatura já ter estabelecido a possibilidade do uso de toxina botulínica em crianças, no presente estudo optou-se pela definição da idade mínima em 16 anos, em razão da necessidade de maior compreensão e esclarecimento na cooperação com o tratamento e as avaliações IBES e IFF⁷⁴.

Foram excluídos pacientes com menos de dois anos passados desde cirurgias de reanimação ou do início dos sintomas de PF. Esta escolha se justifica pelo fato de eventual ocorrência de alguma reabilitação muscular ou nervosa durante esse período de tempo, com possibilidade de gerar um viés indesejado⁵, apesar de nossa experiência no tratamento com toxina botulínica logo após a regressão do edema em procedimentos de reanimação, acelerando a reabilitação do lado paralisado^{6,34}.

Todos os pacientes do presente estudo, previamente ao início do tratamento com a toxina botulínica, foram avaliados por uma mesma profissional, fonoaudióloga especializada em motricidade oral, que realizou manobras de reabilitação miofuncional, e cada paciente foi ensinado e orientado a repetir em casa, diariamente, as manobras específicas ao seu caso. Com todos os pacientes, foram mantidas as manobras após a aplicação, por se notar uma melhora na coordenação dos movimentos faciais, melhor expressão facial, relaxamento de contraturas e melhora da propriocepção⁷⁵.

No presente estudo, os grupos apresentaram muita homogeneidade entre si quanto às variáveis demográficas. Houve maior número de pacientes do sexo feminino (80% no Grupo I e 76,7% no Grupo II) do que do sexo masculino em ambos os grupos, sem diferença relevante entre eles, o que pode sugerir que a preocupação com a assimetria facial é maior entre as mulheres.

Os grupos apresentaram semelhanças quanto ao lado acometido, o tipo de procedimento cirúrgico de reanimação da face paralisada e a dose aplicada em cada grupo muscular. Isso nos garantiu maior probabilidade na semelhança da resposta à aplicação das diferentes toxinas.

Foram utilizados testes estatísticos paramétricos, pois os dados são quantitativos e contínuos. Além disso, a amostragem é superior a 20 sujeitos por grupo, o que, pelo Teorema do Limite Central, garante que a distribuição tenda a ser normal.

A aplicação de TBA já é considerada um importante tratamento adjuvante na reabilitação e melhora da qualidade de vida^{8-10,12,14,62} dos pacientes com PF. Causa uma paralisia química reversível sem deixar sequelas, melhorando a assimetria entre os lados da face, mediante o enfraquecimento da musculatura da hemiface não paralisada, embora não atue diretamente na reanimação. Complementa o tratamento da paralisia facial, além de ser uma alternativa menos invasiva às técnicas cirúrgicas de enfraquecimento da face contralateral normal (neurectomias e miectomias), que possuem alto índice de recidiva e um único nervo ou músculo de atuação, diferindo da toxina botulínica, que permite atuar de forma balanceada sobre vários grupos musculares da face^{6,34}.

O presente estudo, com o acompanhamento de 55 pacientes, é, provavelmente, a maior série já registrada. Poucos autores apresentam evolução até 6 meses após o tratamento^{6,9}. Este estudo confirmou que seis meses após a aplicação de TBA, ainda havia uma redução de 9% na assimetria em pacientes com PF de longa duração, levando-se em consideração o total da amostra. Isso foi analisado depois de avaliações clínicas quantitativas de cada movimento específico em ambos os lados da face, diferentemente da maioria dos estudos, nos quais se utilizam escalas gerais como House-Brackmann ou Sunnybrook. Aqui foi empregada a escala de Avaliação Clínica desenvolvida em nosso próprio serviço porque ela foi utilizada com eficácia em estudos anteriores, além de ter baixo custo e ser fácil de entender e aplicar. São avaliados tanto os aspectos estéticos quanto os funcionais do paciente com PF. É um método que permite avaliar os movimentos da mímica facial, deformidades em repouso e a movimentação involuntária separadamente em cada lado da face. Por meio da graduação dos dois lados da face é possível fazer a comparação entre eles e o cálculo de um índice ou “gradiente” de assimetria facial, diferentemente das demais formas de avaliação existentes. A avaliação subjetiva reflete a primeira impressão geral criada no momento da chegada do paciente. Com a Avaliação Clínica, fomos capazes de determinar quais as áreas que apresentaram melhora mais consistente.

Pacientes com PF apresentam diversas formas clínicas. A paralisia facial é, na maioria das vezes, o sinal ou o sintoma e não a doença⁷⁶. Para o tratamento inicial eficaz é importante atuar sobre a patologia que causou a paralisia. São mais de 75 etiologias possíveis, dentro das seguintes categorias: congênita, trauma, neurológica, infecciosa, metabólica, neoplásica, tóxica, iatrogênica e idiopática⁷⁷. A forma mais comum é a paralisia idiopática (Bell), seguida de Acidente Vascular Cerebral (AVC), lesões cirúrgicas (excisões tumorais e incisões cirúrgicas) e as traumáticas (ferimentos por arma branca ou de fogo, acidente automobilístico, iatrogenia cirúrgica e agressões)⁷⁸. No entanto, neste estudo, os pacientes dos grupos I e II eram muito homogêneos.

O tempo decorrido entre o início dos sintomas de PF e do tratamento em curso, embora longo em ambos os grupos, foi maior no Grupo I. A análise estatística da nota da Avaliação Clínica dos pacientes mostrou piores

resultados da avaliação de pré-tratamento para o LP no Grupo I do que no Grupo II. Após o tratamento, os grupos I e II mostraram resultados semelhantes da nota clínica para cada lado. Em ambos os grupos, a nota para a aplicação do LNP retornou ao valor do pré-tratamento 6 meses após o tratamento com TBA, como esperado, enquanto a nota para o LP, em 1 e 6 meses, foram maiores que a nota de pré-tratamento. Não houve diferença entre os grupos na duração do efeito da droga, como foi observado durante as avaliações subjetivas mensais. Assim, o longo tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento no Grupo I não parecem influenciar a eficácia do tratamento em 1 ou 6 meses.

O gradiente ou a diferença entre os lados não paralisado e paralisado, ou seja, a assimetria na AG e nos grupos I e II, diminuiu após um mês da aplicação de TBA em relação ao pré-tratamento, aumentou após seis meses em relação ao período de um mês, mas após um e seis meses a assimetria foi menor do que a do pré-tratamento. Isso sugere que mesmo após o término da ação da toxina aos seis meses a assimetria mostra um melhor equilíbrio entre os lados do que sem o uso de toxina. Houve diferença entre os dois grupos quanto ao gradiente entre as notas das duas hemifaces apenas no pré-tratamento, devido o fato de a nota do LP ser menor no Grupo I, e foram semelhantes tanto após um mês como seis meses. O gradiente de assimetria do grupo como um todo (AG), diminuiu em 38,5% após o primeiro mês e 9% após seis meses em relação ao pré-tratamento, valores menores que os achados de Salles de 48,4% e 16,8%, mas com resultados ainda benéficos para o paciente.

Na avaliação do IFF, na AG observou-se tendência de aumento ao longo do tempo, mas não significativo. No Grupo II houve uma diminuição não relevante da nota com um mês comparado ao pré, provavelmente relacionado à maior incidência de efeitos adversos após a aplicação de Abo. Houve aumento significativo no Grupo I entre o pré e seis meses e entre um mês e seis meses, sugerindo que nesse grupo o paciente apresentou melhora no IFF após a aplicação da toxina, o que provavelmente está ligado ao fato de que esse grupo, como comentado anteriormente, tinha avaliação inicial pior devido ao maior tempo decorrido entre o início dos sintomas e a aplicação. Apesar

disso, os grupos não apresentaram diferenças entre si em todas as fases de avaliação.

A satisfação do paciente e o grau de interação social foram medidos pela subescala IBES. A média da nota do IBES foi maior em ambos os grupos tanto em um como em seis meses após o tratamento do que o valor de pré-tratamento, mas o aumento foi significativo apenas no Grupo I. Isso possivelmente está relacionado à maior incidência de efeitos adversos no Grupo II (93,3% vs 64,0 %). Não houve diferença do IBES entre os grupos em nenhum momento do tratamento.

Na AG houve aumento significativo ($p=00,6$) do IBES, tanto um mês (70,3) quanto aos seis meses (74,2) em relação ao pré (65,7). A aplicação da toxina melhorou a qualidade de vida dos pacientes no grupo como um todo, como sugerido por Salles⁶.

O fato de o IBES ser melhor aos seis meses, quando já passou o efeito da toxina, pode ser explicado pela associação da satisfação do paciente por saber que está próxima a possibilidade de nova aplicação, com a qual irá melhorar novamente a assimetria, e algum ganho de movimento permanecer na musculatura da hemiface paralisada mesmo seis meses após o uso da toxina.

A avaliação subjetiva do equilíbrio final da face foi significativamente melhor nos dois grupos e na AG todos os meses em relação ao pré, mesmo após seis meses, o que pode ser decorrente do aprendizado do paciente com as manobras de estímulo da motricidade durante todo o tratamento, em que ele aprende a coordenar melhor seus movimentos, associado a um estímulo maior à movimentação do lado paralisado, favorecido pelo bloqueio do lado não paralisado.

Na opinião subjetiva dos avaliadores com a assimetria facial, houve diferença significativa na comparação entre os grupos somente após um mês da aplicação da toxina, quando a nota do Grupo II foi menor, o que pode ser explicado pela maior paralisia observada do LNP nos pacientes que foram tratados com Abo, causando maior incidência de efeitos adversos nesse grupo do que no grupo tratado com Ona.

A proporção de conversão 1:3 foi utilizada porque foi sugerido pelo fabricante no nosso país⁵⁹. Essa relação é considerada eficiente e dentro do

intervalo de segurança^{28,38,43,48,50,59,65,71}. Nenhuma diferença significativa entre os dois grupos foi observada na dose total necessária para se obter uma redução da assimetria, quando medida pelo volume injetado. No entanto, além da maior incidência de efeitos adversos, observou-se que o grupo tratado com Abo também se apresentava um pouco mais paralisado no pós-tratamento de um mês, explicando por que a avaliação subjetiva dos médicos era melhor no Grupo I do que no Grupo II após um mês. Esse achado é semelhante aos de outros artigos recentes na literatura que estudaram a relação de conversão da dose 1:3 e concluíram, tanto clinicamente como após EMG, que a toxina abobotulinica A era mais paralisante, sugerindo a tendência de mudança para a taxa de conversão de 1:2,5 (ou mesmo menor) para melhor equivalência^{41,66,67,48,72}.

Essa taxa de conversão pode produzir efeitos similares em termos de simetrização, mas com menos efeitos adversos⁶³; no entanto, se a taxa de conversão exata vai ser diferente ao serem avaliados os efeitos adversos, a eficácia, ou, se depende da área tratada, permanece desconhecido^{48,71}. Diferentes resultados e efeitos adversos têm sido atribuídos a diferenças nas potências das duas toxinas^{17,40,73} ou às suas diferentes estruturas físicas e químicas. Com taxas de conversão que se aproximam do limite superior de 1:6, a intensidade e a durabilidade do efeito terapêutico, bem como a frequência de efeitos adversos da toxina abobotulinica A aumentam. Isso foi atribuído a uma maior difusão, tanto local como à distância^{23,37,63,64}, mas em artigos mais recentes, tem sido sugerido que a diferente característica difusão é um artefato, devido à tendência de administrar doses relativamente elevadas de toxina abobotulinica A. Difusão parece ser dependente principalmente do volume aplicado e da dose da droga^{41,48}.

Notavelmente, os efeitos adversos observados no presente estudo incluíram apenas sintomas relacionados à fraqueza facial excessiva (isto é, dificuldade leve temporária para falar, comer ou beber) e foram bem tolerados pelos pacientes. Não se observaram efeitos adversos graves. Essa fraqueza é mais ou menos esperada quando se trata a PF com o protocolo de estudo. Normalmente, o aplicador, em uma sessão seguinte, facilmente conduz essa situação ajustando os pontos de aplicação e de volume/dose, ou optando por mudar a diluição.

Apesar da maior incidência de efeitos adversos no Grupo II, o tempo de duração desses efeitos foi semelhante (Grupo I – média $13,9 \pm 6,9$ dias, e Grupo II – média $17,4 \pm 3,4$ dias, $p=0,319$) nos dois grupos, em média $15,8 \pm 2,4$ dias na AG. Mesmo assim, todos os pacientes se mostraram satisfeitos com o uso das duas toxinas e manifestaram o desejo de repetir o tratamento após seis meses.

Como no presente estudo houve grande semelhança no comportamento dos dois grupos, os dados da amostra geral poderiam ser utilizados como um valor confiável sobre o resultado do tratamento da paralisia facial com toxina botulínica, tendo presente ainda o número maior de sujeitos (55 pacientes), tornando os resultados mais expressivos.

No presente artigo, o uso de toxina abobotulinica A à equivalência 1:3 foi muito forte no paciente com PF quando volumes semelhantes foram injetados, influenciando os níveis de função e satisfação dos pacientes. Considerando-se os resultados observados, sugerimos que se desenvolvam mais estudos para investigar uma relação de conversão de 1:2,5 entre os pacientes com PF.

5 CONCLUSÕES

5 Conclusões

Na comparação da eficácia entre toxinas botulínicas do tipo A: onabotulínica A e abobotulínica A na equivalência de 1:3 no tratamento de assimetria após paralisia facial de longa duração, concluímos que:

- 1- Ambas as toxinas foram eficientes na redução da assimetria nos pacientes com PF de longa duração. Houve melhora clínica da simetria facial, tanto em um quanto em seis meses após a aplicação das duas marcas de toxina em relação ao estado inicial.
- 2- A frequência dos efeitos adversos foi maior após a aplicação de toxina abobotulínica A (93,3%) do que após toxina onabotulínica A (64%) com as diluições utilizadas.
- 3- O grau de satisfação subjetiva dos avaliadores aumentou durante todo o tratamento para ambas as drogas. Na comparação entre as drogas, foi maior após um mês no grupo I (Ona) e semelhante nos demais momentos de avaliação.
- 4- No grupo como um todo, houve aumento significativo do Índice de Bem-Estar Social (IBES), mas não houve alteração significativa no Índice de Função Física (IFF) ao longo do tempo. Não houve diferença entre as duas marcas em todos os momentos do tratamento para ambos os índices.

6 ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. Estudo comparativo entre as toxinas botulínicas Botox® e Dysport® no tratamento da assimetria do paciente com paralisia facial de longa duração
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: ALESSANDRA GRASSI SALLES.....
- CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 75936 – CRM - SP
- UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE CIRURGIA PLÁSTICA E QUEIMADURAS
- PESQUISADORA EXECUTANTE: Adelina Fátima do Nascimento Remigio.....
- CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 65442 – CRM - SP
- UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE CIRURGIA PLÁSTICA E QUEIMADURAS
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO X
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : .2 anos.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – O rosto tem dois lados que realizam os mesmos movimentos ao mesmo tempo, para demonstrarmos tristeza, alegria, surpresa, entre outros. Junto com estes movimentos também precisamos abrir a boca para comer, mastigar, engolir e falar. Quando não conseguimos realizar uma destas tarefas de um dos lados, é porque está havendo uma paralisia dos movimentos deste lado, que pode ser causada pela paralisia do nervo facial. Isto causa deformidades no rosto e muitas vezes dificuldade de realizar os movimentos do lado com paralisia.

Várias podem ser as causas desta paralisia e muitos tratamentos podem ser feitos para tentar aumentar os movimentos dos músculos paralisados. O tratamento cirúrgico geralmente é feito do lado paralisado tentando recuperar a função deste lado, mas geralmente não chega a recuperar a movimentação normal. Enquanto isto, o lado não paralisado movimenta-se normalmente, fica forte e provoca diferença entre um lado e outro, puxando a boca, desviando o nariz, repuxando-os para o lado forte. Este estudo vai ajudar a melhorar os movimentos dos dois lados, diminuindo a força do lado forte e aumentando a do lado paralisado. Isto será conseguido utilizando-se as Toxinas Botulínicas da marca Botox® e da marca Dysport®. As duas marcas são seguras e utilizadas há mais de dez anos, com resultados e duração semelhante. O objetivo deste estudo é comparar se a duração do efeito das duas marcas é o mesmo no tratamento da paralisia facial. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo.

2 – A médica fará uma avaliação clínica de todos os movimentos da face: levantar as sobrancelhas, ficar brava, fechar os olhos com força, fazer bico e sorriso e mostrar os dentes de baixo. Será filmado e fotografado diversos movimentos faciais que você vai realizar antes do tratamento. Você também irá responder um questionário com perguntas simples, para que possamos analisar como está a qualidade de sua vida e o funcionamento dos seus músculos da face no seu dia a dia.

Depois de tudo isto uma fonoaudióloga vai fazer massagens fora e dentro da boca para melhorar a movimentação do lado paralisado, você deverá retornar ao ambulatório uma vez por semana, durante 4 semanas para fazer as massagens e será orientado em como fazer em casa durante estas semanas. O médico vai tratar o lado não paralisado com aplicação de toxina botulínica tipo A da marca Botox® ou Dysport®.

As avaliações clínicas, os questionários, as fotografias e as filmagens serão repetidas após um mês do início do tratamento pelas mesmas profissionais. Os retornos serão uma vez por mês durante seis meses.

3 – Não serão realizados outros tipos de exames ou punções..

4 – As aplicações da toxina não é uma cirurgia, não precisa ficar internado; são pequenas aplicações com uma agulha pequena em vários pontos do rosto, geralmente onde tem mais movimento, que não dói quase nada, e que pode ser realizado com toda a segurança no próprio ambulatório durante a consulta. Em relação aos riscos após a aplicação, em alguns pacientes pode acontecer um pequeno hematoma (mancha roxa) no local da aplicação, que se resolve em até três semanas; alguns pacientes podem ter algum grau de dificuldade para falar, comer ou beber nas três primeiras semanas. Se isso acontecer com você, a fonoaudióloga vai ajudar com exercícios até que seu corpo se adapte.

5 – Os benefícios que podem ser obtidos com este tratamento incluem a diminuição de contraturas musculares do lado paralisado e do lado não paralisado; aumento da movimentação do lado paralisado; diminuição da movimentação exagerada do lado não paralisado, melhorando a deformidade do rosto e a função de cada lado. A diminuição de movimentos do lado normal com a aplicação de toxina botulínica não é definitiva, mas poderá ser repetida após seis meses caso você deseje.

6 – Não temos conhecimento de procedimentos alternativos que comprovadamente possam alcançar os mesmos resultados do tratamento proposto em pacientes portadores de paralisia facial.

7 – A qualquer momento a médica pesquisadora responsável (Dra. Alessandra) e a médica pesquisadora executante (Dra. Adelina) estarão disponíveis para explicar qualquer dúvida que apareça, como por exemplo sobre os procedimentos realizados, riscos, e benefícios relacionados ao tratamento. Basta entrar em contato com os números fornecidos, em qualquer dia, ou procurar o ambulatório no 6º andar sala 1 às segundas-feiras a partir das 13:00. Portanto, em qualquer etapa do estudo, você terá acesso às profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A Dra. Adelina Fatima do Nascimento Remigio pode ser encontrada no endereço Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, nº 2555, Cerqueira Cesar, CEP 05403-000, São Paulo-SP, tel: 11-3069-6000, o telefone(s) pessoal é 11-9991-0729 ou 11-9783-7205. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Você pode, a qualquer momento, retirar seu consentimento se não quiser mais participar do estudo, sem sofrer nenhuma consequência. Poderá continuar normalmente seu tratamento no Ambulatório do Hospital das Clínicas.

10 – Para obter qualquer informação sobre os resultados da pesquisa em andamento, ou mesmo dos resultados finais, basta perguntar a uma das duas pesquisadoras.

11 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Se você apresentar qualquer complicação relacionada ao tratamento, será tratado no próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sem nenhum custo.

09 – 12 - Todas as informações obtidas serão mantidas confidenciais, ou seja, não serão divulgadas em revistas, internet, jornais ou televisão utilizados pela mídia. Os resultados do estudo, as fotografias e filmagens serão apresentados apenas em congressos, trabalhos e revistas especializadas exclusivas para profissionais da saúde.

Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: " Estudo comparativo entre as toxinas botulínicas Botox® e Dysport® no tratamento da assimetria do paciente com paralisia facial de longa duração ". Eu discuti com a Dra Adelina Fatima do Nascimento Remigio e/ou Dra. Alessandra Grassi Salles sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Pesquisadora executante: Dra Adelina Fatima do Nascimento Remigio – Telefone celular: 11-99910729 ou 11-9783-7205. Consultório: 11-3079-1009 – Endereço: R. Joaquim Floriano, 466, cj 2102 – São Paulo – SP.

Pesquisadora responsável: Dra Alessandra Grassi Salles – Telefone celular: 11-9406-9557. Consultório: 11-3079-1009 – Endereço: R. Joaquim Floriano 466 cj. 2102 - São Paulo SP

ANEXO B**PROTOCOLO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE COM PARALISIA FACIAL**

Grupo de Medicina Estética - Cirurgia Plástica - HCFMUSP

Data de preenchimento: __/__/____ por: _____

Nome: _____ Idade: ____ RGHC: _____

Data de nascimento: __/__/__ CPF: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Sexo () M () F

Raça : () branca () parda () negra () amarela

Data de início do quadro de paralisia facial: _____

Lado paralisado: () direito () esquerdo

ETIOLOGIA:

1. () Degenerativa (arterial, neurológica, muscular) 2. () Infecciosa
 3. () Congênita 4. () Tumoral. Qual: _____
 5. () Traumática 6. () Idiopática

TRATAMENTOS REALIZADOS:

() nenhum () fisioterapia () fonoaudiologia

() Cirúrgico (colocar data com mês e ano):

() sutura término-terminal ____/____

() enxertia de nervo ____/____. Nervo utilizado: () sural () outro

() enxerto transfacial de nervo (cross-face) ____/____ Nervo: () sural () outro

() miectomia ____/____ Qual: _____

() transposições musculares (músculos da vizinhança) ____/____ () olho () boca

() transplantes musculares (à distância) ____/____. Qual: () grácil () grande dorsal Obs.: _____

() hipoglosso-facial. Obs. _____

() suspensão com tendão. Obs. _____

() ritidoplastia

() blefaroplastia

() cantopexia /tarsal-strip

() peso de ouro

() outros _____

ANEXO C – Idade, sexo, lado paralisado, tempo de paralisia, etiologia, procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes dos grupos I e II

	Nome	Grupo	Idade	Sexo	LP	DP	Etiologia	Tratamento Cirúrgico			Cirurgia região - olhos	Classificação Cirurgia	DTTB	Complicações			
								Reanimação	Simetrização	Outros				Tipo	Duração		
							ENST	TMM	TMT								
1	ASLS	II	56	f	D	2	tumor	não	não	não		PO	CFO	44	C, B, F	16	
2	AC	I	49	f	D	38	trauma	não	não	não	HF		Reanimação	43	F	17	
3	ASM	II	21	m	D	10	tumor	não	não	não		PO	CFO	35	F	19	
4	AR	II	66	f	E	3	tumor	sim	não	não			Reanimação	37	C, B, F	15	
5	AVBF	II	18	f	D	15	infeciosa	sim	GD	não		PO, Ca	Reanimação	32	F	21	
6	CGF	I	26	f	D	7	tumor	sim	G	sim		Mi	PO, Ca	Reanimação	35	C	5
7	CGM	I	36	f	D	35	idiopatica	sim	G	sim			Reanimação	53	B	7	
8	CCA	I	16	f	E	15	congenita	sim	G	não			Reanimação	20	F	28	
9	DBSG	I	26	f	E	2	tumor	não	não	não		PO	CFO	25	B	15	
10	ELS	II	27	f	D	6	tumor	não	não	não	HF		Reanimação	31	C, F	15	
11	GGP	I	62	f	D	3	tumor	não	não	sim		PO, Ca	Reanimação	54			
12	GMS	II	61	f	D	2,5	idiopatica	não	não	não			sem cirurgia	31	C, B	30	
13	IVS	II	31	f	D	12	idiopatica	não	G	não			Reanimação	24	F	17	
14	IJBS	I	50	f	E	4	tumor	não	GD	não		PO, Ca	Reanimação	33			
15	ISN	II	37	m	D	2	trauma	não	não	não	SN		Reanimação	18	C	17	
16	JCAAS	II	43	m	E	2	idiopatica	não	não	não			sem cirurgia	38	F	1	
17	JRA	I	44	m	E	13	tumor	sim	não	sim			Reanimação	54	F	28	
18	JACC	I	47	f	E	4	tumor	sim	não	sim		Mi	Reanimação	47			
19	LBS	II	16	m	E	4	idiopatica	não	G	não		Ca	Reanimação	38	C, B, F	18	
20	LMSA	II	52	f	D	4	tumor	não	GD	não		PO, Ca	Reanimação	44			
21	LSB	I	25	m	E	4	trauma	não	não	não	DN		Reanimação	21			
22	MBR	I	36	m	E	2	trauma	não	não	não			sem cirurgia	39	F	5	
23	MSA	II	20	m	D	3	tumor	não	não	não	HF	PO, Ca	Reanimation	31	C, B, F	30	
24	MAS	I	36	f	D	35	idiopatica	sim	G	não		Mi	Ca	Reanimação	40		
25	MLNS	II	28	f	D	6	tumor	sim	G	sim		PO	Reanimação	41	F	28	
26	MLBN	II	58	f	E	5	tumor	não	não	não		R, Mi	Ca	Simetrização	33	F	20
27	MRAF	I	37	f	D	35	idiopatica	sim	G	não		Mi	Reanimação	28	C, B	6	
28	MAN	II	51	f	D	5	tumor	não	não	não	HF	PO	Reanimação	33	B		
29	MSN	I	53	f	D	9	tumor	sim	G	sim	HF		Reanimação	40			
30	ML	I	45	m	E	10	idiopatica	sim	G	não			Reanimação	51			

continua

ANEXO C – Idade, sexo, lado paralisado, tempo de paralisia, etiologia, procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes dos grupos I e II (conclusão)

	Nome	Grupo	Idade	Sexo	LP	DP	Etiologia	Tratamento Cirúrgico				Cirurgia região - olhos	Classificação Cirurgia	DTTB	Complicações		
								Simetriação			Outros				Tipo	Duração	
								Reanimação	ENST	TMM							TMT
31	MAA	I	16	f	E	7	tumor	não	não	não	EN		Reanimação	27	F	7	
32	MOM	II	34	f	E	32	trauma	não	G	sim			Reanimação	23	C, F	19	
33	MVSR	II	57	f	E	2	tumor	sim	não	não		Ca	Reanimação	44	C, B, F	3	
34	NMAO	II	63	f	D	2	tumor	sim	não	não		PO, Ca	Reanimação	42	B, F	28	
35	NBCM	II	17	f	D	17	congénita	não	G	não		PO	Reanimação	22	F	2	
36	NBPM	II	48	f	E	27	trauma	não	não	não			sem cirurgia	35	C, B, F	28	
37	NMEF	II	45	f	E	2	tumor	não	não	não	HF	PO	Reanimação	37	C, B, F	2	
38	NTS	I	20	f	D	3	tumor	não	não	não	HF		Reanimação	35			
39	PL	I	43	m	D	10	tumor	sim	G	não			Reanimação	69	F	3	
40	RMA	I	26	f	D	25	tumor	não	não	não		Ca	CFO	24	F	20	
41	RC	I	26	f	E	25	tumor	sim	G	não		Mi	PO	Reanimação	43	C, B	15
42	SFL	II	20	f	E	14	tumor	sim	G	sim		PO	Reanimação	28	F	17	
43	SSB	II	50	f	D	5	AVC	não	não	não		PO	CFO	47	C, F	17	
44	SCA	II	46	f	E	12	tumor	sim	não	sim			Reanimação	37	F	18	
45	TK	I	16	f	D	16	congénita	sim	G	não			Reanimação	26	Outras	5	
46	TAO	II	18	f	D	14	tumor	não	G	não			Reanimação	28	C, F	3	
47	TCP	I	18	f	E	3	idiopatica	não	G	não			Reanimação	45	outras	60	
48	VOS	I	36	f	D	36	tumor	sim	não	sim		R, Mi	Reanimação	46,5	B	5	
49	VRGC	I	19	f	E	19	congénita	não	não	não		Mi	sem cirurgia	15	outras	10	
50	VSA	II	25	f	D	2	tumor	sim	não	não			Reanimação	16	C, F	19	
51	VSR	II	67	f	D	20	tumor	sim	não	sim			Reanimação	55	F	18	
52	VMO	II	57	f	E	7	tumor	não	GD	não		PO	Reanimação	40	C, F	17	
53	VLAF	I	34	f	E	10	idiopatica	sim	G	sim		PO	Reanimação	33			
54	VOR	II	27	m	E	2	infecciosa	não	não	não			sem cirurgia	31			
55	WJS	II	23	m	E	3	tumor	não	G	não		PO	Reanimação	44		33	

Abreviações: f = feminino, m = masculino, LP = lado paralisado, D = direito, E = esquerdo, DP = duração da paralisia, AVC = Acidente Vascular Cerebral, ENST = enxerto nervo sural transfacial, TMM = transplante muscular microcirúrgico, GD = grande dorsal, G = grácil, TMT = transferência do músculo temporal, HF = anastomose hipoglosso-facial, SN = sutura do nervo, DN = descompressão do nervo, EN = enxerto de nervo, Mi = miectomia, R = ritidoplastia, PO = peso de ouro, Ca = cantopexia, CFO = cirurgias funcionais para os olhos somente, DTTB = dose total de toxina botulínica, C = dificuldade para comer, B = dificuldade para beber, F = dificuldades para falar

Anexo D– Indicações para tratamento com toxina botulínica no lado não paralisado para cada grupo muscular da face³⁴

GRUPO MUSCULAR	INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO
Frontal	- As. na posição dos supercílios - Rugas frontais em repouso no LNP
Glabealar	- Rugas glabellares em repouso no LNP
Orbicular dos olhos	- As. de rugas periorbitárias em repouso
Nasal	- As. de rugas nasais ao “rosnar”
Elevadores do lábio superior	- As. do SNG (porção superior) ao “rosnar”
Elevadores do ângulo da boca	- As. do sorriso – vetor oblíquo súpero-lateral
Tração lateral do ângulo da boca	- As. do ângulo da boca no vetor de tração horizontal
Orbicular da boca	- Desvio do filtro labial para o LNP em repouso - As. de rugas periorais
Depressores do lábio inferior	- As. de sorriso - As. da boca ao “mostrar dentes inferiores”
Platisma	- Movimento exacerbado do platisma do LNP ao “mostrar os dentes inferiores”

NOTA: As. = assimetria, LNP = lado não paralisado, SNG = sulco nasogeniano. Reproduzido com autorização de Salles AG.

O grupo muscular frontal se refere apenas ao músculo frontal. O grupo muscular glabealar corresponde ao músculo corrugador e o músculo prócero.

Os músculos ao redor do esfíncter oral foram agrupados de acordo com o vetor principal de tração sobre os lábios³⁴.

O grupo muscular denominado “elevadores do lábio superior” é composto pelo levantador do lábio superior e o levantador do lábio superior e da asa do nariz, e foi tratado por meio de um ponto de injeção lateralmente ao nariz, cerca de 3 a 4 mm acima da origem do sulco nasogeniano.

O grupo muscular responsável pela tração da boca em vetor oblíquo, denominado de elevadores do ângulo da boca, é composto pelos músculos zigomático menor, zigomático maior e levantador do ângulo da boca. Foram tratados com um a três pontos de acordo com a anatomia do paciente, sempre acima do sulco

nasogeniano, palpando-se o ventre muscular com manobra bidigital (intra e extra-oral). Foi marcado um ponto na projeção do músculo zigomático menor e dois pontos sobre a projeção do zigomático maior³⁴.

O grupo “depressores do lábio inferior” compreende o músculo depressor do ângulo da boca, o depressor do lábio inferior e o mental.

Os demais grupos musculares, nasal, platisma, orbicular dos olhos e o orbicular da boca, correspondem ao músculo de mesmo nome.

ANEXO E**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA PARALISIA FACIAL**

Grupo de Medicina Estética - Cirurgia Plástica - HCFMUSP

Data: __/__/____ Avaliador: _____

Momento: () pré-aplicação
 () 1 mês pós-aplicação
 () 6 meses pós-aplicação

MOVIMENTAÇÃO VOLUNTÁRIA	LADO DIREITO			LADO ESQUERDO		
FRONTE	0	1	2	0	1	2
PÁLPEBRAS	0	1	2	0	1	2
ELEVAÇÃO LÁBIO SUP	0	1	2	0	1	2
TRAÇÃO OBLÍQUA BOCA	0	1	2	0	1	2
TRAÇÃO HORIZONTAL BOCA	0	1	2	0	1	2
FECHAMENTO LÁBIOS	0	1	2	0	1	2
DEPRESSÃO LÁBIO INF	0	1	2	0	1	2
TOTAL	—	—	—	—	—	—
MOVIMENTAÇÃO INVOLUNTÁRIA						
PISCAR	0	1	2	0	1	2
FALAR	0	1	2	0	1	2
SORRISO / RISO	0	1	2	0	1	2
TOTAL	—	—	—	—	—	—
ACHADOS NEGATIVOS						
DEFORMIDADE (REPOUSO) PÁLPEBRAS	0	-1	-2	0	-1	-2
DEFORMIDADE (REPOUSO) BOCA	0	-1	-2	0	-1	-2
SINCINESIA / HIPERTONIA	0	-1	-2	0	-1	-2
TOTAL	—	—	—	—	—	—
TOTAL FINAL	—	—	—	—	—	—

OBS:

(0) AUSENTE (1/-1) PARCIAL/MODERADO (2/-2) COMPLETO/ACENTUADO

ANEXO F
ÍNDICE DE INCAPACIDADE FACIAL (IIF)
I – Índice de Função Física (IFF)

1. Que dificuldade você tem para movimentar ou manter o alimento na sua boca?

Geralmente tem:

- 5 nenhuma dificuldade
- 4 um pouco de dificuldade
- 3 alguma dificuldade
- 2 muita dificuldade

Geralmente não come por razão de:

- 1 saúde
- 0 outras razões

2. Que dificuldade você tem para beber?

Geralmente tem:

- 5 nenhuma dificuldade
- 4 um pouco de dificuldade
- 3 alguma dificuldade
- 2 muita dificuldade

Geralmente não bebe por razão de:

- 1 saúde
- 0 outras razões

3. Que dificuldade você tem para dizer sons específicos quando fala?

Geralmente tem:

- 5 nenhuma dificuldade
- 4 um pouco de dificuldade
- 3 alguma dificuldade
- 2 muita dificuldade

Geralmente não fala por razão de:

- 1 saúde
- 0 outras razões

4. Que desconforto você tem com lacrimejamento ou ressecamento do olho?

Geralmente tem:

- 5 nenhuma dificuldade
- 4 um pouco de dificuldade
- 3 alguma dificuldade
- 2 muita dificuldade

Geralmente não lacrimejava ou tinha córnea ressecada por causa de:

- 1 saúde
- 0 outras razões

5. Que dificuldade você tem para escovar os dentes ou enxaguar a boca?

Geralmente tem:

- 5 nenhuma dificuldade
- 4 um pouco de dificuldade
- 3 alguma dificuldade
- 2 muita dificuldade

Geralmente tem dificuldade para escovar ou enxaguar a boca por razão de:

- 1 saúde
- 0 outras razões

ANEXO G**ÍNDICE DE INCAPACIDADE FACIAL (IIF)****II – Índice de Bem-Estar Social (IBES)****1. Em que parte do seu tempo você se sente calmo e tranqüilo?**

- 6 Todo o tempo
- 5 A maior parte do tempo
- 4 Uma boa parte do tempo
- 3 Uma parte do tempo
- 2 Uma pequena parte do tempo
- 1 Nenhum momento

2. Em que parte do seu tempo você se isola das pessoas a seu redor?

- 1 Todo o tempo
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Uma boa parte do tempo
- 4 Uma parte do tempo
- 5 Uma pequena parte do tempo
- 6 Nenhum momento

3. Em que parte do seu tempo você se irrita com pessoas a seu redor?

- 1 Todo o tempo
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Uma boa parte do tempo
- 4 Uma parte do tempo
- 5 Uma pequena parte do tempo
- 6 Nenhum momento

4. Com que frequência você acorda de madrugada ou durante a noite?

- 1 Todas as noites
- 2 Na maioria das noites
- 3 Um bom número de noites
- 4 Algumas noites
- 5 Poucas noites
- 6 Nenhuma noite

5. Com que frequência a sua aparência o (a) impede de sair para comer fora, realizar compras, participar de reuniões familiares ou de atividades sociais?

- 1 Todo o tempo
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Uma boa parte do tempo
- 4 Uma parte do tempo
- 5 Uma pequena parte do tempo
- 6 Nenhum momento

6 REFERÊNCIAS

6 Referências

1. Mathes SJ. Plastic Surgery. Philadelphia. Elsevier Inc. 2006, vol 3, Chapter 80. p. 883-916. Facial paralysis.
2. Ferreira MC. Aesthetic considerations in facial reanimation. *Clin Plast Surg.* 2002;29:523-32.
3. Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconst Surg.* 1989;84:353-5.
4. Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconst Surg.* 2005;115:573-574.
5. Ferreira MC, Faria JCM. Result of microvascular gracilis transplantation for facial paralysis – personal series. *Clin Plast Surg.* 2002;29:515-22.
6. Salles AG, Toledo PN, Ferreira MC. Botulinum toxin injection in long standing facial paralysis patients: improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesth Plast Surg.* 2009;33:582-90.
7. Bikhazi N, Maas CS. Refinement in the rehabilitation of the paralyzed face using botulinum toxin. *Otolaryngology.* 1997;117(4):303-7.
8. Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmtry in facial nerve palsy. *Eye.* 2012;26:1431-6.

9. Kim J. Contralateral Botulinum Toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol Neurotol*. 2013;34:319-24.
10. Mehta RP, Hadlock TA. Botulinum Toxin and quality of life in patients with facial paralysis. *Arch Facial Plast Surg*. 2008;10(2):84-7.
11. Salles AG, Ferreira MC. Botulinum toxin in the treatment of the synkinesis associated with facial paralysis – preliminary report. *Plast Reconst Surg* 2012;130:49-50.
12. Cecini M, Pavese C, Comelli M, Carlisi E, Sala V, Bejor M, Toffola ED. Quantitative measurement of evolution of postparetic ocular synkinesis treated with botulinum toxin type A. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1255-64.
13. Salles AG. Quantitative measurement of evolution of postparetic ocular synkinesis treated with botulinum toxin type A (Discussion). *Plast Reconst Surg*. 2013;132:1265-1267.
14. Choi KH, Rho SH, Lee JM, Jeon JH, Park SY, Kim J. Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis. *JPRAS*. 2013;66:1058-63.
15. Salles AG, Remigio AFN, Cruz DP, Barreiro GC, Ferreira MC. A sincinesia no paciente com paralisia facial: estudo de sete anos. *Rev Bras Cir Plast*. 2012;25(supl 1):4.
16. Guntinas-Lichius O, Glowka TR, Angelov DN, Irintchev A, Neiss WF. Improved functional recovery after facial nerve reconstruction by temporary denervation of the contralateral mimic musculature with

- botulinum toxin in rats. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(1):15-23.
17. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1186-94.
 18. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes:a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol*. 2001;8(5):21-9.
 19. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology*. 1996;46:26-29.
 20. Sakaguchi G. Clostridium botulinum toxins. *Pharmacol Ther*. 1982;19:165-94.
 21. Dolly O. Synaptic Transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache*. 2003;43(1):S16-24.
 22. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum neurotoxins. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:25-37.
 23. Cliff SH. Migration characteristics of botulinum neurotoxins. *Cosmetic Dermatol*. 2007;7(3):32-5.
 24. Brashear A. Clinical comparisons of botulinum neurotoxin formulations. *Neurology*. 2008;14(5):289-98.
 25. Lees AJ. Botulinum toxin. *BMJ*. 1992;305:1169-70.
 26. Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:964-7.

27. Monheit G, Carruthers A, Brandi F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg* 2007;33(1):S51-9.
28. Talarico Filho S, Nascimento MM, Macedo FS, Pecora CS. A double-blind, randomized, comparative study of two type A botulinum toxins in the treatment of primary axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2007;33:S44-S50.
29. Taban M, Perry JD. Pearls of Botox usage. *Tech Ophthalmol*. 2006;4(4):165-9.
30. Blandt F, Swanson N, Baumann L, Huber B. Randomized, placebo-controlled study of a new botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines: efficacy and safety. *Dermatol Surg*. 2009;35:1893-901.
31. Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, Bastos-Lima A, Martins R, Castro-Caldas A. Dysport: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A- Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*. 1997;12(6):1013-8.
32. Lowe P, Patnaik R, Lowe N. Comparison of two formulations of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):975-80.
33. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Moore D. Botulinum toxins types A and B for brow furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. *J Cosmet Laser Ther*. 2002;4:15-8.

34. Salles AG. Avaliação do efeito da toxina botulínica no lado são em pacientes com paralisia facial de longa duração [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Faculdade de São Paulo: 2006.
35. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Rauzizka E, Jech R, Slawek J, Ahmed F. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and Botox in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the real dose study. *Mov Disord.* 2005;20(8):937-44.
36. Nguyen AT, Ahmad J, Fagien S, Rohrich RJ. Cosmetic Medicine: facial resurfacing and injectables. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):142e-52e.
37. Almeida ART, Marques E, Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2007;33:S37-43.
38. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lunch H, Gedin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:6-12.
39. Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, Costa RMPN, Moriyama LS, Chien HF. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(4):502-5.

40. Ferreira MC, Salles AG, Gimenez R, Soares MFD. Complications with the use of Botulinum toxin type A in facial rejuvenation: report of 8 cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2004;28:441-4.
41. Hexsel D, Brum C, Prado DZ, Soirefmann M, Rotta FT, Rodrigues T, Rodrigues TC. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective double-blind randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):226-32.
42. Jankovic J, Schwartz KS. Clinical Correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol*. 1991;48:1253-6.
43. Roche N, Schnitzler A, Genêt F, Durand MC, Bensmail D. Undesirable distant effects following botulinum toxin type A injection. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(5):272-80.
44. Gimenez RP, Gemperli R, Salles AG, Ferreira MC. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. Evaluation of the frontal and glabellar wrinkles after multiple botulinum toxin type A injections. *Rev Bras Cir Plast*. 2010;25(2):297-303.
45. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original *versus* current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*. 2003;60:1186-8.
46. Benecke R. Clinical relevance of Botulinum toxin immunogenicity. *Boigrugs*. 2012;26(2):e1-9.
47. Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox[®], Dysport[®] and Myobloc[™]/Neurobloc[®]. *European Journal of Neurology*. 2006;13(Supl 1):11-15.

48. Karsai S, Raulin C. Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg.* 2009;35:1-8.
49. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Shakra AS, Boodhoo T, Messana MAM, Demos G, James L, Beddingfield F, VanDenburgh A, Chapman A, Brin MF. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxin A (Botox®) across multiple indications. *Mov Disord.* 2010;25(13):2211-8.
50. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical Comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov Disord.* 2004;19(8):S129-36.
51. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor AS, Massey JM, Brin MF, Jankovic J, Rodnitzky RL, Singer C, Swenson MR, Tarsy D, Murray JJ, Koller M, Wallace JD. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology.* 1997;49:701-7.
52. Lowe NJ. Overview of botulinum neurotoxin. *J Cosmet Laser Ther.* 2007; 9(1):11-6.
53. Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. *Movement Disorders.* 2004;19(3):303-8.
54. Lee S-K. Antibody-induced failure of botulinum toxin typeA therapy in a patient with masseteric hyperthrophy. *Dermatol Surg.* 2007;33:S105-10.

55. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor AS, Rodnitzky RL, Trosch R, Singer C, Brin MF, Murray JJ, Wallace JD, Hulme AW. Koller M. Safety and efficacy of neurobloc (botulinum toxin B) in type A responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999;53(7):1439-46.
56. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90(6):972-77.
57. Nüfigens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:197-9
58. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicom*. 2001;39:1815-20.
59. Dysport: toxina botulínica tipo A. Ipsen Limited. Dysport. Berkshire, UK. Product information for the health professional. Available at: <http://www.galderma.com.br/inc/downloads/medicamentos/Dysport.pdf>. Accessed December 26, 2013.
60. Carruthers A, Carruthers J, Lowe NJ, Menter A, Gibson J. One-year, randomised, multicenter, two-period study of the safety and efficacy of repeated treatments with botulinum toxin type A in patients with glabellar lines. *J Clin Res*. 2004;7:1-20.
61. Scotland MA, Kowalski JW, Pharm D, Ray BBR. Patient-reported benefit and satisfaction with botulinum toxin type A treatment of moderate to severe glabellar rhytides: results from a prospective open-label study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(5):1386-94.
62. Álvaro LNA, Junyent J, Torrent L. Botulinum toxin and facial palsy. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(4):277-81.

63. Kollewe K, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial spasm and reinnervation synkinesias: long-term treatment with either Botox® or Dysport®. *J Neural Transm.* 2010;117:759-63.
64. Klein AW, Carruthers A, Fagien S, Lowe NJ. Comparisons among botulinum toxins an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:413-22.
65. Marion MH, Sheehy M, Sangla S, Soulayrol S. Dose standardization of botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry.* 1995;59:102-3.
66. Nettar KD, Yu KCY, Bapna S, Boscardin J, Mass CS. An internally controlled, double-blind comparison of the efficacy of OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA. *Arch Facial Plast Surg.* 2011; 37:E1-7.
67. Karsai S, Adrian R, Hammes S, Thimm J, Raulin C. A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol.* 2007;143(11):1447-9.
68. VanSwearingen JM, Brach JS. The facial disability index: reliability and validity of a disability assessment instrument for disorders of the facial neuromuscular system. *Phys Ther.* 1996;76:1288-300.
69. Ho AL, Scott AM, Klassen AF, Cano SJ, Pusic AL, Laeken NV. Measuring quality of life and patient satisfaction in facial paralysis patients: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(1):91-9.
70. Saldanha OR, Salles AG, Ferreira MC, Llaverias F, Morelli LHU, Saldanha Filho OR, Saldanha CB. Aesthetic evaluation of

- lipoabdominoplasty in overweight patients. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:1103-12.
71. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Triple-blind, prospective, internally controlled comparative study between AbobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the treatment of facial rhytids. *Dermatol Ther.* 2013;3:179-89.
 72. Manstein CH, Beidas OE. Comparing clinical efficacy of Botox and Dysport in a small group of patients. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):26e-7e.
 73. Pickett AM, Hambleton P. Dose standardisation of botulinum toxin. *Lancet.* 1994;344:474-5.
 74. Pascual-Pascual SL, Pascual Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Pediatr Neurol.* 2009;13(6):511-5.
 75. Toledo PN Efeito da terapia miofuncional em pacientes com paralisia facial de longa duração associada à aplicação de toxina botulínica. [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. 2006.
 76. May M. Peripheral facial paralysys: diagnosis, prognosis, and treatment. *J Natl Med Assoc.* 1972;424-26.
 77. McCarthy JG, May JW, Littler JW. Plastic Surgery. Philadelphia. Saunders. 1990, vol 3, Cap 42. p. 2237-314. Facial paralysis.
 78. Raia AA, Zerbini EJ. Clínica cirúrgica Alípio Corrêa Netto. 4ª ed. São Paulo. Sarvier. 1988. vol 1, Cap 62, p 465-73. Paralisia Facial.