ANDRÉ GUSTAVO BOMBANA NICOLETTI

**Avaliação da prevalência de glaucoma em pacientes com
blefaroespasma essencial**

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

Área de Concentração: Oftalmologia
Orientadora: Dra. Suzana Matayoshi

**São Paulo
2008**

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. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Darci Bombana,
Exemplo de caráter e dedicação aos filhos e
por seu apoio abnegado à minha formação.

Ao meu tio, Antônio Carlos Bombana,
referência de dedicação ao ensino e pesquisa,
pela atenção, carinho e presteza.

À minha avó, Thereza Frederico Bombana (*in memoriam*),
que partiu há pouco e deixou a todos uma lição de bondade.

À Dra Suzana Matayoshi,
pela orientação nesse estudo e, em especial, pela amizade
e empenho no ensino de Plástica Ocular.

AGRADECIMENTOS

Aos prezados Prof Dr Milton Ruiz Alves, Dr Roberto Murad Vessani e Dr Davi Araf, pela minuciosa revisão do estudo e importantes contribuições.

Ao Dr Giulio Gavini, pela importante ajuda no estudo dos resultados.

À Creusa Dal Bó, pela contribuição na análise do estudo.

À Regina Ferreira de Almeida, pela dedicação à Pós-Graduação da Oftalmologia e pela orientação constante quanto aos compromissos e seus prazos.

Às ortoptistas Patrícia Mucedola e, em especial, Sílvia Bernardoni, pela paciência, interesse e esforço para realização de tantos exames.

Aos amigos Leandro Cabral Zacharias, Luciana Pereira Malta de Alencar e Ricardo Suzuki, pelo exame clínico de pacientes e avaliação de campos visuais.

Ao amigo Frederico Castelo Moura, pelas aulas práticas do *software Endnote*.

Ao amigo Lisandro Sakata, pela importante contribuição na revisão de glaucoma.

Ao Prof Dr Remo Susanna Jr, pela elaboração do desenho do estudo e avaliação de exames.

Ao Prof Dr Egberto Reis Barbosa, pelas discussões sobre distonias.

Ao Prof Dr Mário Luiz Monteiro, pela sua correção e dedicação à Pós-Graduação.

Ao Prof Dr Auro Del Giglio, pelos primeiros ensinamentos sobre pesquisa científica, durante a Graduação em Medicina.

A todos os amigos do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com quem tive o prazer de conviver durante os anos de Residência e Pós-Graduação.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	
3.1. Histórico.....	7
3.2. Epidemiologia.....	9
3.3. Etiologia.....	10
3.4. Quadro Clínico.....	17
3.5. Diagnóstico Diferencial.....	22
3.6. Classificação.....	25
3.7. Tratamento.....	26
3.7.1. Farmacoterapia.....	26
3.7.2. Denervação química do músculo orbicular.....	27
3.7.3. Toxina botulínica.....	28
3.7.4. Cirúrgico.....	33
3.8. Glaucoma.....	36
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	
4.1. Participantes.....	44
4.2. Critérios de inclusão e de exclusão.....	44
4.3. Métodos.....	47
4.4. Análise estatística.....	50
5. RESULTADOS	
5.1. Características demográficas e clínicas.....	53
5.2. Prevalência de glaucoma.....	55
5.3. Resultados de pressão intra-ocular e do teste de sobrecarga hídrica.....	55
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÕES.....	78
8. ANEXOS.....	80
9. REFERÊNCIAS.....	96
APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Dr.	Doutor
D	Dioptrias
Ed.	Edição
Et al.	E outros – do latim <i>et alli</i>
etc	Et cetera
fMRI	Ressonância nuclear magnética funcional
GHT	<i>Glaucoma Hemifield Test</i>
GPAA	Glaucoma primário de ângulo aberto
GPAF	Glaucoma primário de ângulo fechado
h	horas
Inc	Sociedade anônima, do inglês <i>incorporated</i>
Ltda	Limitada
MD	<i>Mean Deviation</i>
ml	mililitro
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
n	número
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Probabilidade estatística
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PIO	Pressão intra-ocular

PSD	<i>Pattern standard deviation</i>
PSH	Prova de sobrecarga hídrica
Kg	Quilograma
SITA	<i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i>
Suppl	Suplemento
U	Unidades
USA	United States of America
=	igual
±	mais ou menos
≥	Maior ou igual
®	Marca registrada
<	Menor
/	por
%	por cento

RESUMO

Nicoletti AGB. *Avaliação da prevalência de glaucoma em pacientes com blefaroespasma essencial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

INTRODUÇÃO: O blefaroespasma essencial é uma distonia focal caracterizada por contrações involuntárias, espasmódicas e bilaterais dos músculos protratores das pálpebras. O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível em adultos de países desenvolvidos e a elevação da pressão intra-ocular é o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença. A contração voluntária forçada das pálpebras pode causar aumentos da pressão intra-ocular de até 90 mmHg. Uma vez que pacientes com blefaroespasma essencial apresentam contrações palpebrais freqüentes e de forte intensidade, eles poderiam compor um grupo de risco para o desenvolvimento do glaucoma. **MÉTODOS:** Vinte e oito pacientes com blefaroespasma essencial e 28 pacientes de grupo controle, formado por indivíduos com doenças palpebrais ou no seu pós-operatório, foram submetidos a um exame oftalmológico completo. No grupo de pacientes com blefaroespasma, a avaliação foi realizada em 8 a 11 dias após o tratamento com toxina botulínica. Efetuou-se exame de refração e medida de melhor acuidade visual corrigida com tabela de Snellen, biomicroscopia em lâmpada de fenda, tonometria de aplanção, campo visual computadorizado, teste de sobrecarga hídrica e biomicroscopia de fundo para avaliação da papila óptica. **RESULTADOS:** 1) A prevalência de glaucoma nos pacientes com blefaroespasma foi significativamente maior do que nos indivíduos do grupo controle, sendo diagnosticada em 14,3% e 3,6% dos casos, respectivamente ($p=0,008$). 2) A pressão intra-ocular foi significativamente maior nos pacientes com blefaroespasma ($15,80 \pm 3,80$ mmHg) do que nos indivíduos do grupo controle ($13,90 \pm 2,75$ mmHg) ($p= 0,004$). 3) O pico da pressão intra-ocular na prova de sobrecarga hídrica foi significativamente maior nos pacientes com blefaroespasma essencial ($18,82 \pm 4,47$ mmHg) do que nos indivíduos do grupo controle ($16,27 \pm 2,69$ mmHg) ($p=0,0421$). **DISCUSSÃO:** Diversos estudos descreveram a influência da compressão palpebral sobre a pressão intra-ocular. A prova de sobrecarga hídrica tem sido considerada uma ferramenta indireta para se avaliar a capacidade do fluxo de drenagem do trabeculado, além de exibir correlação com os picos de pressão intra-ocular que muitas vezes não são detectados em exames de rotina. Os pacientes com blefaroespasma essencial apresentaram pressões intra-oculares e picos de pressão intra-ocular na prova de sobrecarga hídrica mais elevados do que os pacientes do grupo controle, o que poderia indicar um baixo fluxo de drenagem. Estas altíssimas variações de pressão intra-ocular a que estes indivíduos são submetidos constantemente, em pacientes com menor fluxo de drenagem poderiam causar um aumento crônico da pressão intra-ocular e o desenvolvimento do glaucoma. **CONCLUSÕES:** Os resultados observados sugerem que estes pacientes compõem um grupo de risco para o desenvolvimento de glaucoma e esta doença deve ser pesquisada de maneira sistemática na avaliação inicial e durante o seguimento desses casos.

SUMMARY

Nicoletti AGB. Prevalence of glaucoma in patients with essential blepharospasm [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

INTRODUCTION: Essential blepharospasm is a focal dystonia characterised by involuntary, spasmodic, bilateral contractions of eyelid protractors. Glaucoma is the most important cause of irreversible blindness in adults in developed countries and high intraocular pressure is the major risk factor for development of the disease. Voluntary forced eyelid closure can produce an intraocular pressure increase of 90 mmHg. As patients with essential blepharospasm present frequent and strong eyelid contractions, they could be at risk for glaucoma development. **METHODS:** Twenty eight patients with essential blepharospasm and 28 patients of a control group, with eyelid diseases or in the post-operative period, were submitted to a complete ophthalmic examination. In the group of patients with blepharospasm, the evaluation was done between 8 to 11 days after botulinum toxin treatment. We performed refractometry and best corrected visual acuity with Snellen chart, slitlamp biomicroscopy, applanation tonometry, automated perimetry, water drinking test and dilated funduscopy to evaluate optic discs. **RESULTS:** 1) Prevalence of glaucoma in patients with blepharospasm (14,3%) was higher than in the individuals from control group (3,6%) ($p=0,008$). 2) Intraocular pressure was higher in patients with blepharospasm ($15,80 \pm 3,80$ mmHg) than in the individuals from control group ($13,90 \pm 2,75$ mmHg) ($p=0,004$). 3) Intraocular pressure peaks in the water drinking test were higher in patients with essential blepharospasm ($18,82 \pm 4,47$ mmHg) than in the individuals from control group ($16,27 \pm 2,69$ mmHg) ($p=0,0421$). **DISCUSSION:** Several studies reported the influence of eyelid compression over intraocular pressure. The water drinking test has been considered as an indirect tool to measure outflow facility and it has good correlation with intraocular pressure peaks which are frequently missed in routine examinations. Patients with essential blepharospasm had higher mean intraocular pressures and intraocular pressure peaks in the water drinking test than patients from control group, which could indicate low outflow facility. These high intraocular pressure variations in patients with low outflow facility could increase the intraocular pressure chronically and lead to development of glaucoma. **CONCLUSION:** Our results suggest that patients with essential blepharospasm be at higher risks for development of glaucoma and this disease should be always investigated at presentation and during follow-up of these cases.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O blefaroespasma essencial é uma distonia focal caracterizada por contrações involuntárias, espasmódicas e bilaterais dos músculos orbicular da pálpebra (porção orbital e palpebral pré-septal e pré-tarsal), corrugador, prócerus e depressor do supercílio [1]. Há uma predominância do sexo feminino e a idade de início do quadro se situa ao redor dos 55 anos[2]. Inicialmente, os sintomas costumam ser intermitentes, com períodos de remissão e exacerbação. Com a progressão da doença, há grave comprometimento da qualidade de vida, evoluindo, em alguns casos, para cegueira funcional[2].

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível em adultos de países desenvolvidos[3] e a elevação da pressão intra-ocular é o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença, apesar da ênfase recente para fatores não-dependentes da PIO[4]. Diversas variáveis que podem influenciar a PIO foram estudadas, tais como a variação circadiana e postural[5], a movimentação ocular extrínseca, o ato de piscar e a oclusão palpebral[6, 7].

A contração voluntária forçada das pálpebras pode causar aumentos da PIO para até cerca de 110 mmHg[7]. Nos indivíduos com blefaroespasma essencial há contrações involuntárias, de forte intensidade nos casos bem estabelecidos e ao longo de todo o dia, cedendo apenas com o repouso do paciente. Uma vez que essas contrações são freqüentes nesses doentes e causam aumentos da PIO de tal magnitude, é viável aceitar que eles poderiam compor um grupo de risco para o desenvolvimento de glaucoma.

Nesse estudo, avaliou-se a prevalência de glaucoma em pacientes portadores de blefaroespasma essencial, acompanhados no Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como principais objetivos:

1. Comparar a prevalência de glaucoma em pacientes portadores de blefaroespasma essencial com pacientes do grupo controle.
2. Comparar a pressão intra-ocular de pacientes portadores de blefaroespasma essencial com pacientes do grupo controle.
3. Comparar os resultados do teste de sobrecarga hídrica de pacientes com blefaroespasma essencial com pacientes do grupo controle.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

No século dezesseis, o pintor holandês Pieter Brueghel retratou um indivíduo com uma expressão facial grotesca, com espasmos palpebrais, dos músculos da região inferior da face e pescoço. Sua pintura, intitulada “De Gaper” (figura 1), é o primeiro registro conhecido do blefaroespasma. Naquela época, tais pacientes eram considerados portadores de desequilíbrios mentais e seus sintomas eram negligenciados.

Figura 1- “De Gaper”, obra do pintor holandês Pieter Brueghel, no século dezesseis.

Historicamente, poucos avanços foram feitos para a compreensão e o tratamento do blefaroespasma e das distonias associadas e até a metade do

século XX, a maioria dos pacientes ainda era considerada mentalmente instável.

O primeiro registro do blefaroespasma na Literatura Médica foi em 1870, quando Talkow* citado por Anderson (1998)[2] descreveu pacientes com espasmos faciais e palpebrais. Em 1910, Meige ** citado por Henderson[1], um neurologista francês que participava de diversas conferências sobre blefaroespasma cunhou o termo “espasmo do terço-médio da face” (*spasme facial median*), que posteriormente foi substituído para Síndrome de Meige.

Henderson[1], baseado nos registros da Clínica Mayo, descreve o tratamento que vinha sendo oferecido aos pacientes na primeira metade do século XX. Diversas medicações foram utilizadas de forma empírica, tais como anti-parkinsonianos, hipnóticos e anfetaminas, com resultados pouco duradouros e acompanhados por diversos efeitos colaterais. Alguns pacientes também foram submetidos a sessões de psicoterapia, sem resultados práticos. Os procedimentos cirúrgicos que eram realizados na época eram direcionados para a destruição do nervo facial após sua emergência pelo forame estileomastóideo. Injeções de álcool (provavelmente o tratamento mais antigo do blefaroespasma), eletrocoagulação e ressecções cirúrgicas do nervo facial e músculo orbicular eram preconizados. Entretanto, os pacientes sofriam com altas taxas de recorrência e importantes efeitos colaterais decorrentes da disfunção desse nervo, como perda da expressão e/ou movimentação facial, de tal forma que o tratamento podia ser tão debilitante quanto a doença.

* Talkow J. Klonische krampfe der angelinder: neurotomie der supraorbitalnerven. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1870. 8: p.129-45.

** Meige H: Les convulsions de la face: une forme clinique de convulsion faciale, bilatérale et médiane. *Rev Neurol* (Paris), 1910. 10: p.437-43.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Poucos são os estudos epidemiológicos disponíveis sobre blefaroespasma essencial. Defazio e Livrea[8] especulam que isso se deve à raridade da doença, à sua morbidade relativamente baixa e ao fato de ser subdiagnosticada, devido à ausência de testes diagnósticos ou biomarcadores. Em uma revisão da Literatura, esses autores relacionaram cinco estudos populacionais que estimaram que a prevalência de blefaroespasma varia entre 16 e 133 casos por milhão[8]. Esta grande variabilidade resulta de diferenças, tanto entre as populações comparadas, quanto entre o desenho de cada um dos estudos. Em uma avaliação mais recente, Cossu *et al.*[9] estimaram a prevalência do blefaroespasma essencial na ilha de Sardenha (Itália), por meio da busca pelo tratamento com toxina botulínica. Devido às características geográficas da região, os autores acreditam que os doentes procuram atendimento dentro da ilha e por isso podem confiar em estatísticas baseadas nos registros de atendimento. A prevalência encontrada foi de 32,2 casos por milhão de habitantes.

A incidência de blefaroespasma essencial foi calculada em apenas dois estudos do mesmo grupo. Entre os anos de 1950 a 1982, Nutt *et al.*[10] estimaram a incidência anual da doença em Olmsted County, Minnesota (Estados Unidos da América) em 0,47 casos/ 100.000 habitantes. Posteriormente, Bradley *et al.*[11] detectaram a ocorrência anual de 1,2 casos/ 100.000 habitantes na mesma população, entre os anos de 1976 a 1995.

A idade média do início dos sintomas de blefaroespasma é de 56 anos, conforme o registro inicial de Henderson [1]. Anderson *et al.* [2] avaliaram retrospectivamente através de questionários, 1653 pacientes com blefaroespasma, sendo o maior grupo de doentes já estudado. Esses autores encontraram uma idade média de 55,5 anos.

Há predominância do sexo feminino nessa doença, e a proporção de casos femininos/ masculinos varia entre 2 e 3 /1 na maioria dos estudos realizados [2, 8, 12-14].

3.3 ETIOLOGIA

A etiologia do blefaroespasma essencial permanece desconhecida. Anderson *et al.*[2] afirmam que os inúmeros estudos, relatos e a observação de pacientes indicam que essa doença tem uma origem multifatorial. Esses autores acreditam na inexistência de um centro específico causador da doença; essa, segundo eles, ocorreria por um circuito superativado, que não estaria sendo modulado. Esse circuito se constitui em uma via aferente, um centro de controle e uma via eferente. A via aferente recebe estímulos diversos, como luz, irritação ocular, dor, estresse, fatores emocionais, etc. Esses estímulos são transmitidos a um centro de controle, ainda não identificado, mas provavelmente dentro ou próximo dos gânglios da base. Mesencéfalo ou tronco cerebral seriam outras localizações possíveis. A via eferente é transmitida via núcleo facial, nervo facial e músculos protratores, determinando a contração

palpebral. Esse circuito poderia entrar em um ciclo vicioso, no qual ocorrendo uma maior aferência, haveria uma maior eferência. E, quanto mais espasmos, mais estresse, irritação ocular, reiniciando-se o ciclo. O centro de controle, seja por predisposição genética, seja por lesão, seria incapaz de modular este circuito superativado.

Schicatano *et al.*[15] criaram um modelo animal, em ratos, no qual foram capazes de simular um quadro de blefaroespasma. Esse ocorreu após realizarem duas alterações no reflexo trigeminal do piscar: A) destruição inferior a 30% dos neurônios que contêm dopamina no corpo estriado e B) enfraquecimento do músculo orbicular, após secção do nervo facial. Isoladamente, nenhuma das duas intervenções podia causar o blefaroespasma; porém, quando combinadas, determinavam espasmos palpebrais bilaterais importantes. Esses autores concluíram que tal reflexo tem sua excitabilidade modulada pelos gânglios da base; quando esses têm sua concentração de dopamina reduzida, configura-se uma condição permissiva para que o reflexo trigeminal do piscar se desregulasse e, diante de aferências aumentadas, como em uma irritação ocular, ocorreria o desenvolvimento do blefaroespasma.

Micheli *et al.*[16] detectaram sinais de parkinsonismo em 11 de 105 (11,53%) pacientes com blefaroespasma e em apenas 2 de 105 (1,92%) indivíduos sadios do grupo controle. O tempo médio para o desenvolvimento da doença de Parkinson nesses casos foi de $3,6 \pm 5,2$ anos após o início dos espasmos. Os autores citam o modelo animal de Schicatano *et al.*[15] e comentam que, extrapolando os resultados para seres humanos, talvez uma

diminuição inicial dos níveis de dopamina nos gânglios da base levam ao desenvolvimento do blefaroespasma essencial e reduções adicionais desses níveis ao longo do tempo, poderiam causar o estabelecimento da doença de Parkinson.

Tan *et al.*[17] avaliaram 164 indivíduos com espasmo hemifacial e observaram que 9 (5,5%) pacientes apresentavam blefaroespasma essencial concomitantemente. Em seis (66,7%) deles, o blefaroespasma se iniciou em média 0,8 ano após o espasmo hemifacial, quando esses doentes estavam sendo submetidos ao tratamento com toxina botulínica. Os autores também citam o modelo animal de Schicatano *et al.*[15], lembrando que a fraqueza do músculo orbicular atuou como um gatilho para o desenvolvimento dos espasmos nos ratos. Consideram então, que a paralisia do músculo orbicular obtida com o tratamento com a toxina poderia ter sido uma aferência que aumentou a excitabilidade do reflexo do piscar.

McCann *et al.*[18] observaram que diversos estudos sobre pacientes com blefaroespasma referem que a maioria desses pacientes apresentam sintomas sensitivos oculares (irritação, olho seco e principalmente fotofobia) e que esses poderiam ser mantidos pelo sistema nervoso simpático, implicado na manutenção de algumas síndromes de dor crônica. Dezenove pacientes foram submetidos a bloqueios simpáticos cervicais com lidocaína e 13 deles (68,4%) apresentaram melhora dos sintomas oculares e também 13 pacientes (68,4%) passaram a tolerar estímulos luminosos por maiores períodos de tempo. Os autores especularam que o sistema simpático faria parte de uma via que produz

fotofobia e causa hiperativação de interneurônios do tronco cerebral que modulam o reflexo do piscar.

Elston *et al.*[19] avaliaram os registros de prontuários de 170 pacientes com blefaroespasma e identificaram 69 pacientes (40,6%) que apresentaram doenças oculares inicialmente e que foram sucedidas pelos espasmos. Dezenove pacientes foram atendidos com doença ocular unilateral, aguda e dolorosa, com boa resposta ao tratamento. Esses indivíduos geralmente piscavam excessivamente como parte do complexo de sintomas que experimentavam e os espasmos palpebrais se iniciaram em até seis meses após o tratamento em 16 deles. Os autores afirmam que essa estreita relação temporal pode sugerir que quadros oculares ou palpebrais dolorosos podem ter sido responsáveis pelo início da distonia. Outros cinquenta pacientes foram atendidos inicialmente por doença ocular bilateral, sendo que a maior parte dos casos foi por blefarite ou síndrome do olho seco. O desenvolvimento dos espasmos, nesses casos bilaterais, foi mais tardio, ocorrendo após 2 anos em 37 casos (média: 3,7 anos).

Alguns autores aplicaram métodos de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET)[20] e ressonância nuclear magnética funcional (fMRI) [21, 22] para tentar elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do blefaroespasma. Schmidt *et al.*[21] realizaram exames de fMRI em 6 pacientes com a doença e em todos eles puderam correlacionar ativação uni ou bilateral do putâmen com os espasmos palpebrais. Os autores não detectaram qualquer sinal de ativação de gânglios da base ou do tálamo de indivíduos

sadios durante contrações voluntárias das pálpebras. Baker *et al.*[22] realizaram exames de fMRI em 5 indivíduos sadios e em 5 pacientes com blefaroespasma, a fim de mapear áreas de ativação corticais e sub-corticais durante os atos de piscar voluntário e involuntário. Os pacientes com a doença exibiram maior ativação durante o piscar voluntário e involuntário no córtex visual anterior, córtex cingulado anterior, córtex motor primário, região central do tálamo e cerebelo superior. Os autores concluem que pode haver um componente cortical excessivamente ativo nos pacientes com blefaroespasma.

Outra evidência da participação de núcleos da base na fisiopatologia do blefaroespasma é fornecida pelo relato de Grandas *et al.*[23], que descrevem o caso de uma paciente que apresentou blefaroespasma secundário bilateral reflexo após sofrer acidente vascular cerebral, com infarto do corpo estriado direito (envolvia putâmen e núcleo caudado). Casos de blefaroespasma secundários a lesões do tronco cerebral superior[24] , tálamo[25] e região pontina inferior[26] também foram descritos.

Diversos estudos forneceram evidências de que o blefaroespasma pode se manifestar em famílias[27-31], sendo que os casos familiares variaram entre 12 a 29%. Defazio *et al.* descreveram duas famílias italianas com membros acometidos pela doença e concluíram que o padrão de envolvimento sugeria herança autossômica dominante, com baixa penetrância [32]. Esses mesmos autores, em um estudo posterior[30], submeteram a exame neurológico 233 parentes de primeiro grau de 56 pacientes com blefaroespasma essencial, ainda que fossem completamente assintomáticos. Entre os 56 pacientes com a

doença, quinze (27%) tinham pelo menos um parente de primeiro grau afetado por alguma distonia de início no adulto, sendo que apenas 5 deles tinham um parente com blefaroespasma essencial. Os outros dez pacientes tinham parentes afetados por outras distonias, tais como distonia oromandibular focal, distonia craniocervical segmentar, distonia cervical focal e distonia focal de mãos. Os autores afirmam que essa heterogeneidade do fenótipo da distonia sugere que famílias de pacientes com blefaroespasma podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento das distonias de início no adulto do que em relação ao blefaroespasma essencial. Além disso, como cerca de um quarto dos pacientes com espasmos têm parentes de primeiro grau com a doença, os autores concluem que se a história familiar resulta de fatores genéticos, o padrão provável de transmissão é autossômico dominante, com uma penetrância reduzida de cerca de 20%.

Waddy *et al.*[29] já tinham encontrado resultados bastantes semelhantes. Os autores estudaram 40 pacientes com distonias focais e seus 153 familiares de primeiro grau, em quem diagnosticaram 9 casos de distonia. Desse modo, quase um quarto dos casos (9 em 40) de distonias focais eram familiares. Entre os casos-índice, três pacientes tinham blefaroespasma e esses tinham 4 parentes com distonias- três também apresentavam blefaroespasma e o outro portava o diagnóstico de distonia segmentar. Os autores discutem que pela distribuição dos casos, o padrão de herança provável seria o autossômico dominante, com penetrância reduzida. Eles não foram, entretanto, capazes de estimar o grau exato de penetrância.

Por outro lado, Micheli *et al.*[31] descreveram 2 famílias com distonias focais de início no adulto, sendo que, em uma delas, havia o predomínio de casos de Síndrome de Meige, não tendo sido possível identificar o padrão de hereditariedade envolvido na transmissão, apesar de terem traçado heredogramas bastante completos.

Muitos pacientes relatam um estresse importante como causa do blefaroespasma[2]. Johnson *et al.*[33] estudaram pacientes com blefaroespasma essencial e espasmo hemifacial e os compararam a um grupo controle, em relação à ocorrência de grandes eventos estressantes da vida (*stressful life events*), tais como: morte do cônjuge, infidelidade conjugal, divórcio, incêndio residencial, sérias dificuldades no trabalho e falência. Esses autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao número de eventos estressantes ocorridos durante a vida, mas observaram que os espasmos faciais começaram dentro de um ano após um desses eventos em 16 de 23 (70%) participantes do estudo. Além disso, o intervalo mais curto entre 2 eventos estressantes foi identificado para cada indivíduo. Esse intervalo foi significativamente menor em pacientes com espasmos (4 meses) do que nos pacientes do grupo controle (3 anos). Dezoito (90%) em 20 indivíduos tinham tido 2 eventos estressantes separados por um período de 1 ano ou menos.

Hall *et al.*[12] avaliaram 159 pacientes com blefaroespasma essencial e 91 pacientes com espasmo hemifacial e observaram que os primeiros foram 2 vezes mais propensos a preencher os critérios diagnósticos para distúrbios de

ansiedade do que os últimos. Os autores não estabeleceram uma maior associação entre sintomas obsessivo-compulsivos e blefaroespasma.

Defazio *et al.*[13], em um estudo multicêntrico de caso-controle, avaliaram a influência do tabagismo e da ingestão de café sobre o risco do desenvolvimento do blefaroespasma essencial. Empregando questionários, encontraram uma associação inversa significativa entre a ocorrência da doença e o consumo de café. Uma xícara de café a mais por dia aumenta a idade de início dos espasmos em 1,7 anos. Os autores também encontraram uma associação inversa com tabagismo, porém não significativa quando ajustada pelas variáveis de confusão.

3.4 QUADRO CLÍNICO

O blefaroespasma essencial é uma distonia focal caracterizada por contrações involuntárias, espasmódicas e bilaterais dos músculos orbicular da pálpebra (porção orbital e palpebral pré-septal e pré-tarsal), corrugador, prócerus e depressor do supercílio [1] (figura 2).

Figura 2- Músculos importantes para a função palpebral, intactos e identificados por letras. (A) Frontal, (B) Corrugador do supercílio, (C) Orbicular, porção orbital, (D) Orbicular, porção pré-septal, (E) Orbicular, porção pré-tarsal e (F) Prócerus. Adaptado de Jordan *et al.* [34].

No início do quadro, os pacientes referem sintomas insidiosos, com aumento da frequência ou duração do ato de piscar ou mesmo dificuldade em manter os olhos abertos. No estudo de Anderson *et al.*[2], os sintomas iniciais incluíram um aumento da frequência de piscar em 77% dos casos, espasmos palpebrais em 66%, espasmo do terço médio ou inferior da face em 59% , irritação ocular em 55%, espasmo do supercílio em 24% e tiques palpebrais em 22% dos pacientes. Os distúrbios faciais inferiores associados ao blefaroespasma incluíram movimentos mandibulares involuntários em 25%, espasmos cervicais em 24%, dificuldade para falar em 23%, dificuldade para deglutição em 21% e dificuldades respiratórias em 20%. Envolvimento extra facial também foi relatado, incluindo alterações do equilíbrio em 40% dos pacientes, espasmos de membros superiores ou inferiores em 17%, distonia

focal do escritor em 12% e espasmos abdominais em 10% dos pacientes. Jankovic *et al.* estudando 100 pacientes com blefaroespasma observaram que 33 indivíduos (33%) apresentavam tremor essencial e 9 (9%) doentes tinham sintomas da doença de Parkinson[35].

A maioria dos pacientes com blefaroespasma também apresentam uma produção de lágrimas deficiente[2, 18, 19, 36], o que tende a causar também irritação ocular e conseqüentemente agravar os espasmos. Elston *et al.*[19] avaliaram 272 pacientes com blefaroespasma essencial e em 154 indivíduos (57%) haviam queixas oftalmológicas no início do quadro, incluindo irritação, fotofobia, sensação de olhos secos ou de corpo estranho. McCann *et al.*[18] observaram que 52,6% dos pacientes com blefaroespasma essencial apresentavam ceratopatia ponteadas superficial em pelo menos um dos olhos e 95% dos casos tinham doença da superfície ocular documentada por teste de Schirmer, tempo de rompimento da lágrima e ceratopatia ponteadas. Costa *et al.*[37] avaliaram o filme lacrimal de pacientes com blefaroespasma e descreveram que todos os pacientes referiram pelo menos algum sintoma de olho seco.

Alguns fatores podem agravar o blefaroespasma, tais como: claridade, estresse, fadiga, dirigir, ler e assistir televisão. Nas maiores séries, a maioria dos pacientes apresentam queixas de fotofobia ou irritação ocular que precede ou acompanha os espasmos palpebrais[1, 2, 19]. Ao contrário, dormir, relaxar, falar, andar e o uso de colírios lubrificantes costumam melhorar os espasmos[1, 2, 34]. Alguns pacientes aprendem a evitar situações que agravam a condição,

enquanto outros desenvolvem maneirismos que envolvem o uso de outros músculos inervados pelo nervo facial ou atos de concentração mental para diminuir a frequência e intensidade dos espasmos. Estes maneirismos incluem cantar, bocejar, tossir, abrir a boca, apertar o nariz, mascar chicletes, comer, falar continuamente, esfregar as pálpebras, cobrir um dos olhos, pressionar outras áreas da face, tocar piano, resolver palavras-cruzadas, etc[1, 35].

Os espasmos palpebrais vão ficando cada vez mais freqüentes e intensos e os pacientes podem se tornar funcionalmente cegos, socialmente reclusos e incapazes de trabalhar ou de cuidar de si próprios. Henderson[1] classificou 12% dos pacientes de sua série como funcionalmente cegos. No estudo de Anderson *et al.*[2], a progressão dos sintomas para um envolvimento debilitante ocorreu ao longo de semanas em 11%, meses em 37% e anos em 52% dos pacientes.

Um curso oscilante entre remissões e exacerbações é comum e durante a progressão pode haver o comprometimento dos músculos da região inferior da face ou de músculos cervicais[34]. Nesses casos, à dificuldade visual, podem somar-se distúrbios nutricionais e perda de peso decorrentes de dificuldades de deglutição. Weiss *et al.*[38] compararam as distonias primárias de início focal e observaram que os pacientes com blefaroespasma foram os que mais progrediram com envolvimento de outros grupos musculares. Quarenta e cinco pacientes (58%) experimentaram acometimento de outras regiões durante a evolução da doença, sendo que a região inferior da face e o pescoço foram os locais mais afetados, em 45% e 31% dos casos

respectivamente. Esses autores observaram ainda que os pacientes que iniciaram com os espasmos palpebrais mais cedo (48 ± 12 anos) tiveram uma menor propensão de evoluir com envolvimento dos demais grupos musculares do que os pacientes que desenvolveram a doença mais tardiamente (55 ± 14 anos; $p=0,04$).

Os músculos protratores (corrugador, prócerus e orbicular) são responsáveis pela oclusão palpebral; os músculos retratores (levantador da pálpebra superior, músculo de Muller e frontal) abrem as pálpebras superiores. A ação constante dessas forças oponentes, concomitante a tentativas manuais de abertura palpebral, causam diversos problemas perioculares nos pacientes com blefaroespasma. Distensão da pele, com perda de suas aderências ao músculo orbicular subjacente, causa dermatocálase. Ptose dos supercílios decorre de fraqueza do suporte fascial e ptose palpebral deriva de atenuação e desinserção da aponeurose do músculo levantador da pálpebra superior. Alongamento dos tendões cantais medial ou lateral também podem estar presentes, causando ectrópio ou entrópio das pálpebras inferiores. Essas deformidades palpebrais secundárias à doença podem ser funcionalmente tão debilitantes quanto os espasmos em si [34].

O comprometimento das atividades de vida diária dos pacientes pode ser importante. Cinquenta e oito por cento dos 1653 pacientes que responderam ao questionário de Anderson *et al.*[2] declararam estar incapazes de dirigir veículos, 46% incapazes de ler, 41% de assistir televisão, 29% de trabalhar e 18% de sair de casa sozinhos. Entre os pacientes que ainda trabalhavam,

apenas 10% referiam ser capazes de executar entre 80 e 95% de suas atividades laborais. Apenas 14% dos pacientes com blefaroespasma essencial afirmaram não apresentar comprometimento significativo de suas atividades de vida diária. De fato, Hall *et al.*[39], aplicando questionário desenvolvido e testado por Mangione *et al.* [40] para avaliação de pacientes com doenças oculares com sério comprometimento visual (catarata senil, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, glaucoma primário de ângulo aberto, retinite por citomegalovírus), obteve escores de dificuldade para realização de tarefas visuais semelhantes aos obtidos pelos portadores dessas doenças crônicas do envelhecimento ocular.

O impacto psicológico dessa doença pode ser muito grande- sintomas de depressão, ansiedade, obsessivo-compulsivos freqüentemente estão associados aos espasmos[2, 34, 35, 39].

Por ser uma doença rara, muitos médicos não a conhecem e encaminham o paciente para avaliação psiquiátrica. Em média, nos Estados Unidos da América, os doentes visitam 4 médicos até que o diagnóstico correto seja estabelecido[2].

3.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Avaliação oftalmológica completa e exame neurológico são importantes para se estabelecer o diagnóstico de blefaroespasma essencial [34]. Espasmos palpebrais reflexos podem ser secundários a irritações corneanas presentes em

pacientes com síndrome do olho seco, entrópio espástico, triquíase, blefarite, entre outras condições. Indivíduos com dor ocular ou fotofobia decorrente de quadros de uveíte anterior ou catarata subcapsular posterior também podem apresentar um blefaroespasmo reflexo.

Fasciculações do músculo orbicular, conhecidas como mioquímia, são geralmente unilaterais e temporárias, ocorrendo especialmente em períodos de estresse físico ou emocional, fadiga ou consumo excessivo de café [41].

No caso de fasciculações do músculo orbicular, que se iniciam na região periocular e gradualmente envolvem músculos inferiores da face, innervados pelo nervo facial, o diagnóstico é espasmo hemifacial. Esses espasmos são involuntários, agravados por estresse e podem persistir durante o sono[42]. Wang e Jankovic [42] avaliaram os prontuários de 158 pacientes com espasmo hemifacial e observaram que contrações envolvendo a região periocular estavam presentes em 142 casos (90%), ocorrendo posteriormente o envolvimento dos músculos inferiores da face. Assim como no blefaroespasmo essencial, os pacientes referiam piora dos sintomas diante de estresse, ansiedade e fadiga, melhorando com relaxamento. Entretanto, diferentemente do que ocorre no blefaroespasmo, 80% dos pacientes avaliados referiam persistência dos espasmos durante o sono. Frequentemente há fraqueza dos músculos da face, achado não presente no blefaroespasmo, em que a força da musculatura facial é normal ou mesmo aumentada[34]. Assim como a neuralgia do trigêmio, o espasmo hemifacial é considerado uma síndrome de *loop* vascular, por ser resultante da compressão da emergência do nervo facial por

um vaso sanguíneo com curso anormal[43]. Essa síndrome pode ser causada por qualquer artéria da fossa posterior, mas as mais envolvidas são: basilar, vertebral, cerebelar inferior anterior e posterior. Processos patológicos que levam à alteração do curso dos vasos costumam estar presentes, como aterosclerose, hipertensão e doenças do tecido conjuntivo[43]. Embora muito menos comum, a compressão do nervo facial também pode ocorrer dentro do osso temporal, devido a presença de tumores[44]. Na série de Wang e Jankovic[42], foram encontrados 2 casos (1,3%) de tumores intracranianos. Esses autores também observaram que três pacientes (1,9%) com espasmo hemifacial apresentavam infartos lacunares pontinos. Apesar de estudos de imagem não terem valor na investigação do blefaroespasma essencial, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear devem ser realizadas nos casos de espasmo hemifacial, para descartar a presença de tumores na fossa posterior ou evidenciar compressão nervosa por vasos aberrantes [34, 43].

A apraxia de abertura palpebral é uma anormalidade motora caracterizada pela dificuldade em iniciar o movimento de elevação da pálpebra superior. Por ação do músculo frontal, ocorre elevação dos supercílios, sem que ocorra a abertura palpebral. Alguns autores acreditam que a apraxia seja o resultado de contrações persistentes, de baixa intensidade do músculo orbicular, que se opõe à ação do músculo levantador da pálpebra superior[45, 46]. Jordan *et al.* [47] identificaram 7 casos (7%) de pacientes com apraxia de abertura palpebral entre 100 pacientes portadores de blefaroespasma

essencial. No entanto, em um estudo recente [46] do mesmo grupo, os autores afirmam que certamente a incidência dessa complicação é muito superior aos 7% relatados anteriormente e isso se deve a um melhor entendimento e reconhecimento da afecção.

Tique facial constitui diagnóstico de exclusão. Em contraste com o blefaroespasma, está sob controle voluntário, não melhora com repouso e é geralmente observado em pacientes jovens[34].

3.6 CLASSIFICAÇÃO

Espasmos isolados às pálpebras estão presentes na minoria dos pacientes. Henderson[1] encontrou espasmos em outros músculos da face em 22% dos pacientes com blefaroespasma. Os neurologistas Jankovic e Ford [35] observaram espasmos em músculos extra-oculares em 77% dos casos. Esses autores atribuem tal diferença a *viés* de seleção, pois provavelmente pacientes com movimentos faciais mais generalizados sejam preferencialmente encaminhados para neurologistas.

Anderson *et al.*[2] apresentaram uma classificação clínica com propósito de diagnóstico e tratamento:

1. Blefaroespasma: espasmos somente das pálpebras.
2. Síndrome de Meige: espasmos palpebrais e do terço médio da face (faciais, mandibulares, orais, linguais e laríngeos).

3. Síndrome de Brueghel: espasmos palpebrais associados com espasmos importantes da região inferior da face e do pescoço.
4. Distonia cranial segmentar: espasmos palpebrais e faciais, associados com espasmos de outros nervos cranianos em adição ao nervo facial.
5. Distonia generalizada: espasmos palpebrais e faciais, associados com espasmos em outras regiões do corpo.

3.7 TRATAMENTO

3.7.1 FARMACOTERAPIA

Várias drogas têm sido testadas no manejo de pacientes com blefaroespasma, com resultados limitados e temporários na maioria dos casos [48]. A lista inclui antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, estimulantes, sedativos, parassimpaticomiméticos, antimuscarínicos, inibidores da síntese de catecolaminas, anti-histamínicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, entre outras [34]. Estas últimas têm sido testadas [35] pela associação com doença de Parkinson. Relaxantes musculares (diazepam, baclofen e orfenadrina) têm resultados satisfatórios em alguns pacientes, particularmente para espasmos da região inferior da face e pescoço, persistentes após miectomia ou aplicação de toxina botulínica [34, 48].

No estudo de Anderson et al. [2], dos 1653 pacientes com blefaroespasma, 1162 (70%) tinham sido tratados com alguma medicação oral

e apenas quarenta e três por cento destes referiram ter experimentado alguma melhora. Entre estes, 52% perceberam melhora inferior a 50%, 22% notaram melhora entre 50% e 75%, 14% entre 75% e 90% e apenas 12% observaram melhora superior a 90%.

3.7.2 DENERVAÇÃO QUÍMICA DO MÚSCULO ORBICULAR

Doxorrubicina é uma droga antimitótica e antimetabólica, com propriedades miotóxicas [49]. Aplicações no músculo orbicular provocam uma denervação ou miectomia química. Estudos em animais demonstraram que esse agente causa atrofia importante das células musculares em cerca de 21 dias após sua administração, poupando o tecido circunjacente [49]. As aplicações da droga são realizadas em intervalos de 10 a 14 semanas e o tratamento é interrompido quando os espasmos cessam, o que pode requerer múltiplas sessões ao longo de um ano ou mais [50]. Wirtschafter e McLoon[50] descreveram os resultados obtidos após aplicação de doxorrubicina em 18 pacientes com blefaroespasma. Apenas 10 pacientes completaram o tratamento, sendo que 9 (90%) desses foram considerados curados, permanecendo entre 1 a 6 anos (média= 3 anos) sem a necessidade de tratamento adicional dos espasmos. As principais razões para a descontinuidade do tratamento, ocorrida em 8 (45%) de 18 pacientes, foram uma esperança (injustificável, segundo os autores) de cura com apenas uma

aplicação e pelas alterações cutâneas importantes em relação à redução dos espasmos após a primeira administração.

As principais complicações relacionadas ao uso da droga são cutâneas, como a formação de úlceras, ectrópio cicatricial, alterações pigmentares, entre outras [50].

Trata-se portanto de um método eficaz para o tratamento do blefaroespasma, embora tenha o seu uso bastante limitado pelas alterações cutâneas e seja empregado por poucos profissionais atualmente.

3.7.3 TOXINA BOTULÍNICA

O uso da toxina botulínica foi introduzido por Scott [51] em 1980, como uma alternativa para o tratamento do estrabismo. Atualmente, a toxina é a terapia de escolha para pacientes com blefaroespasma [52]. A toxina botulínica do tipo A, uma proteína composta por 2 cadeias, é uma das sete neurotoxinas produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum* [36]. Essas atuam no sistema nervoso periférico, inibindo a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, resultando em paralisia temporária dos músculos injetados após cerca de 4 dias [36, 52-54].

Aplicações subcutâneas na pálpebra superior e inferior têm alto grau de aceitação por parte dos pacientes [34]. A maioria dos pacientes com blefaroespasma essencial requer nova aplicação após 12 a 16 semanas [34, 36, 54-56]. Em nosso meio, Costa *et al.* [57] avaliaram a eficácia desse

tratamento por meio de questionários e 15 em 25 pacientes (60%) com blefaroespasma essencial ou síndrome de Meige referiram tempo de remissão entre 3 e 4 meses e 10 em 15 pacientes (40%) disseram apresentar efeito por apenas 1 a 2 meses. Hsiung *et al.* [58] estudando diversos tipos de distonias, observaram que os pacientes com blefaroespasma são aqueles que mantêm as melhores respostas à toxina ao longo do tratamento, sendo que 33 em 36 (92%) e 18 em 20 (90%) pacientes apresentam boas respostas após 2 e 5 anos respectivamente.

Uma unidade da droga é igual à quantidade de toxina capaz de matar 50% dos ratos de um grupo de fêmeas de 18 a 20g da raça *Swiss-Webster* [52]. A dose letal em macacos juvenis é de cerca de 40 U/ Kg de peso corporal, o que é cerca de 5 vezes a dose preconizada para o tratamento de distonias focais[54].

Alguns autores referem que as primeiras aplicações trazem melhores resultados [34, 55, 56]. Após algumas aplicações, os pacientes requerem doses maiores, que têm menos efeito e duram menos tempo. Ainsworth e Kraft [56] observaram que pacientes com blefaroespasma necessitaram de um aumento de 50% da dose nas primeiras 12 aplicações. Entretanto, o intervalo livre de sintomas não diminuiu significativamente ao longo do tratamento, embora tenha havido tendência a declínio discreto na duração do alívio. Snir *et al.* [55] avaliaram retrospectivamente 17 pacientes acompanhados por 4 a 6 anos com blefaroespasma e que haviam sido submetidos ao tratamento com toxina botulínica do tipo A. A fim de se obter um alívio dos espasmos que durasse um

mínimo de 3 a 4 meses, a dose de toxina por paciente aumentou de 16.0 ± 1.4 U para 24.2 ± 1.4 U durante o período. As alterações na dose de toxina são arbitrárias e baseadas na experiência do médico. Essa alteração da dose pode ser necessária devido à formação de anticorpos circulantes neutralizadores da toxina botulínica, conforme postulado por diversos autores [59-62].

A resistência à aplicação ao longo do tempo (resistência secundária) pode ser devida às suas propriedades imunológicas, que estimulam a produção de anticorpos, tornando os tratamentos adicionais ineficazes [59, 60]. Essa imunogenicidade depende da dose por injeção, da aplicação de doses adicionais em curtos espaços de tempo, da dose acumulada e da frequência de injeções. Entretanto, a dose mínima exata e a frequência necessária para induzir a formação de anticorpos ainda é desconhecida [61]. Jankovic e Schwartz [62] descreveram uma diferença significativa na dose acumulada do tratamento, entre pacientes com anticorpos e sem anticorpos contra a toxina botulínica. De fato, Greene *et al.* [60] observaram que pacientes resistentes à toxina receberam doses mais altas no início do tratamento ou aplicações adicionais em curto espaço de tempo, quando comparados com pacientes respondedores e os primeiros também tinham alta prevalência de anticorpos neutralizadores. A resposta ao tratamento foi perdida em 15,6 meses em média, mas a soropositividade foi documentada somente após cerca de 22,5 meses de tratamento. Aparentemente, injeções de pequenos volumes, com altas doses, que localizam a toxina são superiores aos tratamentos com grandes volumes e doses baixas, em que ocorre difusão da toxina para os músculos adjacentes.

Esses achados foram confirmados por Jankovic *et al.* [62], que demonstraram a associação entre altas doses e injeções freqüentes com antigenicidade e aumento da produção de anticorpos neutralizadores da toxina.

A quantidade de neurotoxina não ativada também contribui para a carga total de proteína da toxina, contribuindo pouco com sua eficácia terapêutica [63]. A redução dessa porção diminuiria o estímulo para o sistema imunológico. Sankhle *et al.* [63] demonstraram que pacientes com anticorpos podem se tornar soronegativos após vários meses sem exposição à toxina botulínica do tipo A e apresentar novamente boa resposta à sua aplicação. Entretanto, essa causa rápida formação de anticorpos neutralizadores novamente.

A resistência primária à toxina botulínica (pacientes que não respondem ao tratamento, desde a primeira aplicação) é inferior a 10% dos casos [58].

Casos de apraxia de abertura palpebral muitas vezes são diagnosticados erroneamente como sendo insucessos do tratamento com toxina botulínica. Em um estudo recente [46], entre 51 pacientes submetidos a miectomia superior por não responderem à toxina botulínica, 45 (88%) apresentavam o diagnóstico de apraxia de abertura palpebral.

Adicionalmente, Huang *et al.* [53] demonstraram que diversas medicações sistêmicas usadas cronicamente podem interferir no efeito terapêutico da toxina.

No estudo de Anderson *et al.* [2], 1083 pacientes (66%) foram submetidos ao tratamento com toxina botulínica. Oitenta e seis por cento dos indivíduos referiram melhora dos espasmos. Entre esses, 24% apresentaram

melhora inferior a 50%, 32% entre 50 e 75% e 44% descreveram entre 75 e 90% de melhora dos sintomas. Curiosamente, nenhum paciente referiu melhora funcional superior a 90% nesse estudo. Em relação à duração do efeito terapêutico, esse foi inferior a 2 semanas em 8% dos pacientes, entre 2 e 4 semanas em 5%, 1 a 2 meses em 22%, 3 a 4 meses em 44% e superior a 4 meses em 22% dos pacientes.

Os efeitos colaterais da toxina botulínica do tipo A são geralmente bem tolerados pela maioria dos pacientes [14, 34, 55]. Ptose transitória é a complicação mais freqüente [14, 52, 54, 58]. Snir *et al.* [55] observaram ptose em 7,4% de pacientes e constataram que sua ocorrência foi mais freqüente quando utilizaram doses superiores a 25 U por olho. Kalra *et al.* [14] relataram 8,4% de pacientes com ptose e afirmaram que os casos mais complicados ocorreram nos primeiros pacientes, quando administraram a toxina na porção central da pálpebra superior, paralisando o músculo levantador da pálpebra superior. Scott *et al.* [52] observaram que a ocorrência de ptose foi quatro vezes maior nos pacientes submetidos previamente a blefaroplastia do que em pacientes nunca operados; os autores postularam que a ressecção do músculo orbicular afetaria a absorção e difusão da droga, o que aumentaria a possibilidade da complicação. É importante orientar o paciente quanto ao caráter temporário da ptose, que dura cerca de 5 a 8 semanas [14].

Lagoftalmo e ceratite de exposição são comuns e geralmente duram até 2 semanas. Lacrimejamento pode ser secundário a ceratite ou por falha da bomba lacrimal. Essas complicações podem ser tratadas com lubrificantes

oculares [34]. Diplopia transitória, por envolvimento de músculos extra-oculares, também pode ser observada [14, 34, 55].

Ainda não se descreveu nenhum efeito sistêmico em função do uso da toxina botulínica, bem como não há relatos de anafilaxia ou óbito por uso dessa medicação.

3.7.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Pacientes com quadros debilitantes de blefaroespasma e que não toleram ou não responderam bem ao tratamento com toxina botulínica são candidatos ao tratamento cirúrgico.

Os principais objetivos da cirurgia são: A) corrigir as alterações funcionais e eventualmente cosméticas que podem estar associadas (ptose de supercílios, ptose palpebral, dermatocalase, ectrópio, distopia cantal, etc...); B) reduzir a intensidade dos espasmos; C) diminuir a dosagem de toxina botulínica ou intervalo entre as aplicações; e, D) melhorar apraxia de abertura palpebral.

A miectomia originalmente descrita por Gillum e Anderson [64] envolvia a completa remoção dos músculos protratores ao redor das pálpebras. Os músculos orbicular da pálpebra superior e inferior e sua extensão na região da rafe temporal, corrugador do supercílio e prócerus eram ressecados através de uma incisão sobre o supercílio. Entretanto, esse procedimento tinha alta morbidade, com linfedema e posições imprevisíveis das pálpebras no pós-operatório. Mais recentemente, preconiza-se apenas a realização da miectomia

superior em um primeiro tempo, a fim de se prevenir o linfedema. A miectomia inferior tem sido reservada para os pacientes que persistem com espasmos importantes da pálpebra inferior e terço médio da face e deve ser realizada pelo menos 6 meses após a primeira cirurgia [46].

No estudo de Anderson *et al.* [2], trezentos e trinta pacientes (20% da amostra) foram submetidos a miectomia superior. Metade desses pacientes foram também submetidos a miectomia inferior. Entre os pacientes operados, 88% referiram melhora. Vinte e sete por cento dos pacientes experimentaram menos de 50% de melhora, 21% referiram entre 50 e 75% de melhora, 29% entre 75 e 90% de melhora e 23% referiram melhora dos sintomas superior a 90%. Dezoito por cento dos pacientes necessitaram de ressecções adicionais ou de uma revisão após a cirurgia. Trinta e oito por cento dos pacientes precisaram de aplicações de toxina botulínica após a cirurgia (segundo o autor, provavelmente a maioria destes pacientes eram provenientes do grupo não submetido a miectomia inferior).

Anderson *et al.* [2] enumera as complicações ocorridas em mais de 500 miectomias realizadas: infecção, hematoma ou hemorragia, queda dos pêlos da sobrancelha, perda de pele (necessitando de enxerto), ptose, retração de pálpebra superior e inferior, triquíase e deformidades de canto. O autor ainda pondera que a maioria das complicações foram pequenas e passíveis de correção, excetuando-se alguns casos de deformidade permanente. Além disso, apesar do porte da cirurgia e da idade avançada de muitos pacientes, ele

não refere nenhum caso de óbito ou de deficiência permanente após o procedimento.

Linfedema crônico é a complicação mais difícil de lidar, podendo durar mais de um ano e é muito mais intenso quando se realiza a miectomia superior e inferior no mesmo tempo cirúrgico [2, 34, 48].

Outro efeito colateral esperado é hiperestesia ou anestesia supra-orbital, decorrente de dano do nervo supra-orbital durante a ressecção dos músculos prócerus e corrugador do supercílio. Essa alteração de sensibilidade tende a melhorar ao longo do tempo na maioria dos pacientes [2].

Patel *et al.*[48] descreveram uma técnica de miectomia que associa endoscopia à técnica aberta convencional, evitando-se a incisão sobre o supercílio, na tentativa de se minimizar os efeitos colaterais, como a anestesia regional por dano do nervo supra-orbital.

Em resumo, o tratamento de escolha atual para pacientes com blefaroespasma consiste na aplicação da toxina botulínica. Quando não há resposta a essa terapia, é fundamental determinar se a “falha” é resultado de um enfraquecimento inadequado do músculo orbicular ou se os sintomas do paciente persistem em decorrência dos problemas associados ao blefaroespasma ou pelas deformidades funcionais das pálpebras comuns nessa doença (ptose de supercílios, pálpebras, dermatocalase, flacidez de tendão cantal, etc). Isso é facilmente diferenciado avaliando-se o doente 2 ou 3 semanas após a aplicação da toxina. Se houver ausência verdadeira de resposta, a musculatura orbicular exerce grande resistência à abertura das

pálpebras contra os dedos do examinador; ao contrário, se há efeito da toxina e a queixa persiste em decorrência das alterações associadas, as pálpebras são facilmente abertas pelo examinador, ainda que o paciente seja instruído para fechá-las com força. No primeiro caso, uma vez que a toxina botulínica é ineficaz, indica-se a miectomia do orbicular. No segundo caso, procede-se ao tratamento das deformidades palpebrais, podendo-se associar uma miectomia limitada, que consiste na ressecção de faixa do músculo orbicular, por incisão no sulco palpebral superior [2].

3.8 GLAUCOMA

Em extensa revisão da Literatura, Quigley et al. [3] estimaram uma prevalência de quase 1.300.000 pessoas com glaucoma na América Latina e uma incidência de casos novos de glaucoma diagnosticados no mundo de 2.400.000 por ano. Essa doença é a principal causa de cegueira irreversível – esses autores estimaram que no ano 2000 haviam 6,7 milhões de pessoas cegas no mundo por glaucoma, sendo responsável por 15% de todas as causas de amaurose [3]. Pelo menos 2.250.000 pessoas nos Estados Unidos sofrem atualmente de glaucoma e entre 84.000 e 116.000 habitantes desse país estão cegos de ambos os olhos devido à doença. Hattenhauer *et al.* [65] estudaram retrospectivamente 295 pacientes com hipertensão ocular e glaucoma crônico de ângulo aberto, diagnosticados como casos novos entre 1965 e 1980. Em 20 anos após o diagnóstico, 54% dos pacientes com glaucoma ficaram cegos de

um olho e 22% ficaram cegos de ambos os olhos em uma população predominantemente branca. Os autores, no entanto, ponderam que seus resultados devem ser analisados com cautela, uma vez que os pacientes tratados até o início da década de 70 não tiveram como opção terapêutica o uso de betabloqueadores ou da trabeculoplastia a laser [65].

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, caracterizada por lesão do nervo óptico associada a defeitos funcionais característicos no campo visual [66]. O diagnóstico de glaucoma pode ser retardado devido à falta de sintomas precoces. Trata-se de uma doença irreversível, lentamente progressiva e que se mantém assintomática até fases tardias. Quando os sintomas aparecem, geralmente há comprometimento importante do campo visual de um ou ambos os olhos. Rasker *et al.* [66] acompanharam pacientes com hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de pressão normal durante 9 anos e observaram que a taxa de perda de campo visual para os olhos que deterioraram foi semelhante nos 3 grupos, sendo de cerca de 3% ao ano.

A elevação da PIO é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão do dano glaucomatoso [67]. Pressões intra-oculares basais elevadas foram consideradas fator preditivo para a progressão do glaucoma no Early Manifest Glaucoma Trial Study [68]. Entre os pacientes com PIO inicial ≥ 21 mmHg, cento e vinte e três indivíduos (77%) progrediram. Os níveis de PIO observados durante o seguimento também estiveram

relacionados com a progressão da doença; quanto maior a redução da PIO, menor o risco de progressão.

Essa doença pode ser classificada conforme os mecanismos de obstrução da drenagem do humor aquoso em: A) Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), B) Glaucoma primário de ângulo fechado e C) Glaucoma secundário [69].

O GPAA é a forma mais freqüente do glaucoma, no qual a resistência à drenagem do humor aquoso ocorre principalmente em nível ultra-estrutural da malha trabecular e dos tecidos adjacentes [69]. O GPAA pode ser subdividido em duas formas principais: o glaucoma de pressão intra-ocular alta e o glaucoma de pressão normal [69]. Essa subdivisão é baseada no nível da PIO, utilizando um valor limítrofe arbitrário de 21 mmHg.

No entanto, a PIO sofre variações ao longo do dia e a sua maior flutuação já foi associada a uma evolução pior da doença [70]. Drance [71] ainda observou que 30% dos pacientes com pressão intra-ocular inferior a 19 mmHg aferida durante o horário de funcionamento do consultório exibiam picos de pressão de 24 mmHg ou mais quando avaliados por 24 horas.

Dessa forma, a realização de medidas da PIO durante 24 horas é fundamental para a detecção desses picos. Entretanto, a realização de uma curva tensional de 24 horas é pouco prática e implica em alto custo. Entre as décadas de 40 e 60, o teste de sobrecarga hídrica foi idealizado para o estudo do comportamento pressórico ocular e considerado um método confiável para o diagnóstico do GPAA[72]. Naquela época, a maioria dos autores acreditava que

um aumento de 6 mmHg na PIO era sugestivo da presença do glaucoma crônico simples. Posteriormente, esse teste foi considerado inadequado devido a muitos resultados falso-positivos e falso-negativos. Roth [72] encontrou 48% de falso-negativos e 22% de falso-positivos utilizando esse critério e concluiu que o teste de sobrecarga hídrica não pode ser usado como um método diagnóstico.

Atualmente, essa prova é utilizada como uma alternativa à curva tensional diária, uma vez que diferentes estudos [73, 74] demonstraram existir uma correlação entre o pico da PIO verificado na curva tensional diária e aquele encontrado no teste. Além disso, o teste de sobrecarga hídrica é importante no acompanhamento de pacientes com glaucoma, por sua capacidade de revelar picos de PIO em muitos pacientes que eram considerados bem controlados, quando se toma por referência apenas as medidas realizadas em avaliações de rotina no consultório [75].

Diversos estudos avaliaram a influência da contração palpebral sobre a medida da pressão intra-ocular. Em 1967, Miller [6] criou um dispositivo para medir a pressão exercida pelas pálpebras sobre os olhos, durante os atos de piscar e ocluir as pálpebras com força. Esse sistema consistia de uma lente de contato escleral moldada, com um pequeno orifício em seu ápice e coberta por um balão de látex na sua superfície côncava. Um fino cateter de polietileno conectava o orifício da lente a um transdutor de pressão. O sistema era preenchido com água e qualquer mudança de pressão causava um pequeno movimento do diafragma localizado dentro do transdutor, o que produzia um

sinal eletrônico que registrava a pressão. Dez indivíduos sadios, com idades variando entre 17 a 35 anos foram avaliados. A pressão exercida pelas pálpebras durante o piscar voluntário ou reflexo foi de cerca de 10 mmHg. Porém, quando os indivíduos foram solicitados para comprimirem os olhos com força, a pressão exercida pelas pálpebras atingiu uma pressão média de $51 \pm 14,6$ mmHg.

Em 1969, Coleman e Trokel [7] realizaram um experimento para medir a pressão intra-ocular durante a movimentação ocular, o piscar e o fechamento palpebral forçado. Um paciente masculino de 26 anos, com o diagnóstico de melanoma maligno de coróide no seu olho direito, a ser submetido a uma enucleação, participou do estudo momentos antes da cirurgia. Após instilarem uma gota de anestésico local, os autores introduziram na câmara anterior, através da conjuntiva, com localização no meridiano situado às 8h, uma agulha número 23. Um tubo de polietileno conectou a agulha a um transdutor de pressão e o sistema foi preenchido com solução de Ringer estéril. O sinal era amplificado e foram realizados os registros da PIO. Durante a acomodação, a PIO mostrou pequenos aumentos da ordem de 2 a 4 mmHg. A contração muscular durante a levoversão causou incrementos da PIO de 5 a 10 mmHg. Entretanto, a oclusão voluntária forçada das pálpebras determinou um pico de PIO de 110 mmHg, com valores acima de 80 mmHg mantidos por até 6 segundos enquanto o paciente conseguia manter as pálpebras ocluídas.

Moses *et al.* [76] estudaram 19 indivíduos sadios e descreveram que quando esses voluntariamente abriram as pálpebras ao máximo, o bulbo ocular se projetou cerca de 0,5 mm e a pressão intra-ocular aumentou cerca de 2 mmHg. Os autores consideram que esses achados decorrem da retração da pálpebra superior para dentro da órbita, aumentando o seu conteúdo. Nos pacientes com blefaroespasma essencial, à contração constante dos músculos protratores (corrugador, prócerus e orbicular), opõem-se os músculos retratores (levantador da pálpebra superior, músculo de Muller e frontal), numa tentativa de abrir as pálpebras superiores.

Gandhi *et al.* [77] também avaliaram o efeito da oclusão forçada das pálpebras sobre a medida da pressão intra-ocular. Esses autores estudaram 30 olhos de indivíduos sadios e, à tonometria por aplanção de Goldmann, a contração palpebral máxima que ainda permitia a aferição da PIO elevou a sua medida em uma média de $1,5 \pm 2,0$ mmHg ($p=0,0002$).

Outro estudo ainda avaliou a influência da contração palpebral sobre a pressão intra-ocular. Green e Luxenberg [78] estudaram 16 pessoas normais e 19 pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma e suas pressões foram medidas usando um tonômetro pneumático por aplanção (*Alcon Pneumotonograph*). Os indivíduos realizaram contrações voluntárias forçadas das pálpebras, com duração de 2 segundos, a cada 4 segundos, durante 1 minuto. Dois tipos de resposta foram encontradas no primeiro grupo- os indivíduos “respondedores” exibiam uma redução da PIO após essas

contrações , que voltava ao valor normal após 5 a 10 minutos; os “não-respondedores” não apresentavam redução da PIO após este minuto de contrações palpebrais. Os pacientes com glaucoma do segundo grupo exibiram menores reduções da PIO do que os “respondedores”. Os autores também mediram a facilidade do fluxo de drenagem (*outflow facility*) e observaram que os indivíduos “respondedores” eram aqueles que apresentavam os maiores valores. Os hipertensos oculares apresentaram um fluxo de drenagem estatisticamente menor do que os “respondedores”. Os pacientes com glaucoma também apresentaram um fluxo de drenagem menor, embora sem significância estatística.

No GPAA observa-se lesão da papila óptica ou da camada de fibras nervosas e alteração da função visual, cuja avaliação costuma ser baseada pelo resultado do exame de campo visual computadorizado. O exame considerado padrão é o teste acromático, branco-branco, capaz de determinar os limiares de sensibilidade em diversas localizações do campo visual, existindo modelos de perda característicos da doença [66, 79].

Atualmente, o tratamento do glaucoma é baseado na inferência de que todos os pacientes apresentarão evolução da doença uma vez que ainda não se dispõe de maneiras eficazes de se determinar quais pacientes apresentarão progressão e quais permanecerão estáveis ao longo do tempo [4]. A pressão intra-ocular (PIO) é atualmente o único fator de risco conhecido modificável para o tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto [4], que visa reduzi-la a um nível em que se acredita que não ocorrerá dano adicional [67].

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES

Pacientes diagnosticados como portadores de blefaroespasma essencial, acompanhados no Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram convidados a participar desse estudo de prevalência. O grupo controle foi composto por pacientes acompanhados no mesmo Setor, portadores de afecções palpebrais ou no seu pós-operatório tardio, em que não houvesse mecanismo de blefaroespasma envolvido. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital, foi assinado por todos os pacientes (apêndice). O trabalho foi desenvolvido no Setor de Plástica Ocular entre abril de 2003 e fevereiro de 2008.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico clínico de blefaroespasma essencial, de ambos os sexos, sem limites de idade e sem restrições de raça, submetidos à aplicação de toxina botulínica entre 8 e 11 dias antes da avaliação da pesquisa.

Os critérios de exclusão adotados foram:

- a) causas secundárias de blefaroespasma;

- b) respostas insuficientes à aplicação da toxina botulínica, com persistência de espasmos palpebrais;
- c) associação com apraxia de abertura palpebral;
- d) pacientes com acuidade visual corrigida inferior a 20/60 em um dos olhos;
- e) altas ametropias ($\leq$ 5,00 dioptrias esféricas positivas ou negativas ou $\leq$ 3,00 dioptrias cilíndricas positivas ou negativas)
- f) irregularidades corneanas que pudessem interferir com a medida da pressão intra-ocular;
- g) opacidades de meio que dificultassem a visibilização da papila óptica e a identificação de sinais de dano glaucomatoso;
- h) pacientes que referissem o diagnóstico de glaucoma previamente ao início dos espasmos;
- i) pacientes com doenças que pudessem interferir no resultado do campo visual, como retinopatias e uveítes posteriores; e,
- j) pacientes com campos visuais computadorizados com índices de confiabilidade baixos.

Em relação ao grupo controle, foram incluídos pacientes com afecções palpebrais ou lacrimais ou no pós-operatório tardio dessas doenças, pareando por sexo, idade e raça com o grupo de pacientes com blefaroespasma.

Os critérios de exclusão adotados para este grupo foram:

- a) afecções palpebrais que pudessem interferir no campo visual, como ptoses;

- b) afecções palpebrais inflamatórias, em que houvesse qualquer desconforto do paciente ou que denunciasses ao examinador sua condição de pertencente ao grupo controle;
- c) afecções palpebrais que poderiam estar associadas a blefaroespasma secundário, como triquíase e distiquíase;
- d) portadores de lagoftalmo;
- e) acuidade visual inferior a 20/60 em um dos olhos;
- f) altas ametropias ($\geq 5,00$ dioptrias esféricas positivas ou negativas ou $\geq 3,00$ dioptrias cilíndricas positivas ou negativas)
- g) irregularidades corneanas que pudessem interferir com a medida da pressão intra-ocular;
- h) opacidades de meio que dificultassem a visibilização da papila óptica e a identificação de sinais de dano glaucomatoso;
- i) pacientes com doenças que pudessem interferir no resultado do campo visual, como retinopatias e uveítes posteriores; e,
- j) pacientes com campos visuais computadorizados com índices de confiabilidade baixos.

Sessenta e nove pacientes com blefaroespasma essencial, tratados com aplicações de toxina botulínica no Setor de Plástica Ocular foram avaliados. Entre esses, 22 pacientes (31,9%) foram excluídos por não propiciarem exames de campo visual computadorizado com índices de confiabilidade adequados. Oito pacientes (11,6%) foram excluídos por apresentarem baixa acuidade visual e/ou opacidades de meios ópticos (perfuração ocular: 1 caso; exotropia e

ambliopia: 1 caso; alta miopia: 2 casos; catarata: 4 casos). Quatro pacientes (5,8%) foram excluídos por referirem o diagnóstico de glaucoma previamente ao início dos espasmos e estarem em uso de colírios hipotensores, sendo que um deles já havia sido submetido a trabeculectomia em ambos os olhos. Seis pacientes (8,7%) foram excluídos por apresentarem persistência dos espasmos após a aplicação da toxina botulínica, o que dificultaria a pesquisa de glaucoma, além de permitir ao examinador a identificação do grupo de origem do indivíduo. Um paciente (1,4%) foi excluído por apresentar apraxia de abertura palpebral.

4.3 MÉTODOS

A toxina botulínica (*Botox[®], Allergan, Irvine, California/ USA*) é fornecida em uma preparação liofilizada e congelada. Os frascos contêm 100 U da toxina e são mantidos em congelador, em temperatura inferior a zero grau Celsius. A toxina foi reconstituída com 4 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% imediatamente antes da aplicação. Com os pacientes sentados, realizou-se anti-sepsia da pele com álcool etílico a 70% e com seringas de 1 ml, realizou-se a aplicação de 0,1 ml de volume, contendo 2,5 U de toxina, em cada ponto. Para cada lado, administrou-se um total de 12,5 U, divididos em 5 pontos, conforme a figura 3.

Figura 3- Locais de aplicação da toxina botulínica, representados por pontos pretos.

Alguns pacientes também receberam 2 aplicações na glabella, quando exibiam espasmos dos músculos corrugador do supercílio ou prócerus. Finalizado o procedimento, os pacientes eram liberados com prescrição de lubrificantes oculares.

Todos os pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico completo, realizado entre 8 e 11 dias após o tratamento com a toxina botulínica. Inicialmente, efetuou-se exame de refração e medida de melhor acuidade visual corrigida com tabela de Snellen, biomicroscopia em lâmpada de fenda (*Haag-Streit AG, Bern, Switzerland*) e tonometria de applanção (Goldmann; Haag-Streit AG, Liebefeld, Switzerland). Posteriormente, os pacientes realizaram o exame de campo visual computadorizado (*Humphrey Instruments Inc, H750, Dublin, California/ USA*), programa 24-2 acromático, estratégia *Full-Threshold* ou SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) -Standard e, a seguir, eram submetidos ao teste de sobrecarga hídrica. Para a realização desse teste, mediu-se a pressão intra-ocular dos pacientes (PIO basal) e após isso, os

mesmos ingeriram 1,0 litro de água filtrada, à temperatura ambiente, em tempo inferior a 5 minutos. A PIO foi aferida após 15, 30 e 45 minutos. Determinou-se como pico do teste a maior medida de PIO obtida; a flutuação foi calculada, em mmHg, subtraindo-se o valor da PIO basal do maior valor (pico) obtido no teste. Finalmente, após instilação de tropicamida a 1% (*Mydriacyl*[®], Alcon Produtos Farmacêuticos Ltda), os pacientes foram submetidos à avaliação do disco óptico, por meio de biomicroscopia de fundo, com lente *Volk*[®] de 78D, para identificação de sinais de glaucoma, por um especialista em glaucoma, que não sabia a qual grupo o paciente pertencia. O disco óptico glaucomatoso foi definido pela presença de um ou mais sinais característicos da doença, como redução localizada do anel neuroretiniano (*notch*), defeito localizado na camada de fibras nervosas peripapilar, assimetria na relação escavação/disco entre os dois olhos superior a 0,2 e hemorragia em chama de vela junto à margem do disco óptico.

Os pacientes caracterizados como portadores de glaucoma pelo especialista apresentavam alterações típicas no disco óptico, associadas a defeitos correspondentes no campo visual.

Todos os pacientes com blefaroespasma foram avaliados 8 a 11 dias após a aplicação da toxina botulínica, período em que se obtém máxima resposta. Os pacientes do grupo controle foram avaliados após suas consultas regulares no Setor de Plástica Ocular e todos os exames eram realizados na mesma visita.

Os critérios de Anderson [79] foram usados para definir anormalidade no exame de campo visual: 1) Presença de um agrupamento de 3 ou mais pontos adjacentes no mapa *pattern deviation* com $p < 5\%$, sendo um desses pontos com $p < 1\%$; 2) Valor do *pattern standard deviation* (PSD) encontrado em menos de 5% dos campos visuais ($p < 5\%$) normais e confiáveis; 3) *Glaucoma Hemifield Test* (GHT) com resultado considerado incompatível com os limites da normalidade (*outside normal limits*). A ocorrência de 2 dos 3 critérios de Anderson foi utilizada para definir anormalidade. Apenas campos visuais com bons índices de confiabilidade foram considerados (perdas de fixação $< 20\%$, falso-negativos $< 33\%$ e falso-positivos $< 33\%$).

As variáveis estudadas foram idade, sexo, raça, história familiar de glaucoma, doenças sistêmicas, cirurgias oculares prévias, duração do blefaroespasma e o tempo em que os pacientes ficaram sem o tratamento com a toxina botulínica.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados do estudo foram tabulados e analisados descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise consistiu na observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se freqüências relativas e absolutas.

O teste *D'Agostino-Pearson* foi utilizado para testar a normalidade dos dados. Quando a distribuição foi normal e observou-se homogeneidade das

variâncias, empregou-se o teste t de *Student* para amostras independentes. O teste U de *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar dados que apresentaram distribuição não normal. Para se testar a homogeneidade entre proporções dos grupos estudados, utilizou-se o teste qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (quando frequências esperadas eram menores do que 5).

Para o estudo do pico do teste de sobrecarga hídrica, utilizou-se análise de covariância, o que permitiu a correção do resultado pela covariável pressão basal.

Quando necessário, considerando-se a interdependência entre os olhos [80], os resultados foram apresentados separados para olho direito e olho esquerdo.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. A análise dos dados foi realizada no software BioEstat 5.0 (Aplicações Estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas – Manuel Ayres – Belém – Sociedade Civil Mamiraúá; Brasília CNPq, 2008).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Vinte e oito pacientes com blefaroespasma essencial foram incluídos no estudo. O grupo controle também foi composto por vinte e oito pacientes e foi realizado um pareamento por sexo, raça e idade, a fim de torná-los homogêneos (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, segundo idade, sexo e raça

	Grupo Blefaroespasma (n=28)	Grupo Controle (n=28)	Significância estatística
Idade Média (anos)	64,46± 10,34	65,86 ± 6,81	p= 0,55
Sexo			
Masculino	6	7	p= 1,00
Feminino	22	21	
Raça			
Branca	19	21	p= 0,93
Parda	7	5	
Negra	1	1	
Amarela	1	1	

Os 28 pacientes do grupo controle, acompanhados no Setor de Plástica Ocular, tinham como principais diagnósticos: bolsas de pálpebra inferior – 8 casos (28,6%); dermatocalase superior – 7 casos (25,0 %); pós-operatório de

blefaroplastia superior – 5 casos (17,8%); obstrução de vias lacrimais – 3 casos (10,7%); flacidez de pálpebra inferior – 2 casos (7,1%); pós-operatório de ectrópio – 1 caso (3,6%); pós-operatório de entrópio -1 caso (3,6%); pós-operatório de exérese de tumoração de pálpebra inferior – 1 caso (3,6%).

Em relação à presença de doenças sistêmicas, não observamos diferenças significantes entre os grupos ($p= 1,00$). Onze (39,3%) pacientes com blefaroespasma e 14 (50%) pacientes do grupo controle referiam ser hipertensos. Dois (7,1%) pacientes com blefaroespasma e 4 (14,3%) pacientes do grupo controle referiam o diagnóstico de diabetes mellitus.

Entre os pacientes com blefaroespasma, 2 indivíduos (7,1%) haviam sido submetidos a cirurgia de catarata em um dos olhos e 1 doente (3,6%) havia sido operado em ambos os olhos. No grupo controle, um paciente (3,6%) havia sido facectomizado em 1 olho e outro paciente (3,6%) foi facectomizado em ambos os olhos. Em relação a esses antecedentes de cirurgias intra-oculares, não se observou diferenças significantes entre os grupos ($p= 1,00$).

Nenhum paciente desse estudo referiu história familiar de glaucoma.

5.2 PREVALÊNCIA DE GLAUCOMA

Em relação ao diagnóstico de glaucoma, detectaram-se diferenças significantes entre os grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de glaucoma entre os pacientes com blefaroespasma e do grupo controle

Diagnóstico	Grupo Blefaroespasma (n=28)	Grupo Controle (n=28)	Significância estatística
Glaucoma	4 (14,3%)	1 (3,6%)	p= 0,008
Sem glaucoma	24 (85,7%)	27 (96,4%)	

NOTA: dados transformados

5.3 RESULTADOS DE PRESSÃO INTRA-OCULAR E DO TESTE DE SOBRECARGA HÍDRICA

A pressão intra-ocular também foi significativamente maior nos indivíduos com blefaroespasma do que nos indivíduos do grupo controle ($p= 0,004$). Nos primeiros, ela foi de $15,80 \pm 3,80$ mmHg e nos últimos, $13,90 \pm 2,75$ mmHg. Esse resultado se manteve quando se analisou os olhos direito e esquerdo em separado (olhos direitos: $15,61 \pm 2,91$ mmHg e $13,71 \pm 2,85$ mmHg; $p=0,0179$ e olhos esquerdos: $16,21 \pm 4,54$ mmHg e $14,07 \pm 2,69$ mmHg; $p=0,0413$).

Em relação ao teste de sobrecarga hídrica, avaliou-se o pico de pressão intra-ocular obtido e a flutuação observada durante a prova. Detectaram-se diferenças significantes entre os grupos estudados apenas em relação ao pico de PIO obtido no teste (tabelas 3, 4 e 5).

Tabela 3 - Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=56 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=56 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	18,82 ± 4,47	16,27 ± 2,69	p= 0,0421
Flutuação (em mmHg)	2,93 ± 1,77	2,37 ± 1,27	p= 0,1724

Tabela 4 - Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, utilizando-se somente dados do olho direito

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=28 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=28 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	18,61 ± 3,70	16,36 ± 2,93	p= 0,0130
Flutuação (em mmHg)	2,93 ± 1,82	2,64 ± 1,19	p= 0,5830

Tabela 5 - Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, utilizando-se somente dados do olho esquerdo

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=28 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=28 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	19,04 ± 5,19	16,18 ± 2,48	p= 0,0062
Flutuação (em mmHg)	2,75 ± 2,10	2,11 ± 1,31	p= 0,1738

Os resultados do teste de sobrecarga hídrica ainda foram estudados excluindo-se os pacientes que foram diagnosticados como glaucomatosos em ambos os grupos (tabelas 6, 7 e 8).

Tabela 6- Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, excluídos os indivíduos com glaucoma

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=48 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=54 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	17,81 ± 2,55	16,20 ± 2,72	p= 0,0030
Flutuação (em mmHg)	2,46 ± 1,71	2,39 ± 1,29	p= 0,7375

Tabela 7- Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, excluídos os indivíduos com glaucoma – Olhos direitos

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=24 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=27 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	17,75 ± 2,66	16,30 ± 2,97	p= 0,0542
Flutuação (em mmHg)	2,63 ± 1,66	2,67 ± 1,21	p= 0,9173

Tabela 8- Resultados do teste de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma e do grupo controle, excluídos os indivíduos com glaucoma – Olhos esquerdos

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma (n=24 olhos)</i>	<i>Grupo Controle (n=27 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	17,88 ± 2,49	16,11 ± 2,50	p= 0,0247
Flutuação (em mmHg)	2,29 ± 1,78	2,11 ± 1,34	p= 0,5585

Os dados a seguir se referem à análise dos 4 pacientes (14,3%) que desenvolveram glaucoma entre os 28 indivíduos com blefaroespasma avaliados, a fim de se caracterizar esse subgrupo de pacientes. Em relação à idade, observou-se que são significativamente mais idosos ($75,0 \pm 4,6$ anos) do que os pacientes que não desenvolveram glaucoma ($62,7 \pm 10,0$ anos) ($p=0,0356$).

Os quatro pacientes com glaucoma e blefaroespasma apresentavam a doença há $12,3 \pm 12,6$ anos, não havendo diferença significativa para os pacientes sem glaucoma, que apresentavam espasmos há $6,7 \pm 4,5$ anos ($p= 0,5328$). Em relação ao tempo que os pacientes com blefaroespasma levaram para iniciar o tratamento dos espasmos com a toxina botulínica, não houve diferenças significantes entre os pacientes normais ($3,6 \pm 3,9$ anos) e aqueles que desenvolveram glaucoma ($7,4 \pm 8,5$ anos) ($p= 0,0660$).

Em relação à pressão intra-ocular do subgrupo de pacientes com blefaroespasma e que desenvolveram glaucoma, observou-se que ela foi estatisticamente maior nesses pacientes ($20,00 \pm 7,21$ mmHg) do que nos indivíduos com espasmos e sem tal diagnóstico ($15,10 \pm 2,38$ mmHg) ($p= 0,0149$).

Considerando-se ainda esse subgrupo de pacientes com glaucoma e blefaroespasma, observou-se que o teste de sobrecarga hídrica foi estatisticamente diferente em relação aos pacientes que não desenvolveram glaucoma, em relação ao pico e à variação absoluta, conforme as tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9- Resultados da prova de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma, considerados glaucomatosos e normais para esse diagnóstico

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e glaucoma (n= 8 olhos)</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e sem glaucoma (n= 48 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	24,87 ± 8,03	17,81 ± 2,55	p= 0,0013
Flutuação (em mmHg)	5,00 ± 1,77	2,43 ± 1,85	p= 0,0015

Tabela 10 - Resultados da prova de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma, considerados glaucomatosos e normais para esse diagnóstico – Olhos direitos

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e glaucoma (n= 4 olhos)</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e sem glaucoma (n= 24 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	23,75 ± 5,25	17,75 ± 2,66	p= 0,0138
Flutuação (em mmHg)	4,75 ± 1,89	2,63 ± 1,66	p= 0,0452

Tabela 11 - Resultados da prova de sobrecarga hídrica dos pacientes com blefaroespasma, considerados glaucomatosos e normais para esse diagnóstico – Olhos esquerdos

<i>Teste de Sobrecarga Hídrica</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e glaucoma (n= 4 olhos)</i>	<i>Grupo Blefaroespasma e sem glaucoma (n= 24 olhos)</i>	<i>Significância Estatística</i>
Pico (em mmHg)	26,00 ± 10,92	17,88 ± 2,49	p= 0,0418
Flutuação (em mmHg)	5,50 ± 1,91	2,29 ± 1,78	p= 0,0071

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo, considerando o momento atual da Literatura, é o primeiro a sugerir associação entre blefaroespasma essencial e glaucoma. A prevalência dessa doença nos portadores de espasmos, nesta pesquisa, mostrou-se estatisticamente maior do que nos indivíduos do grupo controle, sendo diagnosticada em 14,3% e 3,6% dos casos, respectivamente ($p=0,008$) (tabela 2). Além disso, a pressão intra-ocular foi maior nos pacientes com blefaroespasma ($15,80 \pm 3,80$ mmHg) do que nos indivíduos do grupo controle ($13,90 \pm 2,75$ mmHg) ($p= 0,004$). Observou-se ainda que o pico do teste de sobrecarga hídrica foi maior nos pacientes com blefaroespasma essencial ($18,82 \pm 4,47$ mmHg) do que nos indivíduos do grupo controle ($16,27 \pm 2,69$ mmHg) ($p=0,0421$) (tabelas 3, 4 e 5). Além disso, quando os pacientes com glaucoma foram excluídos de ambos os grupos, o pico do teste de sobrecarga hídrica permaneceu estatisticamente maior nos pacientes com blefaroespasma (tabelas 6,7 e 8).

É importante salientar que os grupos são comparáveis, uma vez que os pacientes foram pareados por sexo, idade e raça, não apresentando diferenças significantes entre eles. Todos os pacientes são provenientes do Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica.

Os pacientes com blefaroespasma essencial foram diagnosticados por meio de observação clínica, sem o auxílio de exames funcionais ou métodos de imagem. Embora padrões eletromiográficos característicos sejam conhecidos

[81], o diagnóstico dessa doença é essencialmente clínico, baseado no achado de sinais e sintomas característicos, já abordados na introdução deste estudo.

O grupo controle foi formado por pacientes já submetidos a cirurgias plásticas, no pós-operatório tardio, período em que as cicatrizes das incisões já não eram mais evidentes ou por pacientes que apresentavam alterações palpebrais comumente presentes em pacientes idosos, como bolsas de pálpebra inferior, dermatocálase superior e flacidez de pálpebras inferiores. Aliás, deformidades palpebrais geradas pela contração constante das pálpebras e tentativas manuais de abri-las são muito comuns nos pacientes com blefaroespasmos [2, 34] e portanto não permitiram a distinção entre os grupos pelo examinador.

Nesse estudo, foram adotados rígidos critérios de seleção de pacientes a fim de produzir resultados confiáveis, o que acabou determinando a exclusão de 41 (59,4%) pacientes. Entre esses, vinte e dois (53,7%) foram excluídos devido à incapacidade de oferecerem exames de campo visual computadorizado que pudessem ser considerados confiáveis, de acordo com os critérios adotados. As baixas condições sócio-culturais da população estudada explicam as dificuldades encontradas na realização da campimetria. Todos os exames foram realizados por ortoptista experiente, que sempre reiniciava algumas vezes o procedimento quando havia dificuldade na sua realização e reorientava os pacientes. Dessa forma, pacientes com maiores dificuldades tiveram a oportunidade de repetir o exame algumas vezes, no mesmo dia ou eventualmente em dias subsequentes.

Por outro lado, sabe-se que a informação obtida no primeiro exame de campo visual pode ser imprecisa e uma curva de aprendizado é descrita em uma série de exames, caracterizada por uma melhora progressiva da sensibilidade global e redução da variação de respostas durante o exame (*short term fluctuation*). A maior parte da melhora ocorre nos primeiros testes e é mais observada na região da meia-periferia, sendo que a área mais próxima à fixação permanece mais estável[82]. Além disso, a estratégia *full-threshold* do campo visual *Humphrey* requer cerca de 12 minutos para avaliar os 30 graus centrais de indivíduos normais e até 20 minutos em pacientes glaucomatosos [79]. Sabe-se que o aumento da duração do teste está associado à redução do conforto e pode influenciar na precisão das informações obtidas por fadiga visual, especialmente em indivíduos idosos [83], como na amostra deste estudo.

O algoritmo SITA objetiva reduzir o tempo do teste, preservando a qualidade da informação obtida com o *full threshold*. A estratégia *SITA-Standard*, concebida para substituí-lo, mostrou-se reprodutível e aproximadamente duas vezes mais rápida que o *full threshold*, produzindo 26% de redução no número de apresentações de estímulos em campos visuais com defeitos compatíveis com glaucoma e 29% em campos visuais normais [84].

Schimiti *et al.* [85] estudaram a qualidade da informação obtida no primeiro e segundo exame de indivíduos normais quando a estratégia SITA foi aplicada, comparando com resultados obtidos pela estratégia *full-threshold*. Conforme esperado, o tempo do exame foi significativamente menor quando o

algoritmo SITA foi usado. Testes não confiáveis não foram observados com essa estratégia, mas ocorreram em 5% dos exames *full threshold*. O número de respostas falso-negativas foi estatisticamente maior nesses últimos, refletindo maior fadiga dos pacientes. Entretanto, no primeiro teste, o número de pontos com $p < 5\%$, $p < 2\%$ e $p < 1\%$ nos mapas de probabilidades *total deviation* e *pattern deviation* foram estatisticamente maiores quando foi usada a estratégia SITA. Este achado não se repetiu quando os pacientes foram submetidos a um segundo exame de campo visual. Esses autores afirmam que quando a presença de qualquer um dos critérios de Anderson foi utilizada para definir anormalidade, a porcentagem de resultados falso-positivos obtidas no primeiro exame de campo visual foi significativamente maior para a estratégia *SITA-Standard*. Esse achado também não foi observado quando analisaram os resultados do segundo exame de campo visual dos pacientes.

Chen e Park [86] sugeriram que o uso de 2 dos 3 critérios de Anderson seria um método mais específico para se determinar anormalidade e provavelmente deveria ser usado em pacientes sendo submetidos ao exame de campo visual pela primeira vez. De fato, Schimmi *et al.* [85] observaram que se usassem 2 dos 3 critérios de Anderson para definir anormalidade, a diferença dos resultados falso-positivos entre as 2 estratégias tornava-se estatisticamente insignificante. Esses autores recomendaram a utilização sistemática de 2 critérios para os examinadores que fossem definir anormalidade baseados em apenas um teste.

Dessa forma, considerando-se a idade avançada dos pacientes avaliados ($65,2 \pm 8,7$ anos; $n=56$) e a reprodutibilidade do algoritmo SITA e, após se confirmar que muitos deles estavam sendo excluídos durante esta etapa, optou-se por substituir a estratégia do campo visual de *full-threshold* para SITA-*Standard*. Catorze (50%) dos pacientes com blefaroespasma e nove pacientes (32,1%) do grupo controle foram submetidos ao campo visual sob essa última estratégia. Além disso, como a maioria dos pacientes realizava o procedimento pela primeira vez, definiu-se como anormalidade a presença de pelo menos 2 critérios de Anderson, aumentando a especificidade a fim de diminuir a possibilidade de resultados falso-positivos.

Quatro pacientes (5,8%) foram excluídos por referirem o diagnóstico de glaucoma e já estarem em uso de colírios hipotensores. Os casos de glaucoma diagnosticados foram casos novos e esses pacientes foram encaminhados ao Setor de Glaucoma para iniciar o devido tratamento. Assim, nenhum paciente de ambos os grupos estava sob uso de colírios hipotensores e os resultados de pressão intra-ocular basal e da prova de sobrecarga hídrica não foram influenciados por medicações.

Seis pacientes (8,7%) foram excluídos por apresentarem persistência dos espasmos após a aplicação da toxina botulínica. Essa postura foi adotada porque os espasmos dificultariam a obtenção de campos visuais confiáveis e a medida da pressão intra-ocular e ainda permitiriam ao especialista em glaucoma a identificação do grupo ao qual o paciente pertencia durante o exame da papila óptica, o que poderia influenciar sua análise.

A toxina botulínica foi injetada na porção pré-tarsal do músculo orbicular, na dose de 12,5 U de cada lado, quantidade considerada segura e utilizada pela maioria dos autores no tratamento de pacientes com blefaroespasma essencial [54, 55, 57]. Levy *et al.* [87] aplicaram doses de até 150 U de toxina botulínica em 8 pacientes que vinham sendo considerados refratários ao tratamento e obtiveram aumento do intervalo entre as aplicações em todos os casos. O número de pacientes excluídos revelou-se dentro do esperado, uma vez que a resistência primária à toxina botulínica é inferior a 10% dos casos[58]. Nem todos os seis casos podem ser classificados como insucesso do tratamento, pois a maioria deles apresentou melhora parcial dos espasmos, o que significou a exclusão do estudo, segundo os critérios adotados.

Em relação ao diagnóstico de glaucoma, encontrou-se uma prevalência da doença estatisticamente maior nos pacientes com blefaroespasma essencial ($p=0,008$). Entre 28 pacientes portadores da distonia, quatro pacientes (14,3%) foram diagnosticados como glaucomatosos. Todos os casos de glaucoma diagnosticados neste estudo apresentavam quadros avançados, com alterações importantes da rima neural e defeitos de campo visual compatíveis com os achados fundoscópicos (anexo 1). No grupo controle, apenas um indivíduo (3,6%) em 28 pessoas apresentou glaucoma, prevalência semelhante à esperada em uma população idosa e predominantemente branca[88].

A elevação da pressão intra-ocular é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento e progressão do glaucoma [67]. Em um estudo recente, Leske *et al.* [68] atualizaram os primeiros achados do *Early Manifest*

Glaucoma Trial Study e confirmaram que pressões intra-oculares elevadas no início do estudo constituíram fator preditivo para a progressão da afecção. Os níveis de PIO observados durante o seguimento também estiveram relacionados com a progressão do glaucoma. De fato, no grupo de pacientes com blefaroespasma, em que se observou uma prevalência da doença estatisticamente maior, a pressão intra-ocular média foi estatisticamente maior do que nos pacientes do grupo controle ($p=0,004$). A PIO média dos pacientes com blefaroespasma essencial e dos pacientes do grupo controle foi de $15,80 \pm 3,80$ mmHg e $13,90 \pm 2,75$ mmHg respectivamente. Além disso, conforme previsto, entre os pacientes com blefaroespasma, aqueles que foram diagnosticados como glaucomatosos também apresentaram pressões intra-oculares estatisticamente maiores do que os pacientes considerados normais para a afecção ($p=0,0149$). A PIO média dos primeiros foi de $20,00 \pm 7,21$ mmHg, enquanto a dos últimos foi de $15,10 \pm 2,38$ mmHg.

Apesar da redução da pressão intra-ocular obtida com o tratamento do glaucoma, alguns pacientes continuam a desenvolver progressão da doença [89]. Schulzer *et al.* [89] estudaram retrospectivamente 41 olhos de 41 pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto e observaram que os pacientes que apresentaram mais alterações nos campos visuais sucessivos foram aqueles com menor pressão intra-ocular. Uma possível explicação seria a ocorrência de picos de pressão intra-ocular não detectados durante os exames de rotina, como demonstrado por Drance [71], que encontrou que 30% dos pacientes com pressão intra-ocular inferior a 19 mmHg aferida durante o horário

de funcionamento do consultório exibiam picos de pressão de 24 mmHg ou mais quando avaliados por 24 horas. Alguns olhos atingiram picos de até 37 mmHg. Martinez-Belló *et al.* [90] correlacionaram a ocorrência de picos de PIO com progressão da perda de campo visual, mas não encontraram diferenças significantes de pressão intra-ocular média entre os pacientes que progrediram e aqueles que permaneceram estáveis. De acordo com Zeimer *et al.* [91], quatro entre 14 pacientes (29%) que tiveram progressão da perda de campo visual apresentavam picos de PIO detectados em medidas realizadas em casa pelos próprios pacientes. Entre os 21 pacientes com campo visual estável durante o seguimento, apenas um (5%) tinha picos de PIO.

Alguns estudos experimentais também avaliaram os efeitos de aumentos abruptos da PIO [92-94]. Bui *et al* [92] caracterizaram a função retiniana de ratos adultos submetidos a elevações agudas da PIO. Esses autores, por meio de eletrorretinografias, observaram que durante esses aumentos, as alterações funcionais progridem das camadas internas (células ganglionares) para as mais externas da retina (células bipolares e fotorreceptores). Elevações abruptas da PIO para valores acima de 50 mmHg causaram alterações difusas na função retiniana. Em outro estudo, Chauhan *et al* [94] demonstraram que, em um modelo de elevação crônica da PIO em ratos, danos funcionais e estruturais têm uma relação mais estreita com os picos de PIO do que com o número de dias de PIO elevada.

Esses estudos clínicos e experimentais reforçam a importância da detecção dos picos de PIO durante o tratamento do glaucoma. A realização de

uma curva tensional de 24 horas seria o método mais indicado para isso, mas é muito pouco prática e implica em alto custo. Como uma alternativa, uma curva tensional diária modificada, que consiste em 4 ou 5 medidas durante o dia é rotineiramente empregada. Entretanto, esse teste pode deixar de detectar até 70% dos picos de PIO porque a maioria desses ocorre às 6h com o indivíduo em posição supina [5].

O teste de sobrecarga hídrica é um exame provocativo que foi amplamente utilizado algumas décadas atrás para ajudar no diagnóstico do glaucoma de ângulo aberto [72], mas foi considerado inadequado devido a muitos resultados falso-positivos e falso-negativos.

Atualmente essa prova deixou de ser vista como uma ferramenta para o diagnóstico da doença e é utilizada como uma alternativa à curva tensional diária, justamente por haver uma correlação entre o pico da PIO obtida no teste de sobrecarga hídrica e na curva tensional diária, conforme demonstrado por diferentes estudos [73, 74]. Em nosso meio, Susanna Jr *et al.* [95] estudaram 76 olhos de 76 pacientes com glaucoma de ângulo aberto para correlacionar achados do teste de sobrecarga hídrica com defeitos de campo visual. Para um tempo de seguimento médio de 26 meses, vinte e oito olhos (36,8%) apresentaram progressão de defeito do campo visual, sendo que o pico da PIO no teste provocativo foi de $16,8 \pm 0,4$ mmHg para os pacientes que progrediram e de $14,9 \pm 0,3$ mmHg para aqueles que permaneceram estáveis ($p=0,001$). A variação percentual da PIO durante o teste também foi estatisticamente maior

entre os pacientes que tiveram progressão de perda do campo visual. Susanna Jr *et al.*, em outro estudo [70], compararam a resposta ao teste de sobrecarga hídrica em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em olhos com defeito de campo visual assimétrico. Ambos os olhos de cada paciente entraram no estudo. Os olhos foram então divididos em 2 grupos, de acordo com o índice MD (*Mean Deviation*) do campo visual. Os autores observaram que o grupo de olhos com pior MD apresentaram um pico de PIO no teste provocativo estatisticamente maior ($17,2 \pm 4,1$ mmHg) do que o grupo com melhor MD ($16,5 \pm 3,8$ mmHg) ($p < 0,001$). A flutuação da PIO também foi estatisticamente maior nos olhos com pior MD.

Malerbi *et al.* [75] demonstraram a importância dessa prova na detecção de picos de PIO não evidenciados nas consultas de rotina, em 65 olhos de 65 pacientes que tinham PIO basal igual ou inferior à pressão alvo estabelecida (15 mmHg) quando aferida no consultório entre 11h e 14h. O teste provocativo demonstrou valores de $\text{PIO} \geq 17$ mmHg em 32 olhos (49,2%) e 14 olhos apresentaram $\text{PIO} \geq 20$ mmHg. Os autores concluem que o teste de sobrecarga hídrica tem grande importância clínica no acompanhamento de pacientes com glaucoma, uma vez que pode revelar picos de PIO em muitos pacientes que eram considerados bem controlados.

Adicionalmente, a importância desse teste foi também demonstrada por Armaly *et al.* [74] em um estudo prospectivo com 5000 pacientes com glaucoma de ângulo aberto. Os autores avaliaram 26 fatores de risco potenciais para o

desenvolvimento de perda do campo visual em pacientes com glaucoma e identificaram apenas 5 fatores significativamente relacionados: facilidade do fluxo de drenagem, idade, PIO, relação papila-escavação e alteração da PIO após o teste de sobrecarga hídrica. Yoshikawa *et al.* [73] consideraram essa prova como o principal teste preditivo para progressão em pacientes com glaucoma de pressão normal.

Dada a importância da identificação dos picos de pressão intra-ocular e a capacidade do teste de sobrecarga hídrica na detecção dos mesmos, aliada à sua praticidade, considerou-se este o método ideal para avaliação da PIO nos pacientes com blefaroespasma essencial.

É interessante observar que o pico de pressão intra-ocular obtido no teste de sobrecarga hídrica foi maior nos pacientes com blefaroespasma essencial, grupo com maior prevalência de glaucoma. Nos pacientes com espasmos, o pico médio foi de $18,82 \pm 4,47$ mmHg e nos indivíduos do grupo controle atingiu apenas $16,27 \pm 2,69$ mmHg ($p=0,0421$). Com o intuito de se determinar se esse resultado pode ser devido ao blefaroespasma em si ou se apenas reflete a maior prevalência de indivíduos com glaucoma entre os pacientes com blefaroespasma, testes estatísticos também foram realizados excluindo-se os pacientes com glaucoma de ambos os grupos. O pico do teste de sobrecarga hídrica permaneceu estatisticamente maior nos pacientes com blefaroespasma, mesmo após a exclusão dos 4 pacientes com glaucoma (tabelas 6, 7 e 8).

Em relação à flutuação da PIO observada no teste, medida pela variação absoluta da PIO, não foi possível detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0,1724$), embora essa tenha sido maior nos pacientes com blefaroespasma ($2,93 \pm 1,77$ mmHg) do que nos indivíduos do grupo controle ($2,37 \pm 1,27$ mmHg).

Comparou-se também o subgrupo de pacientes com blefaroespasma e glaucoma ($n=4$) com os pacientes com espasmos e sem glaucoma ($n=24$). Os primeiros atingiram pico médio de PIO de $24,87 \pm 8,03$ mmHg, enquanto nos últimos, o pico foi de $17,81 \pm 2,55$ mmHg. Essa diferença foi altamente significativa ($p=0,0013$). Em relação à flutuação da PIO, também se observou diferenças estatisticamente significantes ($p= 0,0015$) entre estes subgrupos. A PIO variou de $5,00 \pm 1,77$ mmHg nos 4 pacientes com blefaroespasma essencial e glaucoma e apenas $2,43 \pm 1,85$ mmHg nos 24 pacientes com a distonia e sem o diagnóstico de glaucoma.

Ainda que o teste de sobrecarga hídrica não seja reconhecido atualmente como um procedimento para o diagnóstico de glaucoma, seus resultados foram diferentes entre os pacientes do grupo controle e os pacientes com blefaroespasma essencial, com maior prevalência de glaucoma. Além disso, os pacientes com blefaroespasma e diagnóstico de glaucoma exibiram maior pico e flutuação da PIO durante o teste em relação aos pacientes com espasmos e sem glaucoma. Na prática clínica, esse teste tem sido considerado uma ferramenta indireta para se avaliar a capacidade do fluxo de drenagem do trabeculado (*outflow facility*), que poderia estar comprometido em pacientes

com blefaroespasma [70], o que explicaria sua menor adaptação à sobrecarga induzida pelo teste, levando aos picos pressóricos observados. De fato, os picos de PIO detectados nesse estudo foram mais elevados nos pacientes com espasmos, mesmo após a exclusão dos indivíduos com glaucoma, sugerindo que o blefaroespasma possa interferir na função do trabeculado.

É importante ressaltar que todas as medidas de PIO dos pacientes com blefaroespasma essencial foram realizadas após o tratamento com toxina botulínica e se excluíram os pacientes que apresentaram respostas parciais à aplicação. Dessa forma, evitou-se a influência dos espasmos palpebrais sobre a tonometria de aplanção, já descrita por Gandhi *et al.* [77]. Entretanto, os pacientes com blefaroespasma essencial, apesar do tratamento eficaz com a toxina botulínica, que aboliu os espasmos, mantiveram pressões intra-oculares mais elevadas do que os pacientes do grupo controle. Nessa doença, as contrações palpebrais são de forte intensidade e ocorrem praticamente o dia todo, cedendo apenas com o repouso, nos casos bem estabelecidos. Alguns pacientes experimentam espasmos tão intensos que só conseguem abrir os olhos utilizando as mãos, caracterizando verdadeiros quadros de cegueira funcional. Os estudos citados na revisão de Literatura sobre glaucoma [6, 7, 76-78] fornecem evidências de que esses doentes apresentam picos de PIO durante o dia todo, a cada contração palpebral espasmódica. Essas altíssimas variações de PIO a que estes indivíduos são submetidos constantemente, em pacientes com menor fluxo de drenagem, levariam a um aumento crônico da PIO e ao desenvolvimento do glaucoma. De fato, o teste de sobrecarga hídrica,

considerado por alguns autores como uma ferramenta indireta para avaliação do fluxo de drenagem, revelou picos de PIO estatisticamente maiores nos pacientes com blefaroespasma em relação aos pacientes do grupo controle.

A hipótese de que os espasmos podem facilitar o desenvolvimento de glaucoma em pacientes predispostos é reforçada pelo relato de Killer *et al.* [96]. Esses autores descreveram o caso de uma paciente de 75 anos de idade, portadora de espasmo hemifacial à direita e que apresentava neuropatia óptica glaucomatosa somente à direita, com achados fundoscópicos absolutamente normais no olho esquerdo. Durante o seu seguimento, a pressão intra-ocular se manteve entre 13 e 14 mmHg, exceto por uma medida de 18 mmHg. Correlacionaram então, a neuropatia glaucomatosa à ocorrência dos espasmos e não evidenciaram qualquer progressão da perda de campo visual ou de aumento da escavação papilar após instituição do tratamento com toxina botulínica e abolição dos espasmos palpebrais.

Nesse estudo, não foi possível correlacionar a história de blefaroespasma com a ocorrência de glaucoma; além disso, não se correlacionou o tempo em que os pacientes permaneceram sem o tratamento adequado com toxina botulínica e o diagnóstico de glaucoma. Os quatro pacientes com glaucoma e blefaroespasma apresentavam a doença há $12,3 \pm 12,6$, enquanto os pacientes sem glaucoma ($n=24$) apresentavam espasmos há $6,7 \pm 4,5$ anos ($p= 0,5328$). Os pacientes com blefaroespasma essencial e glaucoma levaram $7,4 \pm 8,5$ anos após o início dos sintomas para iniciar o tratamento, enquanto os pacientes sem esse último diagnóstico iniciaram o

mesmo após $3,6 \pm 3,9$ anos ($p= 0,0660$). Possivelmente a ausência de uma estreita relação temporal entre esses diagnósticos nesse estudo seja devido ao pequeno número de pacientes avaliados.

Por outro lado, Elston *et al.* [19] oferecem uma explicação muito diferente para a maior prevalência de glaucoma nos portadores de blefaroespasma. Diversos estudos [2, 15, 17, 18] apontam evidências de que doenças ou quadros irritativos oculares precedem o início dos espasmos e atuam como um gatilho para o seu desenvolvimento. Esses autores observaram que queixas oftalmológicas estavam presentes no início do quadro em 154 (57%) de 272 pacientes com blefaroespasma. E entre 170 pacientes com exame oftalmológico registrado no prontuário, identificaram 69 pacientes (40,6%) que apresentavam apenas doenças oculares inicialmente e que foram sucedidas por espasmos. Dezenove pacientes foram atendidos com doença ocular unilateral, aguda e dolorosa e outros cinquenta pacientes foram atendidos inicialmente por doença ocular bilateral, sendo que a maior parte dos casos foi por blefarite ou síndrome do olho seco. O desenvolvimento dos espasmos ocorreu em até seis meses em 16 dos 19 casos unilaterais e nos casos bilaterais foi mais tardio, ocorrendo após dois anos em 37 casos (média: 3,7 anos). Os autores afirmam que esses achados podem sugerir que quadros oculares ou palpebrais dolorosos poderiam precipitar o desenvolvimento do blefaroespasma em indivíduos predispostos, nos quais exista uma hiperexcitabilidade de interneurônios do tronco cerebral. Dessa forma, seguindo esse raciocínio, seria possível inferir que a maior prevalência de glaucoma no

grupo de pacientes com blefaroespasma não seria uma consequência dos espasmos e sim a sua causa; o aumento da PIO poderia representar a via aferente que ativa o circuito que se mostra hiperativo nessa doença, conforme teorizou Anderson *et al.* [2].

Um outro estudo que correlaciona glaucoma com blefaroespasma é o relato de Corridan *et al* [97, 98]. Esses autores descrevem o caso de uma paciente de 83 anos, portadora de blefaroespasma essencial, que desenvolveu um quadro característico de glaucoma agudo, algumas horas após aplicação da toxina botulínica. Essa neurotoxina inibe a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares e também em terminações nervosas pré e pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático [52, 53]. Segundo os autores, ela causaria midríase por ação em neurônios parassimpáticos do gânglio ciliar ou na junção neuromuscular do esfíncter da pupila, o que poderia determinar o fechamento angular em pacientes predispostos. De fato, a paciente relatada por eles apresentava ângulos muito estreitos em ambos os olhos.

Esse é o primeiro estudo que avalia a relação entre blefaroespasma essencial e glaucoma. Os resultados observados sugerem que tais pacientes compõem um grupo de risco para o desenvolvimento de glaucoma e essa doença deve ser pesquisada de maneira sistemática na avaliação inicial e durante o seguimento destes casos. No entanto, novos estudos, com maior número de casos serão importantes para revelar novos aspectos desta associação.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Dentro das condições de realização desse estudo, conclui-se que:

1. A prevalência de glaucoma foi maior nos pacientes com blefaroespasma essencial do que nos pacientes do grupo controle.
2. A pressão intra-ocular média nos pacientes com blefaroespasma essencial foi maior do que nos pacientes do grupo controle.
3. Pacientes com blefaroespasma essencial apresentaram uma pior resposta ao teste de sobrecarga hídrica, evidenciada pela presença de picos de pressão intra-ocular mais elevados do que os pacientes do grupo controle.

ANEXOS

8 ANEXOS

8.1 ANEXO 1

CASO 1- Grupo Blefaroespasma

Identificação: MOS, 71 anos, feminina, branca.

HMA: Portadora de blefaroespasma essencial há 5 anos; iniciou tratamento com toxina botulínica há 2 anos.

AP: nega HAS ou DM; nega antecedentes cirúrgicos oculares. Nega uso de colírios.

AF: nega história familiar de glaucoma.

EXAME FÍSICO:

Acuidade visual: OD: 20/30 com $-1,75$ DE $-0,75$ DC x 100^0
OE: 20/30 com $-4,00$ DE $-1,25$ DC x 85^0

Biomicroscopia: sem alterações

Pressão Intra-ocular: OD: 25 mmHg
OE: 36 mmHg

Teste de sobrecarga hídrica:

	0'	15'	30'	45'
OD:	25	26	26	31
OE:	36	36	40	42

Fundoscopia:

OD: escavação 0,7 x 0,6, com afilamento temporal superior

OE: escavação 0,8 x 0,8, com escavação nasal e afilamento inferior

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: RIGHT

DOB: 30-05-1931

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLIND SPOT

FIXATION TARGET: CENTRAL

FIXATION LOSSES: 0/23

FALSE POS ERRORS: 0/14

FALSE NEG ERRORS: 0/14

TEST DURATION: 14:46

FOVER: 31 08 12

STIMULUS: III. WHITE

BACKGROUND: 31.5 ASB

STRATEGY: FULL THRESHOLD

PUPIL DIAMETER: 3.7 MM

VISUAL ACUITY: 20/30

RX: +1.25 DS DC X

DATE: 23-05-2003

TIME: 09:41

AGE: 71

TOTAL
DEVIATION

PATTERN
DEVIATION

GHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

MD -5.58 08 P < 0.5%

PSD 4.95 DB P < 1%

SF 1.52 08

CPSD 4.68 DB P < 0.5%

○ (5%
 ● (2%
 ■ (1%
 ■ (0.5%

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: LEFT

DOB: 30-05-1931

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III+ WHITE

PUPIL DIAMETER: 4.1 MM

DATE: 29-05-2003

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/30

TIME: 09:59

FIXATION LOSSES: 0/24

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: -0.75 DS -1.25 DC X 85

AGE: 71

FALSE POS ERRORS: 0/15

FALSE NEG ERRORS: 1/15

TEST DURATION: 17:40

FOVEA: 30 00 00

5 -12 -5 -11
 -3 -6 -5 -15 -17
 -16 -8 -6 -5 -8 -16 -11
 -13 -6 -4 -5 -4 -16 -10 -17
 -7 -4 -5 -5 -20 -16 -23 -27
 -14 -8 -6 -3 -9 -19 -23 -29
 -5 -9 -1 -11 -21 -24
 -9 -13 -11 -16

TOTAL
DEVIATION

11 < 5%
 10 < 2%
 9 < 1%
 8 < 0.5%

0 -8 0 -6
 -3 1 -1 -1 -10 -12
 -3 -11 -3 -1 -1 -5 -11 -6
 -8 -2 1 0 0 -11 -5 -13
 -2 1 0 0 -15 -11 -19 -22
 -9 -3 -1 2 -5 -15 -18 -24
 -1 -4 4 -6 -17 -20
 -4 -8 -7 -11

PATTERN
DEVIATION GHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

MD -10.74 DB P < 0.5%
 PSD 7.51 DB P < 0.5%
 SF 3.14 DB P < 2%
 CPSD 6.73 DB P < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

CASO 2- Grupo Blefaroespasma

Identificação: SAL, 72 anos, feminina, branca.

HMA: Portadora de blefaroespasma essencial há 2 anos; iniciou tratamento com toxina botulínica há 6 meses.

AP: nega HAS ou DM; nega antecedentes cirúrgicos ou traumas oculares.

Nega uso de colírios.

AF: nega história familiar de glaucoma.

EXAME FÍSICO:

Acuidade visual: OD: 20/40 com $-0,50$ DE $-0,75$ DC x 10^0
OE: 20/25 com $+0,50$ DE

Biomicroscopia: OD: catarata N 2+/4+
OE: catarata N1+/4+

Pressão Intra-ocular: OD: 16 mmHg
OE: 15 mmHg

Teste de sobrecarga hídrica:

	0'	15'	30'	45'
OD:	16	20	20	21
OE:	15	18	19	19

Fundoscopia:

OD: escavação 0,8 x 0,7, com notch inferior; halo de atrofia peripapilar nasal

OE: escavação 0,1 x 0,1

* Devido à assimetria de escavações, realizou-se gonioscopia, que evidenciou ângulos abertos 360⁰, sendo possível visibilização até faixa ciliar em ambos os olhos.

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: RIGHT

DOB: 21-09-1934

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLIND SPOT

FIXATION TARGET: CENTRAL

FIXATION LOSSES: 0/17

FALSE POS ERRORS: 1 X

FALSE NEG ERRORS: 0 %

TEST DURATION: 06:54

FOVER: 34 CR

STIMULUS: III. WHITE

BACKGROUND: 31.5 ASB

STRATEGY: SITA-STANDARD

PUPIL DIAMETER: 3.7 MM

VISUAL ACUITY: 20/40

RX: +2.50 DS DC X

DATE: 03-03-2006

TIME: 00:51

AGE: 71

TOTAL
DEVIATION

PATTERN
DEVIATION

GHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

NO -10.47 DB P < 0.5%

PSD 12.54 08 P < 0.5%

52

21

20 (1%)

■ < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
CLINICA OFTALMOLOGICA
DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: LEFT

DOB: 21-09-1934

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLIND SPOT

STIMULUS: III, WHITE

PUPIL DIAMETER: 3.2 MM

DATE: 06-03-2006

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/30

TIME: 00:41

FIXATION LOSSES: 1/17

STRATEGY: SITA-STANDARD

RX: +3.75 DS DC X

AGE: 71

FALSE POS ERRORS: 3 %

FALSE NEG ERRORS: 15 %

TEST DURATION: 06:26

FOVER: 32 DB ::

TOTAL
DEVIATION PATTERN
DEVIATION GHT
BORDERLINE

MD -3.00 DB P < 2%

PSD 2.60 DB P < 2%

:: < 5%
 < 2%
 < 1%
 < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

CASO 3- Grupo Blefaroespasma

Identificação: MRS, 76 anos, feminina, branca.

HMA: Portadora de blefaroespasma essencial há 12 anos; iniciou tratamento com toxina botulínica há 7 anos.

AP: nega HAS ou DM; nega antecedentes cirúrgicos ou traumas oculares.

Nega uso de colírios.

AF: nega história familiar de glaucoma.

EXAME FÍSICO:

Acuidade visual: OD: 20/25 com $-0,50$ DC x 25^0
OE: 20/20 com $+0,75$ DE $-0,75$ DC x 115^0

Biomicroscopia: sem alterações

Pressão Intra-ocular: OD: 18 mmHg
OE: 18 mmHg

Teste de sobrecarga hídrica:

	0'	15'	30'	45'
OD:	18	23	24	24
OE:	18	22	24	24

Fundoscopia:

OD: escavação $0,5 \times 0,5$, com afilamento inferior

OE: escavação $0,8 \times 0,8$, concêntrica

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: RIGHT

NAME :

ID: 31156008

DOB: 11-08-19

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III, WHITE

PUPIL DIAMETER: 4.3 MM

DATE: 24-04-2003

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/25

TIME: 12:22

FIXATION LOSSES: 1/20

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: +3.00 DS DC X

AGE: 76

FALSE POS ERRORS: 0/13

FALSE NEG ERRORS: 1/12

TEST DURATION: 13:21

FOVEA: 30 DB

TOTAL
DEVIATION PATTERN
DEVIATIONDHT
BORDERLINE

MD -3.98 DB P < 5%
 PSC 3.98 DB P < 5%
 SF 2.61 DB P < 5%
 CPSC 2.25 DB P < 5%

● < 5%
 ● < 2%
 ● < 1%
 ■ < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

ANGLE FIELD ANALYSIS

EYE: LEFT

NAME :

ID: 3115600B

DOB: 11-08-1926

STRAL 24-2 THRESHOLD TEST

GATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III, WHITE

PUPIL DIAMETER: 4.6 MM

DATE: 24-04-2000

GATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/20

TIME: 12:37

GATION LOSSES: 0/21

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: +3.75 DS DC X

AGE: 76

SE POS ERRORS: 0/14

SE NEG ERRORS: 0/12

ST DURATION: 13:51

SEA: 32 DB

-13 -17 -26 -16
 -11 -17 -9 -8 -18 -14
 -7 -10 -8 -8 -22 -10 -13 -15
 -3 -4 -3 -6 -28 -29 -19 -17
 -7 -2 -4 -5 -11 -18 -11 -9
 -8 -5 -5 -5 -5 -8 -12 -18
 -9 -8 -5 -7 -11 -11
 -4 -10 -10 -10

-9 -12 -22 -12
 -7 -13 -5 -4 -13 -9
 -2 -5 -3 -3 -18 -6 -9 -11
 1 0 1 -1 -24 -24 -15 -13
 -2 3 0 -1 -7 -12 -7 -5
 -2 -1 -1 1 -1 -5 -8 -14
 -5 -4 0 -2 -7 -7
 0 -6 -6 -6

PATTERN
DEVIATIONGHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

MD -10.24 DB P < 0.5%
 PSD 7.32 DB P < 0.5%
 SF 2.27 DB P < 100%
 CPSD 6.90 DB P < 0.5%

□ < 5%
 ■ < 2%
 ■ < 1%
 ■ < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

CASO 4- Grupo Blefaroespasma

Identificação: OFL, 81 anos, feminina, branca.

HMA: Portadora de blefaroespasma essencial há 30 anos; iniciou tratamento com toxina botulínica há 10 anos.

AP: refere HAS. Nega DM; refere cirurgia de catarata em ambos os olhos há 1 ano no OD e 5 anos no OE. Nega uso de colírios.

AF: nega história familiar de glaucoma.

EXAME FÍSICO:

Acuidade visual: OD: 20/40 com $-1,75$ DE $-1,50$ DC x 65^0
OE: 20/50 com $-1,75$ DE $-1,50$ DC x 100^0

Biomicroscopia: pseudofacia em ambos os olhos

Pressão Intra-ocular: OD: 17 mmHg
OE: 15 mmHg

Teste de sobrecarga hídrica:

	0'	15'	30'	45'
OD:	17	17	16	19
OE:	15	16	15	19

Fundoscopia:

OD: escavação 0,8 x 0,7, com afilamento inferior

OE: escavação 0,5 x 0,4

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: RIGHT

DOB: 24-10-1922

CENTRAL: 4-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: BLINDSPOT

FIXATION TARGET: CENTRAL

FIXATION LOSSES: 3/21

FALSE POS ERRORS: 2/13

FALSE NEG ERRORS: 2/12

TEST DURATION: 14:25

FOVEA: 21 DB ■

STIMULUS: III. WHITE

BACKGROUND: 31.5 ASB

STRATEGY: FULL THRESHOLD

PUPIL DIAMETER:

VISUAL ACUITY: 20/100

RX: +1.50 DS -1.50 DC X 85

DATE: 18-12-2003

TIME: 09:29

AGE: 81

TOTAL
DEVIATION PATTERN
DEVIATION GHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

MD -10.62 DB P < 0.5%

PSD 7.92 DB P < 0.5%

SF 1.83 DB

CPSD 7.67 DB P < 0.5%

■ < 5%
 ■ < 2%
 ■ < 1%
 ■ < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: LEFT

DOB: 24-10-1922

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III. WHITE

PUPIL DIAMETER: 4.0 MM

DATE: 10-12-2003

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/50

TIME: 09:47

FIXATION LOSSES: 1/20

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: +1.50 DS -1.50 DC X 100

AGE: 81

FALSE POS ERRORS: 0/13

FALSE NEG ERRORS: 0/12

TEST DURATION: 13:39

FOVER: 32 DB

TOTAL
DEVIATION PATTERN
DEVIATION GHT
WITHIN NORMAL LIMITS

MD -1.06 DB
 PSD 2.41 DB
 SF 2.17 DB P < 10%
 CPSD 0.64 DB

0: < 5%
 1: < 2%
 2: < 1%
 3: < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE CLAUCONA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

CASO 5- Grupo Controle

Identificação: MMS, 65 anos, feminina, branca.

HMA: Portadora de dermatocalase superior.

AP: refere HAS. Nega DM; nega antecedentes cirúrgicos oculares. Nega uso de colírios.

AF: nega história familiar de glaucoma.

EXAME FÍSICO:

Acuidade visual: **OD:** 20/20 com +0,50 DE -1,00 DC x 20⁰
OE: 20/20 com +1,25 DE -0,50 DC x 170⁰

Biomicroscopia: sem alterações

Pressão Intra-ocular: **OD:** 16 mmHg
OE: 16 mmHg

Teste de sobrecarga hídrica:

	0'	15'	30'	45'
OD:	16	18	18	18
OE:	16	18	18	17

Fundoscopia:

OD: escavação 0,9 x 0,8 , com afilamento inferior

OE: escavação 1,0 x 0,9

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: RIGHT

NAME:

ID: 13605600F

DOB: 02-03-1938

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III, WHITE

PUPIL DIAMETER: 3.6 MM

DATE: 09-02-2004

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/20

TIME: 08:30

FIXATION LOSSES: 0/25

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: +3.25 DS DC X

AGE: 65

FALSE POS ERRORS: 0/16

FALSE NEG ERRORS: 0/16

TEST DURATION: 15:58

FOVEA: 32 DB

TOTAL
DEVIATION PATTERN
DEVIATION GHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

MD -5.70 DB P < 0.5%

PSD 6.81 DB P < 0.5%

SF 2.63 DB P < 5%

CPSD 6.21 DB P < 0.5%

:: < 5%
 :: < 2%
 ■ < 1%
 ■ < 0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
 MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
 CLINICA OFTALMOLOGICA
 DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
 SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

SINGLE FIELD ANALYSIS

EYE: LEFT

NAME :

ID: 13605600F

DOB: 02-03-1938

CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST

FIXATION MONITOR: GAZE/BLINDSPOT

STIMULUS: III. WHITE

PUPIL DIAMETER: 3.9 MM

DATE: 89-82-2884

FIXATION TARGET: CENTRAL

BACKGROUND: 31.5 ASB

VISUAL ACUITY: 20/20

TIME: 00:50

FIXATION LOSSES: 1/24

STRATEGY: FULL THRESHOLD

RX: +4.25 DS OC X

AGE: 65

FALSE POS ERRORS: 0/17

FALSE NEG ERRORS: 3/15

TEST DURATION: 15:17

FOVER: 33 08

CHT
OUTSIDE NORMAL LIMITS

RD -15.25 08 P (0.5%

PSD	12.66 08	P (0.5%
-----	----------	----------

SF 1.60 08

CPSD	12.74 08	P < 0.5%
------	----------	----------

TOTAL
DEVIATION

PATTERN
DEVIATION

≈ € 5%

2% (2%)

28 (12)

■ (0.5%

HOSPITAL DAS CLINICAS - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SAO PAULO
CLINICA OFTALMOLOGICA
DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
SETOR DE PERIMETRIA COMPUTADORIZADA

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Henderson, J.W., *Essential blepharospasm*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1956. **54**: p. 453-520.
2. Anderson, R.L., et al., *Blepharospasm: past, present, and future*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 1998. **14**(5): p. 305-17.
3. Quigley, H.A., *Number of people with glaucoma worldwide*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(5): p. 389-93.
4. Rivera, J.L., N.P. Bell, and R.M. Feldman, *Risk factors for primary open angle glaucoma progression: what we know and what we need to know*. Curr Opin Ophthalmol, 2008. **19**(2): p. 102-6.
5. Liu, J.H., et al., *Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(4): p. 1586-90.
6. Miller, D., *Pressure of the lid on the eye*. Arch Ophthalmol, 1967. **78**(3): p. 328-30.
7. Coleman, D.J. and S. Trokel, *Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject*. Arch Ophthalmol, 1969. **82**(5): p. 637-40.
8. Defazio, G. and P. Livrea, *Epidemiology of primary blepharospasm*. Mov Disord, 2002. **17**(1): p. 7-12.
9. Cossu, G., et al., *Prevalence of primary blepharospasm in Sardinia, Italy: a service-based survey*. Mov Disord, 2006. **21**(11): p. 2005-8.
10. Nutt, J.G., et al., *Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota*. Mov Disord, 1988. **3**(3): p. 188-94.
11. Bradley, E.A., D.O. Hodge, and G.B. Bartley, *Benign essential blepharospasm among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1995: an epidemiologic study*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2003. **19**(3): p. 177-81.
12. Hall, T.A., et al., *Benign essential blepharospasm: risk factors with reference to hemifacial spasm*. J Neuroophthalmol, 2005. **25**(4): p. 280-5.
13. Defazio, G., et al., *Influence of coffee drinking and cigarette smoking on the risk of primary late onset blepharospasm: evidence from a multicentre case control study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(8): p. 877-9.
14. Kalra, H.K. and E.H. Magoon, *Side effects of the use of botulinum toxin for treatment of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm*. Ophthalmic Surg, 1990. **21**(5): p. 335-8.
15. Schicatano, E.J., M.A. Basso, and C. Evinger, *Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm*. J Neurophysiol, 1997. **77**(5): p. 2842-6.
16. Micheli, F., et al., *Development of Parkinson's disease in patients with blepharospasm*. Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1069-1072.

17. Tan, E.K., L.L. Chan, and K.K. Koh, *Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 494-6.
18. McCann, J.D., et al., *A novel mechanism for benign essential blepharospasm.* Ophthal Plast Reconstr Surg, 1999. **15**(6): p. 384-9.
19. Elston, J.S., et al., *The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm.* Eye, 1988. **2** (Pt 4): p. 435-9.
20. Esmali-Gutstein, B., et al., *Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm.* Ophthal Plast Reconstr Surg, 1999. **15**(1): p. 23-7.
21. Schmidt, K.E., et al., *Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI.* Neurology, 2003. **60**(11): p. 1738-43.
22. Baker, R.S., et al., *A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm.* J Neuroophthalmol, 2003. **23**(1): p. 11-5.
23. Grandas, F., L. Lopez-Manzanares, and A. Traba, *Transient blepharospasm secondary to unilateral striatal infarction.* Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1100-2.
24. Jankovic, J. and S.C. Patel, *Blepharospasm associated with brainstem lesions.* Neurology, 1983. **33**(9): p. 1237-40.
25. Miranda, M. and A. Millar, *Blepharospasm associated with bilateral infarcts confined to the thalamus: case report.* Mov Disord, 1998. **13**(3): p. 616-7.
26. Aramideh, M., et al., *Blepharospasm in association with a lower pontine lesion.* Neurology, 1996. **46**(2): p. 476-8.
27. Stojanovic, M., D. Cvetkovic, and V.S. Kostic, *A genetic study of idiopathic focal dystonias.* J Neurol, 1995. **242**(8): p. 508-11.
28. Defazio, G., et al., *Genetic contribution to idiopathic adult-onset blepharospasm and cranial-cervical dystonia.* Eur Neurol, 1993. **33**(5): p. 345-50.
29. Waddy, H.M., et al., *A genetic study of idiopathic focal dystonias.* Ann Neurol, 1991. **29**(3): p. 320-4.
30. Defazio, G., et al., *A family study on primary blepharospasm.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(2): p. 252-4.
31. Micheli, S., et al., *Variable onset of adult inherited focal dystonia: a problem for genetic studies.* Mov Disord, 1994. **9**(1): p. 64-8.
32. Defazio, G., et al., *Familial blepharospasm is inherited as an autosomal dominant trait and relates to a novel unassigned gene.* Mov Disord, 2003. **18**(2): p. 207-12.
33. Johnson, L.N., et al., *Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm.* J Neuroophthalmol, 2007. **27**(4): p. 275-80.
34. Jordan, D.R., et al., *Essential blepharospasm and related dystonias.* Surv Ophthalmol, 1989. **34**(2): p. 123-32.
35. Jankovic, J. and J. Ford, *Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients.* Ann Neurol, 1983. **13**(4): p. 402-11.
36. Horwath-Winter, J., et al., *Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye.* Br J Ophthalmol, 2003. **87**(1): p. 54-6.

37. Costa, P.G., et al., [*Lacrimal film evaluation of patients with facial dystonia during botulinum toxin type A treatment*]. Arq Bras Oftalmol, 2006. **69**(3): p. 319-22.
38. Weiss, E.M., et al., *Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias*. Mov Disord, 2006. **21**(8): p. 1175-81.
39. Hall, T.A., et al., *Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(1): p. 116-9.
40. Mangione, C.M., et al., *Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(7): p. 1050-8.
41. Boghen, D.R., *Disorders of facial motor function*. Curr Opin Ophthalmol, 1996. **7**(6): p. 48-52.
42. Wang, A. and J. Jankovic, *Hemifacial spasm: clinical findings and treatment*. Muscle Nerve, 1998. **21**(12): p. 1740-7.
43. Port, J.D., *Advanced magnetic resonance imaging techniques for patients with hemifacial spasm*. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2002. **18**(1): p. 72-4.
44. Sprik, C. and J.D. Wirtschafter, *Hemifacial spasm due to intracranial tumor. An international survey of botulinum toxin investigators*. Ophthalmology, 1988. **95**(8): p. 1042-5.
45. Tozlovanu, V., et al., *Prolonged orbicularis oculi activity: a major factor in apraxia of lid opening*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 1013-8.
46. Georgescu, D., et al., *Upper eyelid myectomy in blepharospasm with associated apraxia of lid opening*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(3): p. 541-547.
47. Jordan, D.R., R.L. Anderson, and K.B. Digre, *Apraxia of lid opening in blepharospasm*. Ophthalmic Surg, 1990. **21**(5): p. 331-4.
48. Patel, B.C., *Surgical management of essential blepharospasm*. Otolaryngol Clin North Am, 2005. **38**(5): p. 1075-98.
49. Baker, L. and J.D. Wirtschafter, *Experimental doxorubicin myopathy. A permanent treatment for eyelid spasms?* Arch Ophthalmol, 1987. **105**(9): p. 1265-8.
50. Wirtschafter, J.D. and L.K. McLoon, *Long-term efficacy of local doxorubicin chemomyectomy in patients with blepharospasm and hemifacial spasm*. Ophthalmology, 1998. **105**(2): p. 342-6.
51. Scott, A.B., *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery*. Ophthalmology, 1980. **87**(10): p. 1044-9.
52. Scott, A.B., R.A. Kennedy, and H.A. Stubbs, *Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm*. Arch Ophthalmol, 1985. **103**(3): p. 347-50.
53. Huang, W., J.A. Foster, and A.S. Rogachefsky, *Pharmacology of botulinum toxin*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(2 Pt 1): p. 249-59.
54. Jankovic, J., K. Schwartz, and D.T. Donovan, *Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(8): p. 633-9.
55. Snir, M., et al., *Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(1): p. 99-105.

56. Ainsworth, J.R. and S.P. Kraft, *Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm*. Ophthalmology, 1995. **102**(12): p. 2036-40.
57. Costa, P.G., et al., [*Botulinum toxin in the treatment of facial dystonia: evaluation of its efficacy and patients' satisfaction along the treatment*]. Arq Bras Oftalmol, 2005. **68**(4): p. 471-4.
58. Hsiung, G.Y., et al., *Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period*. Mov Disord, 2002. **17**(6): p. 1288-93.
59. Alderson, K., J.B. Holds, and R.L. Anderson, *Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm*. Neurology, 1991. **41**(11): p. 1800-5.
60. Greene, P., S. Fahn, and B. Diamond, *Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis*. Mov Disord, 1994. **9**(2): p. 213-7.
61. Eleopra, R., V. Tugnoli, and D. De Grandis, *The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: the role of muscle activity in humans*. Mov Disord, 1997. **12**(1): p. 89-94.
62. Jankovic, J. and K. Schwartz, *Response and immunoresistance to botulinum toxin injections*. Neurology, 1995. **45**(9): p. 1743-6.
63. Sankhla, C., J. Jankovic, and D. Duane, *Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections*. Mov Disord, 1998. **13**(1): p. 150-4.
64. Gillum, W.N. and R.L. Anderson, *Blepharospasm surgery. An anatomical approach*. Arch Ophthalmol, 1981. **99**(6): p. 1056-62.
65. Hattenhauer, M.G., et al., *The probability of blindness from open-angle glaucoma*. Ophthalmology, 1998. **105**(11): p. 2099-104.
66. Rasker, M.T., et al., *Rate of visual field loss in progressive glaucoma*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(4): p. 481-8.
67. Liu, J.H., *Diurnal measurement of intraocular pressure*. J Glaucoma, 2001. **10**(5 Suppl 1): p. S39-41.
68. Leske, M.C., et al., *Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial*. Ophthalmology, 2007. **114**(11): p. 1965-72.
69. Shields, M.B., R. Ritch, and T. Krupin, *Classifications of the Glaucomas*, in *The Glaucomas*, R. Ritch, M.B. Shields, and T. Krupin, Editors. 1996, Mosby: St. Louis. p. 717-725.
70. Susanna, R., Jr., et al., *Correlation of asymmetric glaucomatous visual field damage and water-drinking test response*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(2): p. 641-4.
71. Drance, S.M., *Diurnal Variation of Intraocular Pressure in Treated Glaucoma. Significance in Patients with Chronic Simple Glaucoma*. Arch Ophthalmol, 1963. **70**: p. 302-11.
72. Roth, J.A., *Inadequate diagnostic value of the water-drinking test*. Br J Ophthalmol, 1974. **58**(1): p. 55-61.
73. Yoshikawa, K., T. Inoue, and Y. Inoue, *Normal tension glaucoma: the value of predictive tests*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1993. **71**(4): p. 463-70.

74. Armaly, M.F., et al., *Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects*. Arch Ophthalmol, 1980. **98**(12): p. 2163-71.
75. Malerbi, F.K., et al., *Intraocular pressure variability in patients who reached target intraocular pressure*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(5): p. 540-2.
76. Moses, R.A., et al., *Proptosis and increase of intraocular pressure in voluntary lid fissure widening*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984. **25**(8): p. 989-92.
77. Gandhi, P.D., et al., *Attempted eyelid closure affects intraocular pressure measurement*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(4): p. 417-20.
78. Green, K. and M.N. Luxenberg, *Consequences of eyelid squeezing on intraocular pressure*. Am J Ophthalmol, 1979. **88**(6): p. 1072-7.
79. Anderson, D., Patella VM, *Automated Static Perimetry*. 1992, St Louis: Mosby-Year Book.
80. Ray, W.A. and D.M. O'Day, *Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985. **26**(8): p. 1186-8.
81. Aramideh, M., et al., *Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm*. Brain, 1994. **117** (Pt 1): p. 27-38.
82. Heijl, A., G. Lindgren, and J. Olsson, *The effect of perimetric experience in normal subjects*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(1): p. 81-6.
83. Heijl, A. and S.M. Drance, *Changes in differential threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry*. Br J Ophthalmol, 1983. **67**(8): p. 512-6.
84. Wild, J.M., et al., *Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. **40**(6): p. 1152-61.
85. Schimiti, R.B., et al., *Full-threshold versus Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) in normal individuals undergoing automated perimetry for the first time*. Ophthalmology, 2002. **109**(11): p. 2084-92; discussion 2092.
86. Chen, P.P. and R.J. Park, *Visual field progression in patients with initially unilateral visual field loss from chronic open-angle glaucoma*. Ophthalmology, 2000. **107**(9): p. 1688-92.
87. Levy, R.L., et al., *Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm*. Ophthalmology, 2006. **113**(9): p. 1665-8.
88. Klein, B.E., et al., *Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study*. Ophthalmology, 1992. **99**(10): p. 1499-504.
89. Schulzer, M., F.S. Mikelberg, and S.M. Drance, *Some observations on the relation between intraocular pressure reduction and the progression of glaucomatous visual loss*. Br J Ophthalmol, 1987. **71**(7): p. 486-8.
90. Martinez-Bello, C., et al., *Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss*. Am J Ophthalmol, 2000. **129**(3): p. 302-8.
91. Zeimer, R.C., et al., *Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss*. Ophthalmology, 1991. **98**(1): p. 64-9.
92. Bui, B.V., et al., *The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(1): p. 202-13.

93. Quigley, H.A., et al., *The mechanism of optic nerve damage in experimental acute intraocular pressure elevation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980. **19**(5): p. 505-17.
94. Chauhan, B.C., et al., *Effect of intraocular pressure on optic disc topography, electroretinography, and axonal loss in a chronic pressure-induced rat model of optic nerve damage*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(9): p. 2969-76.
95. Susanna, R., Jr., et al., *The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(10): p. 1298-301.
96. Killer, H.E., et al., *Unilateral glaucomatous damage in a patient with hemifacial spasm*. Ophthalmologica, 1999. **213**(4): p. 273-5.
97. Corridan, P., et al., *Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin injection for blepharospasm*. Br J Ophthalmol, 1990. **74**(5): p. 309-10.
98. *Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin*. Br J Ophthalmol, 1991. **75**(6): p. 383.

APÊNDICE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.05.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 108/06, intitulado: "Avaliação da prevalência de glaucoma em portadores de Blefaroespasma" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Remo Susanna Júnior

Pesquisador (a) Executante: Dr. André Gustavo Bombana Nicoletti

CAPPesq, 10 de Maio de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariocappesq2@hcnet.usp.br
mis