PATRICIA GRATIVOL COSTA

**Estudo comparativo do tratamento da retração da
pálpebra superior com toxina botulínica tipo A em
pacientes nas fases aguda e crônica da orbitopatia
distireoidiana ao longo de 6 meses de seguimento**

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

Área de Concentração: Oftalmologia
Orientadora: Dra. Suzana Matayoshi

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Patricia Grativol

Estudo comparativo do tratamento da retração da pálpebra superior com toxina botulínica tipo A em pacientes nas fases aguda e crônica da orbitopatia distireoidiana ao longo de seis meses de seguimento / Patricia Grativol Costa. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientadora: Suzana Matayoshi.

Descritores: 1.Doença de Graves 2.Hipertireoidismo 3.Doença aguda
4.Doença crônica 5.Toxina botulínica tipo A

USP/FM/SBD-178/08

DEDICATÓRIA

À Deus,
por iluminar sempre minha vida.

A meus queridos pais,
Aloisio Vitorino Costa e Maria de Lourdes Grativol Costa
Pelo exemplo de amor e dedicação integral aos filhos.
Sem vocês, não teria chegado até aqui.

A meu amado esposo,
Fábio Petersen Saraiva
Pelo carinho, companheirismo e apoio incondicional.

À Dra. Suzana Matayoshi,
Pelo seu incentivo e apoio em todos os momentos desta caminhada.
Sempre será para mim um exemplo de vida pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

A meus irmãos, Marcela e Rafael, que mesmo de longe sempre apoiaram e torceram por mim.

À Regina Ferreira de Almeida, pelo carinho, respeito, amizade e auxílio constante aos pós-graduandos.

Ao Prof. Dr. Newton Kara-José, por sua participação em minha formação como oftalmologista e pelos seus ensinamentos nesta profissão.

Ao Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, pelo exemplo de dedicação ao estudo da Oftalmologia. Obrigada pelas correções fundamentais para melhoria deste trabalho.

Aos prezados Prof. Dr. Milton Ruiz Alves, Dr. Eurípedes da Mota Moura e Dr. Davi Araf pela gentil contribuição na revisão deste trabalho.

Ao Dr. Yoshitaka Nakashima, pela amizade, acolhimento e carinho.

A todos os amigos conquistados em São Paulo, em especial, à amiga Ivana Cardoso Pereira que me auxiliou na conclusão deste estudo.

Aos pacientes, por vossa colaboração.

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*.

SUMÁRIO

	Página
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	viii
Lista de figuras e gráficos	x
Lista de tabelas	xii
Resumo	xiv
Summary	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 Aspectos anatômicos das pálpebras	5
2.2 Aspectos funcionais das pálpebras	7
2.3 Aspectos semiológicos das pálpebras	10
2.4 Orbitopatia distireoidiana e retração palpebral	11
2.5 Tratamento da retração palpebral	15
2.6 Toxina botulínica tipo A	17
3 MÉTODOS	23
3.1 População de estudo	23
3.2 Avaliação oftálmica	25
3.3 Aplicação da toxina botulínica tipo A	25
3.4 Propedêutica da fenda palpebral	26
3.5 Função do músculo levantador da pálpebra superior	28
3.6 Seguimento dos pacientes	29
3.7 Análise estatística	29
4 RESULTADOS	31

5	DISCUSSÃO	59
5.1	Considerações sobre a metodologia utilizada	59
5.2	Considerações sobre os resultados	62
5.3	Considerações finais	69
6	CONCLUSÕES	71
7	REFERÊNCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

*	Asterisco
=	Igual
+	Mais
<	Menor que
%	Por cento
®	Marca registrada
AL	Área lateral da fenda palpebral
AM	Área medial da fenda palpebral
AT	Área total da fenda palpebral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa
CAS	Escala de atividade clínica – do inglês, clinical activity score
DMR	Distância margem reflexo
DMRS	Distância margem superior - reflexo
DMRI	Distância margem inferior - reflexo
DP	Desvio - padrão
Dr.	Doutor
Ed.	Edição
et al	E outros – do latim, <i>et alli</i>
EUA	Estados Unidos da América
FP	Fenda palpebral vertical
FMLPS	Função do músculo levantador da pálpebra superior

GA	Grupo agudo
GC	Grupo crônico
Inc	Incorporação – do inglês, incorporation
Kd	Kilodalton
ml	Mililitros
MLPS	Músculo levantador da pálpebra superior
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro quadrado
n	Número de pacientes da amostra
OD	Orbitopatia Distireoidiana
p.	Página
p	Probabilidade estatística
PIO	Pressão intra-ocular
Prof.	Professor
Sem	Semana
SNARE	Soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptor
TBA	Toxina botulínica tipo A
TSH	Hormônio tireoestimulante
UI	Unidade internacional
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Página

Figura 1 - Local da aplicação da toxina botulínica na pálpebra superior	26
Figura 2 - Demonstração da análise morfométrica computadorizada da fenda palpebral.	28
Figura 3 – Evolução da retração palpebral após tratamento com toxina botulínica tipo A no olho esquerdo.....	39
Figura 4 - Evolução da retração palpebral após tratamento com toxina botulínica tipo A no olho direito.....	39
Gráfico 1 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos	35
Gráfico 2 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos	36
Gráfico 3 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área total da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos.....	37
Gráfico 4 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos	38
Gráfico 5 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área medial da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos.....	41
Gráfico 6 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área lateral da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos.....	42
Gráfico 7 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da diferença entre as áreas lateral e medial (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos	43
Gráfico 8 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos.....	45
Gráfico 9 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	46

Gráfico 10 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área total da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	47
Gráfico 11 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	49
Gráfico 12 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área medial da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	51
Gráfico 13 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área lateral da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	52
Gráfico 14 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da diferença entre as áreas lateral e medial (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	54
Gráfico 15 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho aplicado nos dois grupos	56
Gráfico 16 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos	57

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo a idade em anos.....	31
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo.....	31
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo a unilateralidade ou bilateralidade da doença.....	32
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo o olho tratado	32
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes segundo o tabagismo.....	32
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes segundo o número de aplicações	33
Tabela 7 - Distribuição dos valores de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	34
Tabela 8 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	35
Tabela 9 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	36
Tabela 10 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	38
Tabela 11 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	40
Tabela 12 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	41
Tabela 13 - Distribuição dos valores da diferença entre as áreas lateral e medial (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado.....	43
Tabela 14 - Distribuição dos valores de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	45
Tabela 15 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	46
Tabela 16 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	47

Tabela 17 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	48
Tabela 18 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	50
Tabela 19 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	51
Tabela 20 - Distribuição dos valores da diferença entre as áreas lateral e medial (mm ²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	53
Tabela 21 - Distribuição dos valores da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado	55
Tabela 22 - Distribuição dos valores da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral	56
Tabela 23 - Distribuição dos pacientes segundo efeitos colaterais nos dois grupos	58
Tabela 24 - Distribuição dos pacientes segundo presença ou não de efeitos colaterais nos dois grupos.....	58

RESUMO

Costa PG. *Estudo comparativo do tratamento da retração da pálpebra superior com toxina botulínica tipo A em pacientes nas fases aguda e crônica da orbitopatia distireoidiana ao longo de 6 meses de seguimento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008 85p.

INTRODUÇÃO: O objetivo do presente estudo é apresentar dados morfométricos da fenda palpebral e da função do músculo levantador da pálpebra superior, ao longo de 6 meses de seguimento, após a aplicação da toxina botulínica tipo A, em pacientes com retração palpebral nas fases aguda e crônica da orbitopatia distireoidiana. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo, no qual foram incluídos 24 indivíduos, divididos em dois grupos, agudos (n=12) e crônicos (n=12). Foram submetidos à aplicação de toxina botulínica na dose de 5 UI/0,1 ml em uma das pálpebras superiores e seguidos por 6 meses. A avaliação palpebral foi registrada por meio de captação de imagens com uma câmera filmadora de vídeo conectada a um microcomputador. Os valores médios obtidos nos diferentes momentos analisados foram comparados entre os dois grupos. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes apresentou melhora da retração da pálpebra superior, com redução média de 3,05 mm no grupo agudo e 3,81 mm no grupo crônico. Esta redução foi significativa até 1 mês no grupo agudo e até 3 meses no grupo crônico. Houve diminuição da função do músculo levantador e da diferença entre as áreas lateral e medial da fenda palpebral nos olhos tratados em ambos os grupos. No olho contralateral, houve aumento significativo da fenda palpebral até 2 semanas após a aplicação. Não houve diferença na frequência dos efeitos colaterais entre os 2 grupos. **CONCLUSÕES:** A injeção de 5 unidades foi eficaz na redução da retração e da função do músculo levantador e na melhora do contorno palpebral superior, nos pacientes na fase aguda e crônica da orbitopatia distireoidiana, embora esta melhora tenha sido menos duradoura no grupo agudo.

Descritores: Doença de Graves, hipertireoidismo, doença aguda, doença crônica, toxina botulínica tipo A.

SUMMARY

Costa PG. *Comparative study of botulinum toxin type A injection treatment for upper eyelid retraction with six-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 85p.

INTRODUCTION: The objective of this study is to compare morphometric data of the eyelid fissure and the levator muscle function after transcutaneous injection of botulinum toxin type A with six-month follow-up in patients with upper eyelid retraction from acute and chronic dysthyroid orbitopathy. **METHODS:** This was a prospective study that included 24 individuals with dysthyroid orbitopathy, divided into two groups, acute (n=12) and chronic (n=12). They were given a 5 UI/0,1 ml dose of botulinum toxin in the upper eyelid and examined periodically for 6 months. Clinical eyelid examination was performed and recorded using a video camera connected to a microcomputer. Mean values taken at different follow-up points were compared for the two groups. **RESULTS:** Most patients experienced marked improvement in upper eyelid retraction, with a mean reduction of 3.05 mm in acute group and 3.81 mm in chronic group. This reduction was significantly smaller during 1 month in acute group and during 3 months in chronic group. Reduction in levator function and in the difference between lateral and medial lid fissure measurements was observed in both groups. Measurements of the contralateral eye increased up to 2 weeks after the application. No difference was observed between the study groups with regard to the observed side effects. **CONCLUSIONS:** A single 5-unit botulinum toxin injection improved upper eyelid retraction, reduced levator function, and produced an adequate lid contour in patients with acute and chronic dysthyroid orbitopathy. The effect lasts longer in patients with chronic disease than in patients with acute disease.

Descriptors: Graves Disease, hyperthyroidism, acute disease, chronic disease, botulinum toxin type A.

1 INTRODUÇÃO

Hipertireoidismo é a alteração resultante dos efeitos do excesso dos hormônios tireoidianos na circulação. É uma doença comum, com uma frequência na população de 0,2 a 0,5%. A causa mais importante é a doença de Basedow-Graves, representando 80 a 85% dos casos, que é caracterizada pela tríade: tireotoxicose, orbitopatia distireoidiana e bócio difuso tóxico¹.

A orbitopatia distireoidiana (OD) constitui uma das afecções orbitais mais freqüentes e pode cursar com inúmeras alterações funcionais e estéticas. Ocorre mais comumente em mulheres (4:1), entre 30 e 50 anos². Tende a ter curso mais grave em homens e em fumantes^{3, 4}. É uma doença bifásica, caracterizada por uma fase inicial de doença ativa e progressiva, com pico entre 6 a 24 meses (fase aguda), seguida por período de estabilidade com alterações seqüelares da inflamação (fase crônica)⁵.

A retração da pálpebra superior é o sinal mais característico, podendo estar presente em 90% dos pacientes em alguma fase da doença². Quando ocorre na posição primária do olhar é chamado de sinal de Dalrymple⁶. Pode ser unilateral ou, mais comumente, bilateral; simétrica ou não. A retração palpebral, associada ou não à proptose, pode produzir sinais e sintomas pela exposição corneana como: hiperemia, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, desconforto, fotofobia e comprometimento visual em níveis

variados^{7, 8}. Além disso, a aparência é cosmeticamente inaceitável para muitos pacientes⁹⁻¹¹.

A avaliação clínica semiológica da retração palpebral, assim como de outras afecções palpebrais, depende de medidas realizadas, em geral, manualmente com régua milimetrada. Este estudo semiológico pode ser influenciado por uma complexa interação de aspectos anatômicos como: projeção ântero-posterior do bulbo ocular, posição das pálpebras, altura do canto lateral em relação ao medial e dimensão horizontal da fenda¹². No caso da OD, há variabilidade importante do posicionamento palpebral que é decorrente da própria doença tireoidiana^{8, 13, 14}. Outros fatores que também interferem na avaliação da fenda palpebral são: estado de alerta do indivíduo, posição do olhar, iluminação do ambiente e experiência do observador¹².

Em 2001, Cruz et al.¹² apresentaram estudo bidimensional computadorizado da fenda palpebral em indivíduos normais. O processamento computadorizado de imagem mostrou-se extremamente profícuo para a análise da morfometria da fenda palpebral. Variáveis como área e contorno palpebral foram quantificados e forneceram um referencial para estudos em pacientes com desordens palpebrais, como a retração ou ptose¹². Esta metodologia permitiu uma análise mais precisa e reprodutível. Também pode ser utilizada como instrumento clínico de pesquisa, auxiliando no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos das alterações palpebrais e na sua resposta a uma terapêutica clínica ou cirúrgica^{12, 15}.

O tratamento da retração palpebral em pacientes com OD pode ser clínico ou cirúrgico, variando de acordo com a fase da doença na qual o paciente se encontra. Na fase aguda, a terapêutica clínica é recomendada com o uso de colírios lubrificantes, pomada oftálmica e oclusão noturna. Outra opção é o uso de colírios bloqueadores adrenérgicos, como a guanetidina a 5%. Nos pacientes na fase crônica da doença, a opção é o tratamento cirúrgico¹⁶.

A utilização da toxina botulínica tipo A (TBA) em pacientes com retração palpebral foi introduzida em 1973 por Scott et al.¹⁷. A TBA é uma das mais potentes neurotoxinas conhecidas. Age na placa motora bloqueando a liberação de acetilcolina; isto produz enfraquecimento muscular temporário^{18, 19}. A toxina mostrou-se benéfica em várias afecções musculares oftálmicas como blefaroespasmos essenciais e espasmo hemifacial, estrabismo, paralisia de sexto nervo craniano e entrópion^{11, 19, 20}.

Alguns estudos descreveram o uso da TBA, em pacientes eutireóides, como opção de tratamento para a retração da pálpebra superior^{10, 13, 18, 21, 22}. Entretanto, nestes estudos, observa-se uma variabilidade no tratamento aplicado quanto a: dose utilizada, forma de administração, número de reaplicações e metodologia empregada em relação à propedêutica palpebral. Estes autores utilizaram como parâmetro apenas a medida manual da fenda palpebral. Não existem estudos sobre os efeitos da medicação em relação à pálpebra inferior homolateral e em relação ao olho contralateral. Também não se encontra, na literatura, trabalhos que comparem o uso da toxina em pacientes nas duas fases da

doença, em relação à eficácia, dose, duração do efeito, frequência de efeitos colaterais, entre outros.

Os objetivos deste estudo são:

1) Comparar os efeitos da toxina botulínica tipo A na pálpebra de pacientes com retração palpebral secundária à OD em fases diferentes da doença, aguda e crônica, ao longo de seis meses de seguimento, em relação:

- 1.1) às dimensões da fenda palpebral no olho tratado;
- 1.2) ao posicionamento das pálpebras superior e inferior;
- 1.3) às alterações da fenda palpebral no olho contralateral;
- 1.4) ao efeito da medicação sobre a função do músculo levantador da pálpebra superior (MLPS);
- 1.5) aos efeitos colaterais apresentados pelos dois grupos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos anatômicos das pálpebras

As pálpebras são elementos importantes na proteção do bulbo ocular. A fenda palpebral delimita um espaço que varia de 9,0 mm na vertical e 25-30 mm na horizontal²³. A margem da pálpebra superior, na posição primária do olhar, cobre 2 mm da córnea na posição de 12 horas, enquanto que a margem da pálpebra inferior tangencia a córnea, na altura do limbo, na posição de seis horas. A fenda palpebral é ligeiramente inclinada, sendo que é mais alta lateralmente em cerca de 2 mm. Enquanto na criança as pálpebras são mais retraídas, à medida que o indivíduo envelhece, ocorre uma queda gradativa das pálpebras superiores e um estreitamento da fenda palpebral²⁴.

Observa-se que, na posição primária do olhar, o ponto mais alto da margem palpebral superior, em indivíduos sadios, situa-se nasalmente ao eixo pupilar. Já o ponto mais baixo da margem palpebral inferior localiza-se temporalmente ao eixo pupilar²⁴.

O sulco palpebral superior, ou prega palpebral, situa-se a cerca de 8 a 12 mm da margem palpebral, variando sua altura em relação ao sexo e à raça (mais alto na mulher e na raça branca). Este sulco é formado pela inserção subcutânea das fibras do tendão do músculo levantador da pálpebra superior²⁴.

As estruturas responsáveis pela abertura da fenda palpebral são os músculos retratores. Nas pálpebras superiores correspondem ao levantador da pálpebra superior e o músculo tarsal superior (Músculo de Müller)²⁴.

O músculo levantador da pálpebra superior (MLPS) é o principal retrator das pálpebras. É um músculo estriado que se origina na periórbita, logo acima do anel de Zinn, juntamente e acima do músculo reto superior, com o qual compartilha a mesma bainha em sua porção medial. Direciona-se, anteriormente, rente ao teto orbital até o ligamento transversal de Whitnall, que consiste na condensação de fibras transversas que vai da tróclea do oblíquo superior até o tubérculo de Whitnall lateralmente. À aproximadamente 36 mm do ápice orbital, há modificação da sua aparência carnosa para um aspecto tendinoso e branco nacarado, de 15 mm de comprimento, que se abre em leque e insere-se em três locais: nos retináculos medial e lateral, formando as "expansões" do levantador, e no terço inferior da face anterior da placa tarsal²⁴.

O músculo tarsal superior (músculo de Muller) origina-se na face inferior do músculo levantador da pálpebra superior, à aproximadamente 15 mm da borda tarsal superior. Mede cerca de oito a 12 mm de comprimento e 0,1 a 0,5 mm de espessura. Consiste em um músculo liso de inervação simpática. Embora seja facilmente separado do levantador, está francamente aderido à conjuntiva. Insere-se na borda tarsal superior²⁴⁻²⁶.

Estruturalmente, as pálpebras inferiores são semelhantes às pálpebras superiores sendo, entretanto, menores em altura e mobilidade. Os equivalentes ao músculo levantador da pálpebra superior e ao músculo de

Müller são a fáscia capsulopalpebral do músculo reto inferior e o músculo tarsal inferior, que são os retratores da pálpebra inferior.

A inervação motora dos retratores das pálpebras é realizada pelo III par (oculomotor). Os nervos simpáticos do gânglio cervical superior são responsáveis pela inervação dos músculos tarsais²⁴.

2.2 Aspectos funcionais das pálpebras

As pálpebras funcionam como uma barreira que se interpõe entre o bulbo ocular e as agressões do ambiente. Esse papel protetor é função, basicamente, das propriedades motoras palpebrais que possibilitam a oclusão da fenda palpebral em situações de ameaça (piscar reflexo e oclusão).

O posicionamento palpebral é resultado de uma complexa interação entre dois sistemas de forças exercidas por estruturas palpebrais e periorbitais: as ativas e as passivas. As forças ativas originam-se da atividade neuromuscular. As passivas, ao contrário, decorrem das propriedades elásticas de tecidos e ligamentos. Algumas dessas forças atuam em condições normais, enquanto a ação de outras é percebida em situações específicas, como em afecções tipo ptose e retração palpebral²⁷,

²⁸.

As forças ativas responsáveis pela abertura da pálpebra superior são representadas pelos músculos retratores. O músculo levantador da pálpebra superior é o mais importante, eleva a pálpebra não só voluntariamente, como também sincineticamente à atividade do músculo reto superior. O

músculo de Müller tem sua manifestação melhor evidenciada em situações de ação do sistema nervoso simpático, como em tensão ou estresse, com liberação de catecolaminas no sistema circulatório, o que provoca a contração do músculo e elevação da pálpebra superior²⁹. Na OD, a contração do músculo de Müller contribui para a retração palpebral superior, especialmente na fase aguda da doença³⁰. Por outro lado, a hipoatividade do músculo de Müller, como aquela encontrada na síndrome de Claude-Bernard-Horner, provoca ptose de cerca de 2,0 mm³¹.

A retração palpebral na OD é mais acentuada lateralmente, o chamado “flare” palpebral. Este fato seria resultado de forças musculares. A expansão lateral do músculo levantador é muito mais forte que a medial e sua inserção no tubérculo lateral orbital é muito mais definida que sua inserção medial. Considerando que as fibras laterais do levantador são mais numerosas que as mediais e estão hipertrofiadas na OD, isto pode ser a razão primária do “flare” encontrado nesses pacientes, sinal de difícil correção cirúrgica. A porção mais lateral do MLPS se estende lateralmente entre os lobos e ductos da glândula lacrimal, tornando seu acesso cirúrgico difícil, assim como a correção cirúrgica da retração lateral destes pacientes^{32, 33}

Outro aspecto funcional que deve ser considerado é a lei de Hering: a inervação concomitante dos músculos extra-oculares coordenaria as rotações binoculares³⁴. Esta lei se baseia na igualdade inervacional motora de músculos que funcionam de maneira correspondente, como, por exemplo, os retos lateral e medial nas versões horizontais. Para esse tipo de

par muscular, a lei de Hering estabelece que a quantidade de inervação que vai para um músculo é igual a que vai para o outro. Em seus trabalhos originais, Hering não mencionava a aplicação da lei de correspondência motora para os músculos retratores das pálpebras³⁴.

Vários estudos, entretanto, já evidenciaram modificações posicionais palpebrais que ocorrem quando se altera a posição da pálpebra contralateral, como por exemplo: 1) o aparecimento de ptose no olho contralateral após cirurgia de correção de ptose em um dos olhos³⁵⁻³⁷; 2) ptose secundária à retração palpebral contralateral que, quando discreta, pode passar despercebida e o paciente ser tratado erroneamente como portador de ptose primária (pseudoptose)^{34, 38-41}; 3) pseudoretração da pálpebra contralateral em pacientes com ptose primária, principalmente se a ptose for no olho dominante⁴²; 4) retração de supercílio em um dos lados, cursando com assimetria, em pacientes com ptose em supercílio contralateral⁴³. A aplicação da lei de Hering aos retratores palpebrais pode explicar a ocorrência desses fenômenos. Entretanto, as alterações nas pálpebras contralaterais nem sempre são registradas tanto em casos de ptose como de retração unilateral. Acredita-se, por exemplo, que a retração da pálpebra superior contralateral em um paciente com ptose primária pode ser mascarada pela ação do músculo orbicular ipsilateral³⁹. A observância da lei de Hering nos casos de assimetria palpebral na avaliação pré-operatória esclarece a clínica e propicia uma abordagem cirúrgica direta e correta.

2.3 Aspectos semiológicos das pálpebras

A fenda palpebral é um espaço tridimensional delimitado pelas bordas das pálpebras superior e inferior. A natureza tridimensional da geometria da fenda palpebral está principalmente relacionada ao bulbo ocular, que empurra as pálpebras para fora. Também, ambos os cantos palpebrais não se encontram no mesmo plano, sendo que o canto externo está ligeiramente atrás do canto interno⁴⁴. Logo, a área real da fenda palpebral é maior que a projetada bidimensionalmente em fotografias⁴⁵. Apesar desta característica tridimensional, a topografia anatômica da pálpebra é geralmente estudada em imagens bidimensionais em visão frontal com o indivíduo em posição primária do olhar^{44, 46}.

Fox⁴⁷ publicou em 1966 um estudo com 1732 indivíduos sadios, nos quais realizou medida manual da fenda palpebral. Observou que 83% dos pacientes apresentavam comprimento horizontal da fenda palpebral entre 25 e 30 mm. Com relação à medida da fenda palpebral vertical, 87% dos pacientes apresentaram medidas de 10 mm ou menos, sendo que destes, 51,2% apresentaram fenda de 9 mm ou menos⁴⁷.

Com relação à medida da excursão da pálpebra superior, Fox⁴⁷ publicou em seu estudo que, bloqueando a ação do músculo frontal, 78,5% dos indivíduos estudados apresentavam função entre 13 e 16 mm.

O posicionamento palpebral superior e inferior é mais comumente medido em relação ao reflexo pupilar originado de uma fonte luminosa fixada na posição primária do olhar¹². A vantagem do uso deste parâmetro é que realmente mede o grau de retração e não a fenda palpebral⁴⁸. Na população

em geral, este valor varia de 1,5 a 6,0 mm ($3,5 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ DP}$) e assimetrias até 1,5 mm são consideradas normais¹⁴.

Em 1998, Cruz et al.⁴⁵ publicaram dados relativos ao estudo computadorizado bidimensional de fenda palpebral de pacientes com retração palpebral e blefaroptose. Descreveram que os pacientes portadores de OD apresentavam a pálpebra superior mais curva, com o pico deste contorno deslocado lateralmente; a retração era mais pronunciada no quadrante lateral. Nos pacientes com ptose, os achados foram opostos aos dos pacientes com OD. Nestes pacientes, o pico do contorno palpebral estava deslocado medialmente, e o quadrante lateral diminuído em relação ao medial⁴⁵.

Embora a área da fenda palpebral seja um parâmetro pouco estudado em diferentes condições patológicas, os sintomas de exposição sofridos por pacientes com proptose e/ou retração palpebral são, provavelmente, melhor correlacionados ao parâmetro área do que a simples medida isolada da exoftalmometria ou posição palpebral. Em estudo com indivíduos sadios, o valor médio obtido foi de $185,98 \text{ mm}^2$ ¹². Esclarece-se que os valores de área medidos a partir de imagens frontais da fenda palpebral representam, na verdade, uma aproximação bidimensional de um espaço tridimensional, devido às razões citadas anteriormente¹².

2.4 Orbitopatia distireoidiana e retração palpebral

Orbitopatia distireoidiana é definida como o conjunto de sinais e sintomas oculares e orbitais associados ao bócio difuso tóxico, à tireoidite de

Hashimoto ou, até mesmo, a situações sem expressão clínica óbvia de afecção tireoidiana¹⁶.

Parry (1786)^{*} apud Frueh (1984) foi o primeiro autor a descrever a associação entre o aumento do volume da tireóide e o desenvolvimento de exoftalmo²³. A doença foi detalhada por Graves^{**} (1835) e por Von Basedow^{***} (1840) apud Frueh (1984) e Werner (1979), passando a ser conhecida como Síndrome de Graves-Basedow^{23, 49}.

Vários termos foram usados para designar esta condição: oftalmopatia de Graves, oftalmopatia congestiva, doença ocular tireoidiana, exoftalmo endócrino e oftalmopatia distireoidiana^{2, 23}.

Nos pacientes com orbitopatia, 15% referem que esta se inicia antes dos sintomas de hipertireoidismo, 40% afirmam que ambos começam simultaneamente e 45% relatam que os sintomas do hipertireoidismo antecedem os oftálmicos. Apesar da relação estreita da orbitopatia com o quadro tireoidiano, as manifestações orbitais não se correlacionam com o curso ou gravidade da doença. Da mesma forma, o tratamento do hipertireoidismo nem sempre cursa com melhora dos sintomas oculares; em alguns casos podem, inclusive, piorar com o tratamento².

Embora seja relacionado com processo auto-imune, o mecanismo exato do desenvolvimento da doença ainda não é conhecido. Alguns pacientes com OD apresentam hiperplasia tímica, linfadenopatia ou

^{*} Parry CH. Collections from the Unpublished Medical Writings of the late Caleb Hillier Parry. London, Underwoods, 1825, vol 2.

^{**} Graves RJ. New Observed Affection of the Thyroid Gland in females. Philadelphia, Adam Waldie, 1938, p128.

^{***} Von Basedow KA. Exophthalmos, durch hypertrophie des ellgewebes in der Augenhohle. Kasper's Wochenschr Heilkde 1840;6:197

esplenomegalia, assim como outras doenças auto-imunes incluindo anemia perniciosa, miastenia gravis, atrofia adrenal idiopática, polimialgia reumática, diabetes mellitus, vitiligo, púrpura trombocitopênica idiopática, paralisia periódica e artrite reumatóide².

Uma provável ativação da tireóide por inflamação, trauma, cirurgia, fumo ou irradiação parece levar à liberação sérica de antígeno tireoidiano que estimula tanto o sistema imune celular como o humoral. É descrito que o tabagismo pode influenciar na OD modulando a resposta imunológica, além de estar associado ao aumento do índice de recorrência da doença⁴

Anticorpos contra receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) e outros antígenos são produzidos, aumentando a produção de hormônios tireoidianos e ampliando a produção de antígenos da tireóide. Linfócitos T ativados invadem o tecido conectivo orbital e, ao mesmo tempo, se inicia uma reação humoral local. Ocorre proliferação de fibroblastos retrobulbares resultando no depósito de glicosaminoglicanos entre as fibras musculares⁵.⁵⁰. As linfocinas produzidas localmente ampliam a cascata de eventos. Um antígeno compartilhado pela órbita e pela tireóide é então liberado para a circulação. A combinação da imunidade celular e humoral produzem a migração de células inflamatórias e produção de edema na órbita. O resultado é o espessamento dos músculos extra-oculares e o aumento no volume do tecido adiposo orbital⁵¹. No estágio mais tardio da doença, o processo inflamatório se resolve, mas ocorre fibrose em graus variados²³.

A tomografia computadorizada e a ultrassonografia de órbitas são úteis em demonstrar o espessamento de um ou mais músculos extra-

oculares. Os músculos mais comumente afetados, em ordem de frequência, são: o reto inferior, seguido pelo reto medial, complexo reto superior-levantador da pálpebra e, por último, o reto lateral⁸. O músculo reto inferior pode ser o mais freqüentemente acometido por apresentar tecido conectivo extenso e bem desenvolvido ao seu redor⁵⁰.

As características clínicas da OD incluem alterações como proptose, retração palpebral, miopatia restritiva e neuropatia óptica compressiva. Retração de pálpebra superior é uma das principais características clínicas e é encontrada em 90% dos pacientes em alguma fase da doença⁵². Ela é, em geral, determinada pela distância entre o centro da pupila e a margem da pálpebra superior (DMR). Em pacientes saudáveis, o valor do DMR considerado normal é de 3,5 milímetros (mm) no olho direito (DP 0,9 mm) e 3,4 mm no olho esquerdo (DP 0,8 mm). Valor de DMR superior é considerado retração da pálpebra superior²³.

Vários fatores etiológicos são descritos para explicar a retração palpebral. Durante a fase inicial da doença ela pode ser secundária ao aumento do tônus simpático do músculo tarsal superior (músculo de Muller). Na fase crônica da doença existem várias explicações, como: fibrose do complexo muscular reto superior-levantador da pálpebra superior, aderências entre o MLPS e os tecidos adjacentes e/ ou contração do MLPS estimulada por fibrose do músculo reto inferior^{13, 21}. Frueh et al.⁵³ avaliaram a força gerada pelos músculos protractores da pálpebra em pacientes com OD. Eles encontraram diminuição significativa desta força em relação a indivíduos saudáveis. Estes autores postularam que a atrofia do músculo

orbicular ocorre por inflamação crônica da pálpebra. Este achado é concordante com o estudo de Harrison et al.⁵⁴ que avaliaram o músculo orbicular de coelhos com hipertireoidismo. Este trabalho evidenciou perda de miofibrilas, porém sem fibrose significativa. Eles acreditam que a retração da pálpebra seja multifatorial, e o enfraquecimento do músculo antagonista orbicular possa ser também incluído como um destes fatores.

A retração palpebral pode também ser de causa neurogênica (Síndrome de Parinaud, regeneração aberrante do nervo oculomotor, hiperatividade simpática, fenômeno de Marcus Gunn, etc), miogênica (retração de pálpebra congênita) e mecânica (lesões cicatriciais, remoção excessiva de tecido cutâneo em blefaroplastias e proptoses axiais acentuadas)⁵⁵. No entanto, outras causas de retração da pálpebra são raras e o diagnóstico de OD deve ser exaustivamente investigado.

2.5 Tratamento da retração palpebral

Em aproximadamente 50% dos pacientes, ocorre resolução da retração da pálpebra superior dentro de 1 ano após o início da terapia antitireoidiana¹³. Na fase aguda da doença, o tratamento clínico é sintomático, com o uso de colírios lubrificantes ou oclusão palpebral^{2, 13}.

Outra opção é o uso de colírios com ação de bloqueio adrenérgico^{11, 52}. Em 1966, Gay et al.⁵⁶ publicaram artigo que descreveu o uso de colírio de guanetidina a 5% com objetivo de tratar a retração de pálpebra superior. Outros bloqueadores adrenérgicos também foram testados, como a

betanidina a 20% e a timoxamina a 0,5%, sendo este último um bloqueador alfa adrenérgico seletivo. O efeito máximo na melhora da retração palpebral ocorre 30 minutos após a instilação dos colírios e sua duração é, em média, de 4 horas, necessitando de três ou quatro aplicações diárias. Há muita intolerabilidade aos efeitos colaterais a longo prazo. Os principais efeitos colaterais descritos são: miose, congestão conjuntival, ceratopatia, prurido, ardor durante a instilação, efeitos na acomodação, alteração na pressão intra-ocular, congestão nasal e rinorréia^{25, 31, 56-62}.

Em 2008, Chee et al.⁶³ publicaram uma série de 4 casos de retração palpebral na fase aguda da OD que foram tratados com aplicação transconjuntival de 0,5 ml de triancinolona acetona. Obtiveram melhora em 3 pacientes com 1 mês de tratamento, entretanto, outros estudos são necessários para confirmar estes resultados.

O tratamento da OD é seqüencial, ou seja, a retração palpebral só deve ser corrigida cirurgicamente após o tratamento da proptose e do estrabismo. O tratamento cirúrgico da proptose inclui a descompressão orbital óssea e/ou não óssea (remoção de bolsas de gordura orbitais)^{16, 64}. O tratamento do estrabismo inclui o retrocesso do músculo acometido, preferencialmente com a utilização de suturas ajustáveis⁶⁵⁻⁶⁷.

Nos pacientes com retração palpebral persistente, o tratamento convencional é cirúrgico. Vários procedimentos cirúrgicos são sugeridos para correção, tais como: mullerectomia com ou sem retrocesso adicional da aponeurose do levantador, mullerectomia com retrocesso e transposição do corno lateral da aponeurose do levantador, blefarotomia da pálpebra

superior, interposição de espaçadores (esclera, fásia-lata, cartilagem auricular, mucosa de palato duro, politetrafluoretileno)^{26, 68-74}.

Estes procedimentos além de envolverem certa complexidade, apresentam resultados não muito previsíveis, com chances de hiper ou hipocorreções¹¹. Além disso, quando há necessidade de um ajuste fino, como na correção de pequenas assimetrias, a resolução dos casos torna-se mais difícil, podendo envolver não somente a pálpebra operada, mas também o olho contralateral. Outras complicações incluem o contorno palpebral oblíquo e/ou plano, posição anormal do sulco palpebral, edema palpebral persistente e cicatriz palpebral^{69, 71}. Há necessidade de estabilização do quadro clínico e hormonal para realização do procedimento cirúrgico corretivo. Isto, às vezes, pode levar a um tempo de espera de 1 a 2 anos¹⁶.

2.6 Toxina botulínica tipo A

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida por diferentes espécies de bactérias *Clostridium* e estão relacionadas com a toxina do tétano. São bactérias gram-positivas, em forma de esporo, anaeróbias⁷⁵. Seu efeito é resultante da inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular.

A neurotoxina é sintetizada em conjunto com uma cadeia de proteínas não-toxinas hemaglutininas e/ou não hemaglutininas formando um complexo conhecido como toxina progenitora. A associação com estas proteínas serve para estabilizar e proteger a molécula da neurotoxina da degradação. O

tamanho e a composição das proteínas não-toxinas depende do tipo de *Clostridium*. Existem vários sorotipos de bactérias produzindo diferentes tipos de neurotoxinas, conhecidas como tipos A, B, C1, D, E, F e G. Todos os sorotipos produzem complexos pequenos (aproximadamente 300 kd) e apenas o sorotipo “A” produz cadeia larga (aproximadamente 900 kd). Em todos os complexos, a porção ativa da neurotoxina apresenta o mesmo tamanho (150 kd). Esta molécula de 150 kd é clivada por proteases para exercer sua atividade, resultando numa molécula de cadeia pesada de 100 kd e outra porção de cadeia leve de 50 kd⁷⁶.

A toxina botulínica reduz a contração muscular por meio de inibição da exocitose da acetilcolina na placa motora. Esta inibição consiste num processo com várias etapas, que se inicia com a ligação da toxina no receptor colinérgico no terminal nervoso. A molécula da neurotoxina é internalizada dentro da célula, depois clivada em suas duas porções. A porção de cadeia leve age como uma enzima que cliva, em sítios específicos, uma ou mais proteínas necessárias para exocitose da acetilcolina (isto é, proteínas SNARE = soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptor). Inibindo a exocitose de acetilcolina na placa motora, a toxina reduz a contratilidade muscular. Sua ação é temporária, necessitando de injeções repetidas para a manutenção do efeito desejado. Após administração intramuscular, o início de ação da TBA é de aproximadamente 3 a 7 dias e a duração do efeito dura aproximadamente 3 a 5 meses⁷⁶.

Os primeiros usos clínicos da TBA na oftalmologia foram descritos no tratamento do estrabismo⁷⁷ e do blefaroespasm⁹. Outras indicações se seguiram como nas paralisias de terceiro e sexto nervos cranianos^{78, 79}, nistagmo⁸⁰, entrópio^{81, 82} e lacrimejamento por regeneração aberrante do sétimo nervo craniano (“lágrima de crocodilo”)⁸³.

Nos pacientes com orbitopatia distireoidiana, a TBA tem sido usada como opção terapêutica nos casos de estrabismo restritivo. O uso da toxina durante a fase ativa da inflamação orbital objetiva o alinhamento ocular e a prevenção da contratura do músculo comprometido, além do alívio da diplopia. Na fase crônica da doença, este tratamento ajuda na correção do estrabismo, se a contratura muscular não for intensa^{65, 84, 85}. Outras indicações do uso da TBA nos pacientes com OD são: tratamento das rugas glabellares^{85, 86}, entrópio⁸¹ e neuropatia óptica compressiva refratária⁸⁷.

Alguns trabalhos foram realizados com aplicação da TBA no músculo levantador da pálpebra superior com objetivo de causar uma ptose protetora no tratamento de doenças corneanas, com resultados satisfatórios^{88, 89}. A utilização da toxina em pacientes com retração palpebral na orbitopatia distireoidiana foi introduzida em 1973 por Scott et al.¹⁷. Em 1984 eles descreveram três casos de pacientes com retração de pálpebra superior, demonstrando bons resultados com a aplicação da toxina. Um destes casos apresentou, inclusive, benefício em relação à ulceração corneana⁸⁴.

Anos depois, seguiram-se trabalhos em que foi realizada a injeção de TBA em pacientes na fase crônica da OD com retração da pálpebra superior^{10, 13, 18, 21, 22, 52}. A dose de TBA utilizada variou de 2,5 a 15 UI e a

aplicação foi via transcutânea. A melhora da retração variou de 2 a 6 mm. Em todos os estudos a retração palpebral foi medida manualmente com régua milimetrada.

Em 2002, Uddin e Davies¹¹, num estudo com 11 pacientes na fase crônica da OD, descreveram a administração transconjuntival de TBA – na borda superior da placa tarsal – para tratamento de retração palpebral. A dose aplicada variou de 5 a 15 UI de TBA. A melhora da retração foi de 2 a 4 mm. Em 2005, Dintelmann et al.²² descreveram um estudo com 19 olhos de 13 pacientes também submetidos à aplicação de 5 a 15 UI de TBA, via transconjuntival, com resultados satisfatórios em 8 pacientes.

Em 2004, Morgenstern et al.⁹⁰ utilizaram a mesma técnica de aplicação da TBA de Uddin e Davies¹¹ (via transconjuntival) no tratamento de 18 pacientes na fase inflamatória da doença. A dose utilizada foi semelhante à dos outros trabalhos (de 2,5 a 10 UI) e a medida do DMR foi feita manualmente. Eles observaram melhora da retração em 17 dos 18 pacientes incluídos, que variou de 1 a 8 mm (2,35 mm, em média). Entretanto, nenhuma informação foi relatada a respeito do seguimento dos pacientes e da duração do efeito do tratamento.

Em 2005, Costa et al.⁹¹ demonstraram resultados satisfatórios com a utilização da TBA em sete pacientes com retração palpebral secundária a OD. Este foi o primeiro estudo sobre tratamento da retração palpebral com TBA, no qual as medidas da fenda palpebral foram realizadas em série e por meio de um programa de computador. Todos os pacientes se encontravam na fase crônica da OD no momento do estudo. Neste trabalho, foram obtidas

medidas da fenda palpebral vertical, distância margem palpebral superior - reflexo e área total da fenda palpebral. Houve redução das medidas da fenda palpebral avaliadas, amenizando os sinais e sintomas de exposição corneana, além da melhora do contorno palpebral.

Nenhum estudo citado anteriormente compara o efeito da TBA, nas dimensões da fenda palpebral, entre pacientes em fases diferentes da OD (aguda e crônica). Também não há uma avaliação do comportamento da pálpebra inferior, nem do olho contralateral, após o tratamento com a toxina. A função do MLPS durante o tratamento com TBA também não foi avaliada em estudos prévios.

Apesar do uso da toxina botulínica ser bastante difundido na Oftalmologia, não há relatos freqüentes de efeitos colaterais sistêmicos da medicação. Em geral, estes efeitos colaterais são transitórios e leves. Podem ocorrer: náusea, fadiga, mal-estar, sintomas gripais e urticária em locais distantes ao sítio de aplicação⁹².

Já em relação aos efeitos colaterais locais, várias complicações já foram relatadas. Em 1990, Kalra et al.⁹³ publicaram um estudo com 106 pacientes que foram submetidos ao tratamento com TBA para alívio de espasmo hemifacial. Os efeitos colaterais descritos foram: ptose, olho seco, lagoftalmo, dificuldade de foco, diplopia, lacrimejamento, flacidez facial e de supercílio, estrabismo e dor durante a aplicação. Os efeitos colaterais mais freqüentes foram: ptose (8,4%), olho seco e lagoftalmo (ambos com 11,26%). A ptose pós-injeção da toxina foi transitória, com melhora após 5 a 8 semanas. Esta ocorre devido à ação da TBA sobre o músculo levantador

da pálpebra superior⁹³. Em 1988, Dutton et al.⁹⁴, em estudo com 232 pacientes submetidos a 1044 tratamentos ao longo de 4 anos com TBA para blefaroespasma, relataram os seguintes efeitos colaterais: olho seco, ptose, fotofobia, lacrimejamento, flacidez facial, equimose, diplopia, edema palpebral, hematoma palpebral, prurido, entrópio, ectrópio e dor local. Os mais freqüentes foram olho seco (7,5%) e ptose (7,3%). O olho seco ocorre pelo piscar incompleto e pelo lagofthalmo devido ao enfraquecimento do músculo orbicular. A ptose é leve e temporária com melhora, em média, após 18 dias⁹⁴. Em 2005, Costa et al.⁹ observaram em seu estudo que o efeito colateral mais freqüente nos pacientes com distonia facial tratados com TBA foi ptose (14,3% dos pacientes). Kowing⁹⁵, em 2005, publicou relato de alopecia e madarose após aplicação de TBA para tratamento de distonia facial. Ele relatou que estas complicações, provavelmente, ocorreram por edema celular após injeção da toxina ou por toxicidade da medicação.

Os efeitos colaterais da medicação descritos na literatura, com relação ao tratamento da retração de pálpebra superior são: equimose e edema no local da aplicação, olho seco, epífora, ptose e diplopia^{11, 96}.

3 MÉTODOS

Tratou-se de estudo prospectivo entre os períodos de Fevereiro de 2005 e Outubro de 2006. O protocolo clínico foi aprovado na Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Todos os pacientes envolvidos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1 População de estudo

Este trabalho incluiu indivíduos adultos que apresentavam OD e que freqüentavam o ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo (USP).

Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, com as seguintes condições:

- ♦ Presença de retração palpebral unilateral ou bilateral assimétrica secundária a Orbitopatia Distireoidiana (fase aguda ou crônica);
- ♦ Concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado na visita de seleção;
- ♦ Capacidade de aderir às consultas periódicas de avaliação do presente estudo;

Foram considerados pacientes com retração palpebral aqueles que apresentavam DMR maior que 4,5 mm. Casos bilaterais assimétricos

foram caracterizados quando a diferença entre a DMR nos dois olhos era maior que 1,5 mm²³;

Pacientes em fase aguda foram definidos pela presença de orbitopatia há menos de 24 meses, com evidência de quadro inflamatório agudo (dor, quemose, hiperemia difusa de conjuntiva, edema de carúncula, edema e hiperemia palpebral)⁵, associada à doença tireoidiana ainda sem estabilização clínica (confirmada por meio de exames laboratoriais e avaliação endocrinológica).

Foram considerados pacientes em fase crônica aqueles que apresentavam orbitopatia há mais de 24 meses, sem evidência de sinais inflamatórios agudos, associada à estabilização clínica da doença tireoidiana há pelo menos 6 meses (confirmada por meio de exames laboratoriais e avaliação endocrinológica).

Foram excluídos:

- ◆ Indivíduos na fase aguda com neuropatia óptica ou úlcera de córnea que tinham indicação de corticoterapia sistêmica, radioterapia ou descompressão orbital;
- ◆ Pacientes com diplopia devido à miopatia secundária à OD;
- ◆ Pacientes portadores de miastenia grave;
- ◆ Gestantes e mulheres em fase de amamentação;
- ◆ Outras condições oculares que impossibilitavam a admissão do paciente no estudo, de acordo com o julgamento clínico do investigador.

3.2 Avaliação oftálmica

Todos os pacientes incluídos foram submetidos no pré-tratamento à avaliação oftálmica completa:

- ◆ Medida da acuidade visual (tabela de Snellen) após refração dinâmica;
- ◆ Reflexos pupilares fotomotor direto e consensual;
- ◆ Avaliação de motilidade ocular extrínseca por meio do teste de cobertura alternada e do estudo das ducções e versões;
- ◆ Exoftalmometria com exoftalmômetro de Hertel;
- ◆ Biomicroscopia em lâmpada de fenda;
- ◆ Medida da pressão intra-ocular (PIO) com tonômetro de aplanção de Goldmann;
- ◆ Biomicroscopia de fundo com lente asférica de 78 dioptrias com avaliação do aspecto do nervo óptico e verificação de sinais de congestão vascular.

3.3 Aplicação da toxina botulínica tipo A

A aplicação de toxina botulínica (BOTOX[®], Allergan, Inc., Irvine, Califórnia 92623, EUA) foi realizada ambulatorialmente. A medicação era diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% e aplicada na dose de 5 unidades (5 UI/0,1ml).

Foi realizada antisepsia da pele com iodopovidona aquosa a 10% e instilação de 1 gota de colírio de tetracaína a 1%. A pele da região central da

pálpebra superior foi pinçada digitalmente e a medicação aplicada a 3 mm do sulco palpebral superior central, com agulha de insulina, procurando-se atingir o espaço suborbicular. (Figura 1)

A injeção da toxina era realizada em apenas uma das pálpebras superiores, nos casos bilaterais foi administrada no lado que apresentava maior DMR.

Figura 1 - Local da aplicação da toxina botulínica na pálpebra superior

3.4 Propedêutica da fenda palpebral

A propedêutica palpebral foi realizada com o registro de imagens por meio de captação com câmera filmadora de vídeo digital portátil (Sony®) conectada a um microcomputador. A captação do vídeo foi feita com o paciente posicionado em um aparato para mento e fronte, com régua milimetrada anterior à região frontal (para calibração das medidas da fenda palpebral). Foram utilizados os programas Pinnacle Studio Version (Avid

technology, Inc., Mountain View, Califórnia, USA, versão 9.0) para edição dos vídeos e o Image J 1.34n (disponível em <http://www.rsbl.info.nih.gov/nih-image>) para análise das medidas da fenda palpebral.

Cada paciente foi filmado por 1 minuto e deste vídeo captado foram selecionadas as três imagens em que o paciente apresentava maior abertura palpebral. Foi calculada então a média das medidas das três imagens selecionadas.

As medidas avaliadas foram:

- ♦ Fenda palpebral vertical (FP): distância entre a borda da pálpebra superior e borda da pálpebra inferior em mm (figura 2);
- ♦ Distância margem superior - reflexo (DMRS): distância entre a borda da pálpebra superior e o centro da pupila em mm (figura 2);
- ♦ Distância margem inferior - reflexo (DMRI): distância entre a margem palpebral inferior e o centro da pupila em mm (figura 2);
- ♦ Área total da fenda palpebral (AT): medida da área total da fenda palpebral em mm^2 (figura 2);
- ♦ Área medial (AM) e área lateral (AL) da fenda palpebral: uma linha horizontal foi traçada entre os dois cantos palpebrais para delimitar a área palpebral superior e inferior. Foi então traçada uma linha vertical partindo do meio da linha horizontal, dividindo a área palpebral superior em duas: medial e lateral (figura 2);
- ♦ Cálculo da diferença absoluta entre a área lateral (AL) e a área medial (AM).

Para as três primeiras medidas foi utilizado, como ponto de referência, o reflexo luminoso no centro da pupila com o paciente em posição primária do olhar.

Figura 2 - Demonstração da análise morfométrica computadorizada da fenda palpebral. AT = área total da fenda palpebral; DMRS = distância margem palpebral superior – reflexo; DMRI = distância margem palpebral inferior - reflexo; AM = área medial; AL = área lateral; Fenda palpebral vertical = $DMRS + DMRI$

3.5 Função do músculo levantador da pálpebra superior

A medida da função do músculo levantador da pálpebra superior foi realizada por meio da medida da excursão da pálpebra superior ao olhar para baixo e para cima, com régua milimetrada e com a imobilização digital da região superciliar.

3.6 Seguimento dos pacientes

Na primeira semana após a injeção da toxina botulínica tipo A, os pacientes compareciam a uma visita inicial para avaliar a presença de algum efeito colateral e a necessidade de aplicar nova dose de medicação. Quando não foi observado o efeito desejado, nova dose da TBA foi administrada (2,5 UI/0,1 ml) no mesmo local que a dose anterior.

No seguimento, os pacientes eram examinados (todos os exames citados acima eram repetidos em todas as visitas) e filmados em consultas regulares: 2 semanas, 1 mês, 3 meses e 6 meses.

3.7 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o pacote estatístico SPSS 15-0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e medianas.

Na avaliação das medidas da fenda palpebral e da função do MLPS foi testada normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação das medidas ao longo das avaliações foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman, pois, a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada. Para a análise da hipótese de igualdade entre os dois grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, pois, a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada. Na aplicação deste teste foi utilizada a correção de Bonferroni.

Para se testar a homogeneidade entre proporções dos dois grupos (agudos x crônicos) utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando frequências esperadas foram menores do que 5). Já em relação à variável idade, como é de natureza contínua, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O teste exato de Fisher foi aplicado para comparar, entre os dois grupos, a frequência dos efeitos colaterais e o número de aplicações de TBA necessárias para se obter o resultado desejado.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 24 pacientes, sendo 12 do grupo agudo (GA) e 12 do grupo crônico (GC).

A distribuição em relação ao sexo, idade, olho aplicado, unilateralidade ou bilateralidade da doença e presença de tabagismo ou não está demonstrada nas tabelas 1 a 6. Foram realizados testes para avaliar a homogeneidade entre os dois grupos e não houve diferença estatisticamente significativa entre eles em relação às variáveis testadas.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo a idade em anos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

grupo	n	média	Desvio-padrão
agudo	12	43,58	15,24
crônico	12	38	13,06

p=0,3861, Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Sexo	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
feminino	10	83,33	11	91,67	21
masculino	2	16,67	1	8,33	3
Total	12	100	12	100	24

p=1,000, Teste exato de Fisher.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo a unilateralidade ou bilateralidade da doença – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Uni/bilateral	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
bilateral	3	25	2	16,67	5
unilateral	9	75	10	83,33	19
Total	12	100	12	100	24

p= 1,000, Teste exato de Fisher.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo o olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Olho	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
direito	6	50	6	50	12
esquerdo	6	50	6	50	12
Total	12	100	12	100	24

p=1,000, teste do qui-quadrado.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes segundo o tabagismo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Tabagismo	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
Não	10	83,33	11	91,67	21
Sim	2	16,67	1	8,33	3
Total	12	100	12	100	24

p=1,000, teste exato de Fisher.

Para obtenção do efeito da medicação, no GA, dois pacientes necessitaram de uma segunda aplicação da toxina. Após 1 semana de observação, nova dose da TBA foi administrada (2,5 UI/0,1 ml) no mesmo local que a dose anterior. No GC, nenhum paciente necessitou de dose

complementar. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao número de aplicações ($p=0,478$).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes segundo o número de aplicações – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Número de aplicações	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
1	10	83,33	12	100	22
2	2	16,67	0	0	2
Total	12	100	12	100	24

$p=0,478$, teste exato de Fisher.

Com relação às medidas da morfometria palpebral, antes e após a aplicação da toxina botulínica no olho tratado, os dados estão distribuídos nas tabelas 7 a 13 e nos gráficos 1 a 7.

No GA, as medidas FP, DMRS e AT apresentaram redução significativa entre os períodos pré e 2 semanas e pré e 1 mês. No GC, houve redução entre os grupos pré e 2 semanas, pré e 1 mês e pré e 3 meses.

Entre os períodos pré-aplicação e 2 semanas, a redução da fenda palpebral vertical foi de 3,05 mm, em média, no GA e 3,81 mm, em média, no GC. A redução da DMRS foi de 2,84 mm e 3,54 mm, em média, para os GA e GC, respectivamente. A área total da fenda palpebral apresentou redução de 47,28 mm² e 70,60 mm², em média, para os GA e GC, respectivamente.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos nos momentos avaliados. A diminuição da retração palpebral após o tratamento está demonstrada nas figuras 3 e 4.

Tabela 7 - Distribuição dos valores de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	12,94	1,09	10,96	14,60	12,95
	2 ^a sem	⁽¹⁾ 9,89	1,15	8,02	12,09	10,08
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 10,50	1,58	8,39	14,81	10,27
	3 ^o mês	11,06	1,47	9,08	14,57	11,00
	6 ^o mês	11,64	1,56	9,73	15,43	11,52
Crônicos	Pré	13,43	1,75	9,74	16,54	13,41
	2 ^o sem	⁽¹⁾ 9,62	1,64	6,56	11,53	10,17
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 10,55	1,62	7,95	13,59	10,35
	3 ^o mês	⁽¹⁾ 11,53	1,69	8,46	14,59	11,47
	6 ^o mês	12,01	1,99	8,47	15,73	11,83

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação
 (1) $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 1 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 8 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	6,37	0,62	5,36	7,21	6,51
	2ª sem	⁽¹⁾ 3,53	0,92	2,18	5,83	3,45
	1º mês	⁽¹⁾ 4,05	1,32	2,81	7,92	3,72
	3º mês	4,66	1,21	3,54	8,02	4,20
	6º mês	5,02	1,08	3,78	7,37	4,83
Crônicos	Pré	6,37	1,07	4,64	8,68	6,36
	2º sem	⁽¹⁾ 2,83	1,18	0,00	4,36	3,19
	1º mês	⁽¹⁾ 3,41	0,92	1,60	5,26	3,49
	3º mês	⁽¹⁾ 4,32	0,68	3,16	5,41	4,57
	6º mês	4,87	1,22	3,22	7,57	4,73

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 2 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: DMRS = distância margem palpebral superior – reflexo; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 9 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	231,30	20,79	200,50	264,80	223,65
	2 ^a sem	⁽¹⁾ 184,02	24,95	145,70	223,20	182,80
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 196,71	30,59	153,90	273,30	191,65
	3 ^o mês	205,72	28,84	175,90	278,30	204,35
	6 ^o mês	216,93	32,73	173,50	304,70	215,55
Crônicos	Pré	255,66	47,43	175,60	374,00	254,30
	2 ^o sem	⁽¹⁾ 185,06	37,28	123,20	248,70	185,65
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 204,30	38,99	150,30	298,70	203,25
	3 ^o mês	⁽¹⁾ 227,75	43,40	157,00	335,00	227,05
	6 ^o mês	235,14	52,82	146,20	363,40	235,25

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p<0,001 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 3 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área total da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

A medida da DMRI, no olho tratado, não mostrou alteração significativa do valor do pré para o pós, em ambos os grupos, sendo que também não houve diferença significativa entre os grupos nos diferentes momentos avaliados.

Tabela 10 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos ⁽¹⁾	Pré	6,30	0,96	4,56	8,00	6,34
	2 ^a sem	6,32	0,90	4,86	7,90	6,11
	1 ^o mês	6,36	0,74	5,50	7,61	6,21
	3 ^o mês	6,39	0,63	5,48	7,58	6,32
	6 ^o mês	6,57	0,67	5,63	7,65	6,52
Crônicos ⁽²⁾	Pré	7,01	1,22	5,13	8,87	6,76
	2 ^o sem	6,94	0,80	5,15	7,74	7,15
	1 ^o mês	7,02	0,91	5,18	8,04	7,30
	3 ^o mês	7,12	1,05	5,41	8,60	7,14
	6 ^o mês	7,30	1,06	5,48	8,75	7,01

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p= 0,743 (teste não-paramétrico de Friedman).

⁽²⁾ p= 0,148 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 4 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: DMRI= distância margem palpebral inferior – reflexo; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Figura 3 – Evolução da retração palpebral após tratamento com toxina botulínica tipo A no olho esquerdo. A) pré-aplicação. B) 1 mês após aplicação

Figura 4 - Evolução da retração palpebral após tratamento com toxina botulínica tipo A no olho direito. A) pré-aplicação. B) 1 mês após aplicação

A medida da área medial (AM) no olho tratado, tanto no grupo agudo quanto no crônico, apresentou diferença significativa entre os períodos pré e 2 semanas e pré e 1 mês. Em relação à área lateral (AL), houve diferença significativa entre os períodos pré e 2 semanas, pré e 1 mês e pré e 3 meses no GA. No GC houve diferença entre os períodos pré e 2 semanas e pré e 1 mês.

Entre os períodos pré-aplicação e 2 semanas, a redução da área medial foi de $15,09 \text{ mm}^2$, em média, no GA e $19,13 \text{ mm}^2$, em média, no GC. A redução da área lateral foi de $26,85 \text{ mm}^2$ e $34,46 \text{ mm}^2$, em média, para os GA e GC, respectivamente.

Observou-se que os grupos (agudos e crônicos) não apresentaram diferença significativa entre si nos momentos avaliados.

Tabela 11 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	58,89	7,58	45,83	67,30	59,64
	2 ^a sem	⁽¹⁾ 43,80	6,76	32,37	52,27	46,07
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 48,46	7,15	38,40	63,27	47,70
	3 ^o mês	54,72	8,23	43,30	68,13	56,15
	6 ^o mês	57,48	8,47	45,60	73,93	57,52
Crônicos	Pré	59,98	14,99	38,00	97,17	60,87
	2 ^o sem	⁽¹⁾ 40,85	9,35	24,60	54,77	43,25
	1 ^o mês	⁽¹⁾ 47,52	9,91	32,43	62,40	48,65
	3 ^o mês	52,92	10,39	35,97	67,27	53,32
	6 ^o mês	55,61	11,18	37,57	74,00	54,84

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p<0,001 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 5 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área medial da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 12 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	86,75	11,21	71,67	106,10	85,10
	2ª sem	⁽¹⁾ 59,90	8,20	47,03	75,30	60,64
	1º mês	⁽¹⁾ 66,73	12,45	51,77	91,37	64,15
	3º mês	⁽¹⁾ 71,49	12,92	59,93	103,80	68,98
	6º mês	77,83	13,93	67,70	111,10	73,09
Crônicos	Pré	90,07	16,54	62,63	119,80	91,10
	2º sem	⁽¹⁾ 55,61	12,12	32,27	75,77	55,80
	1º mês	⁽¹⁾ 63,58	10,43	45,30	80,73	64,25
	3º mês	70,21	12,87	44,50	88,27	67,67
	6º mês	74,55	14,82	46,80	99,20	74,95

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman)

Gráfico 6 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área lateral da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Foi pesquisada a diferença entre as áreas lateral e medial no olho tratado. Em ambos os grupos houve uma redução significativa deste valor entre os momentos pré e 2 semanas, pré e 1 mês e pré e 3 meses. Entre os períodos pré e 2 semanas, a redução do valor (AL–AM) foi de $11,77 \text{ mm}^2$ para o GA e $15,33 \text{ mm}^2$ para o GC, em média.

A diferença entre os dois grupos não foi relevante em todos os momentos avaliados.

Tabela 13 - Distribuição dos valores da diferença entre as áreas lateral e medial (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a de out 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	27,87	8,65	16,86	42,00	26,82
	2ª sem	⁽¹⁾ 16,10	5,33	6,50	26,20	15,82
	1º mês	⁽¹⁾ 18,27	6,88	7,00	30,10	18,95
	3º mês	⁽¹⁾ 16,77	8,88	7,76	39,50	15,35
	6º mês	20,35	8,78	10,40	37,17	17,45
Crônicos	Pré	30,09	7,25	20,30	42,03	27,57
	2º sem	⁽¹⁾ 14,76	7,46	4,27	27,20	12,20
	1º mês	⁽¹⁾ 16,07	7,65	6,40	29,13	15,88
	3º mês	⁽¹⁾ 17,30	7,65	4,27	31,87	17,10
	6º mês	18,94	7,97	9,23	38,07	18,00

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 7 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da diferença entre as áreas lateral e medial (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: AL = área lateral; AM = área medial; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Com relação às medidas da fenda palpebral antes e após a aplicação da TBA no olho contralateral, os dados estão distribuídos nas tabelas 14 a 20 e gráficos 8 a 14.

Para as variáveis FP, DMRS e AT, os grupos agudos e crônicos apresentaram aumento significativo de seus valores entre os momentos pré e 2 semanas.

Entre os períodos pré-aplicação e 2 semanas, o aumento da fenda palpebral vertical foi de 0,57 mm, em média, no GA e 0,93 mm, em média, no GC. O aumento da DMRS foi de 0,43 mm e 0,55 mm, em média, para os GA e GC, respectivamente. A área total apresentou aumento de 10,02 mm² e 16,7 mm², em média, para os GA e GC, respectivamente. Após o período de 2 semanas, houve retorno das medidas para valores próximos aos valores pré-aplicação, como mostra as tabelas e os gráficos a seguir.

Os grupos (agudos e crônicos) não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si nos momentos avaliados.

Tabela 14 - Distribuição dos valores de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	10,01	1,15	8,39	12,46	9,93
	2 ^a sem ⁽¹⁾	10,58	1,15	8,57	13,27	10,60
	1 ^o mês	10,42	1,42	8,52	13,52	10,01
	3 ^o mês	10,01	1,51	8,12	14,19	9,63
	6 ^o mês	9,94	1,90	8,09	15,43	9,45
Crônicos	Pré	10,82	2,08	7,62	14,40	10,77
	2 ^o sem ⁽¹⁾	11,75	1,91	8,38	14,71	11,37
	1 ^o mês	11,21	1,81	8,37	14,18	10,82
	3 ^o mês	10,95	1,97	8,24	14,14	10,64
	6 ^o mês	10,80	2,08	8,10	14,56	10,46

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 8 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) de fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 15 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	3,64	0,69	2,59	4,73	3,52
	2 ^a sem ⁽¹⁾	4,07	0,76	3,01	5,39	3,94
	1 ^o mês	3,88	1,10	2,67	6,88	3,58
	3 ^o mês	3,72	1,26	2,33	7,31	3,53
	6 ^o mês	3,55	1,36	2,38	7,58	3,17
Crônicos	Pré	3,89	1,16	2,26	6,59	3,78
	2 ^o sem ⁽¹⁾	4,44	1,09	3,12	6,61	4,13
	1 ^o mês	4,04	1,13	2,61	6,73	3,84
	3 ^o mês	3,81	1,16	2,11	6,20	3,65
	6 ^o mês	3,58	1,02	1,65	5,50	3,49

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 9 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral superior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: DMRS = distância margem palpebral superior – reflexo; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 16 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	180,64	23,92	144,90	223,60	180,10
	2 ^a sem	⁽¹⁾ 190,66	23,78	149,00	235,80	186,35
	1 ^o mês	189,01	29,91	145,40	264,30	184,70
	3 ^o mês	184,72	33,93	143,50	273,80	180,15
	6 ^o mês	187,23	42,58	143,70	304,30	181,85
Crônicos	Pré	207,23	55,47	131,30	333,50	203,90
	2 ^o sem	⁽¹⁾ 223,93	50,65	144,90	335,30	223,00
	1 ^o mês	216,09	49,93	140,80	333,70	210,90
	3 ^o mês	210,78	49,96	137,60	331,40	210,00
	6 ^o mês	207,81	51,72	135,70	334,80	200,70

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 10 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área total da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Para a variável DMRI, no olho contralateral, não houve alteração significativa do seu valor pré para o pós em ambos os grupos analisados. Os grupos (agudos e crônicos) não apresentaram diferença significativa entre si nos momentos avaliados.

Tabela 17 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	6,40	0,79	4,88	7,61	6,43
	2 ^a sem	6,24	0,80	5,03	7,68	6,35
	1 ^o mês	6,47	0,78	5,17	7,78	6,55
	3 ^o mês	6,53	0,57	5,54	7,81	6,60
	6 ^o mês	6,67	0,46	5,89	7,65	6,61
Crônicos	Pré	7,14	1,28	5,25	9,05	7,34
	2 ^o sem	7,22	1,02	5,29	8,31	7,56
	1 ^o mês	7,29	1,04	5,70	8,37	7,64
	3 ^o mês	7,17	1,19	5,41	8,77	7,28
	6 ^o mês	7,23	1,10	5,47	8,53	7,47

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação. Grupo agudos: p= 0,260; Grupo crônicos: p= 0,711 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 11 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da distância margem palpebral inferior-reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: DMRI = distância margem palpebral inferior – reflexo; sem = semana; m = mês; pré= período pré-aplicação.

Com relação a variável AM no olho contralateral, observou-se que no grupo crônico houve aumento significativo entre os momentos pré e 2 semanas. No grupo agudo não houve diferença significativa entre os momentos pré e pós. Já a variável AL, nos grupos agudos e crônicos apresentou aumento significativo entre os momentos pré e 2 semanas.

Entre os períodos pré-aplicação e 2 semanas, o aumento da área medial no GA foi de 3,96 mm², em média, e no GC 7,39 mm², em média. O aumento da área lateral foi de 4,18 mm² e 7,02 mm², em média, para os GA e GC, respectivamente. Após o período de 2 semanas, houve retorno das medidas para valores próximos aos valores pré-aplicação, como mostra os gráficos 12 e 13.

Ambos os grupos, agudos e crônicos, não apresentaram diferença significativa entre si, em todos os momentos avaliados, tanto para a variável AM quanto para AL.

Tabela 18 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	47,33	6,52	36,07	55,40	47,47
	2 ^a sem	51,29	7,25	39,00	67,67	50,47
	1 ^o mês	48,97	7,16	35,13	56,90	50,05
	3 ^o mês	47,48	8,23	34,23	59,30	46,79
	6 ^o mês	48,36	10,42	35,83	72,90	45,32
Crônicos	Pré	49,48	12,42	33,37	76,87	44,74
	2 ^o sem	⁽¹⁾ 56,87	8,35	47,80	77,63	56,97
	1 ^o mês	53,04	8,88	39,43	73,07	53,80
	3 ^o mês	48,70	10,21	36,50	73,17	45,29
	6 ^o mês	49,22	10,15	36,33	75,20	47,05

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p<0,001 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 12 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área medial da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 19 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	65,54	9,23	50,63	77,23	67,99
	2ª sem	⁽¹⁾ 69,72	8,53	55,33	83,37	68,89
	1º mês	66,77	9,56	50,13	83,97	68,42
	3º mês	65,03	8,74	52,50	82,17	66,95
	6º mês	65,11	14,17	48,80	103,10	63,05
Crônicos	Pré	69,32	15,69	45,20	98,77	68,79
	2º sem	⁽¹⁾ 76,34	13,35	50,60	102,30	75,42
	1º mês	71,88	13,12	48,00	99,67	70,37
	3º mês	67,97	13,95	42,50	96,03	66,29
	6º mês	66,48	12,88	45,83	97,47	65,05

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 13 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da área lateral da fenda palpebral (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

No olho contralateral, a diferença entre a AL e AM não mostrou alteração significativa do valor pré para o pós em ambos os grupos analisados. Os grupos (agudos e crônicos) não apresentaram diferença significativa entre si nos momentos avaliados (tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição dos valores da diferença entre as áreas lateral e medial (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos ⁽¹⁾	Pré	18,21	6,50	9,87	30,16	16,65
	2 ^a sem	18,43	7,79	6,44	34,17	17,27
	1 ^o mês	17,80	5,77	8,00	27,67	18,22
	3 ^o mês	17,55	5,66	9,50	26,80	16,59
	6 ^o mês	16,75	7,49	5,60	30,20	15,67
Crônicos ⁽²⁾	Pré	19,84	12,49	4,57	41,50	16,73
	2 ^o sem	19,47	10,62	2,80	36,70	18,76
	1 ^o mês	18,84	9,70	7,00	39,70	17,01
	3 ^o mês	19,27	10,62	5,77	36,53	16,22
	6 ^o mês	17,26	7,58	9,50	29,26	15,97

NOTA: DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p= 0,592 (teste não-paramétrico de Friedman).

⁽²⁾ p= 0,634 (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 14 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da diferença entre as áreas lateral e medial (mm^2) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: AL = área lateral; AM = área medial; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Os resultados da medida da função do tendão do músculo levantador da pálpebra superior e sua variação ao longo do tempo estão distribuídos nas tabelas 21 e 22 e nos gráficos 15 e 16.

Em relação ao olho tratado, no grupo agudo houve diferença significativa entre os momentos pré e 2 semanas; já no grupo crônico houve diferença entre os momentos pré e 2 semanas e pré e 1 mês. A redução da função do MLPS entre os períodos pré e 2 semanas foi de 3,08 mm no GA e 3,58 mm no GC, em média.

Não foi observada diferença significativa entre ambos os grupos nos diferentes momentos avaliados.

Quanto ao olho contralateral, não houve alteração significativa do valor pré para o pós tanto nos GA e GC. Também não houve diferença significativa entre ambos os grupos nos diferentes momentos avaliados.

Tabela 21 - Distribuição dos valores da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos	Pré	13,33	3,11	7	18	13,00
	2 ^a sem ⁽¹⁾	10,25	2,67	5	14	10,50
	1 ^o mês	11,50	2,50	6	15	11,50
	3 ^o mês	13,08	2,31	9	16	13,00
	6 ^o mês	13,58	2,47	9	17	13,50
Crônicos	Pré	15,58	1,38	13	17	16,00
	2 ^o sem ⁽¹⁾	12,00	1,86	9	15	12,00
	1 ^o mês ⁽¹⁾	13,08	1,56	10	15	13,50
	3 ^o mês	14,08	1,56	11	16	14,00
	6 ^o mês	15,25	1,06	14	17	15,00

NOTA: MLPS = músculo levantador da pálpebra superior; DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ $p < 0,001$ (teste não-paramétrico de Friedman).

Gráfico 15 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho aplicado nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: FMLPS = função do músculo levantador da pálpebra superior; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Tabela 22 - Distribuição dos valores da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Grupo	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Agudos ⁽¹⁾	Pré	13,92	2,27	11	17	13,50
	2ª sem	13,92	2,11	11	17	14,00
	1º mês	14,00	2,13	11	17	14,00
	3º mês	14,17	2,04	11	17	14,50
	6º mês	14,08	2,15	11	17	14,00
Crônicos ⁽²⁾	Pré	15,33	1,30	13	17	16,00
	2º sem	15,33	1,23	13	17	15,50
	1º mês	15,00	1,28	13	16	16,00
	3º mês	15,00	1,21	13	16	15,50
	6º mês	15,33	1,23	13	17	16,00

NOTA: MLPS = músculo levantador da pálpebra superior; DP = desvio padrão; sem = semana; pré = período pré-aplicação.

⁽¹⁾ p= 0,593 (teste não paramétrico de Friedman)

⁽²⁾ p= 0,092 (teste não-paramétrico de Friedman)

Gráfico 16 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) da função do MLPS (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

NOTA: FMLPS = função do músculo levantador da pálpebra superior; sem = semana; m = mês; pré = período pré-aplicação.

Os efeitos colaterais encontrados foram: ptose parcial transitória em cinco dos 24 pacientes (20,83%), lagofalmo e equimose no local da aplicação em um dos 24 pacientes (4,17%). Estes efeitos foram temporários e resolveram-se num período de até 30 dias após aplicação. Nenhum paciente que evoluiu com ptose apresentou queda da pálpebra superior abaixo do reflexo luminoso no centro da pupila. Portanto, esta complicação não interferiu na realização das medidas no período pós-aplicação.

Quando comparado os dois grupos (agudos e crônicos), não houve diferença significativa em relação à frequência dos efeitos colaterais apresentados.

Tabela 23 - Distribuição dos pacientes segundo efeitos colaterais nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Efeitos colaterais	Agudos	Crônicos	Total
ptose	2	3	5
lagofalmo	1	0	1
equimose	1	0	1
Total	4	3	7

Tabela 24 - Distribuição dos pacientes segundo presença ou não de efeitos colaterais nos dois grupos – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Presença de efeitos colaterais	Agudos		Crônicos		Total
	n	%	n	%	
Não	8	66,67	9	75	17
Sim	4	33,33	3	25	7
Total	12	100	12	100	24

p = 1,000, teste exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

5.1 Considerações sobre a metodologia utilizada

O estudo das características palpebrais tem possibilitado melhor conhecimento da anatomia e das alterações relacionadas às diversas afecções palpebrais¹⁵. A análise quantitativa se tornou mais refinada graças ao avanço tecnológico do processamento computadorizado de imagens, melhorando a reprodutibilidade e a precisão das medidas em relação à mensuração manual. O processamento das imagens possibilita ainda a medida de dados não lineares como área e contorno palpebral^{12, 15}.

A avaliação da fenda palpebral não deve ser considerada de forma estática. Nos pacientes com OD, ocorre uma variabilidade importante do posicionamento palpebral que é decorrente da própria doença tireoidiana¹³. Para tentar amenizar o efeito dessas variações, no presente estudo, as imagens dos pacientes foram obtidas por meio de vídeo, que permite captação dinâmica dos movimentos palpebrais. Esta filmagem foi dividida em quadros (“frames”), dos quais foram escolhidas as três imagens que apresentavam maior fenda palpebral vertical, tanto nos períodos pré como pós-aplicação.

Outra limitação encontrada no estudo da retração palpebral na OD é a própria história natural da doença. A retração é um dos sinais que pode melhorar espontaneamente ao longo do tempo⁵¹. Logo, durante o acompanhamento dos pacientes, principalmente no GA, pode ter ocorrido

uma melhora da retração que não foi só dependente do efeito da toxina botulínica, mas, também decorrente da própria evolução natural da doença. Para comprovar o efeito da medicação na pálpebra foi avaliada, neste estudo, a função do MLPS antes e após injeção da toxina.

O tratamento mais freqüentemente adotado para a retração palpebral da OD é direcionado apenas aos efeitos deletérios da retração sobre a superfície ocular, constando, basicamente, da instilação de colírios e pomadas lubrificantes. O colírio de guanetidina a 5% é considerado uma alternativa não cirúrgica segura para o tratamento da retração palpebral, diminuindo, em média, a fenda palpebral em 1,5 mm⁹⁷. Pode provocar, entretanto, congestão vascular conjuntival, miose, ceratopatia ponteada, ardor e prurido após instilação, além de alterações na acomodação e na pressão intra-ocular⁶¹. O tratamento cirúrgico deve ser realizado após 6 meses de estabilidade clínica da doença e após a correção da proptose e/ou estrabismo, se houver. As opções cirúrgicas para correção da retração palpebral, assim como suas complicações já foram descritas no Capítulo 2, item 2.5, deste trabalho.

Alguns estudos relataram o uso da TBA como alternativa terapêutica em pacientes com retração secundária à OD. Em 1984, Scott⁸⁴ descreveu o primeiro relato de três casos que fizeram uso da TBA com esta finalidade, entretanto, ele não referiu quantitativamente a melhora da retração ou a duração do seu efeito.

Anos depois, seguiram-se trabalhos em que foi realizada a injeção palpebral de TBA em pacientes na fase crônica da orbitopatia. Todos

utilizaram medida de fenda palpebral manual. A dose inicial aplicada era variável, em geral, de 2,5 a 15 UI e a via de aplicação adotada era transcutânea. Em 1993, Ebner¹⁸ obteve redução de 2 a 3 mm em cinco dos seis pacientes e a duração do efeito foi de 1 a 8 meses. Em 1997, Özkan et al.²¹ obtiveram uma redução da retração de 3,5 a 6,0 mm nos 4 pacientes tratados, no período de 2 semanas após a aplicação. A duração do efeito variou entre 3 e 5 meses. Em 2001, Träisk et al.¹³ descreveram um estudo com 9 pacientes no qual a queda da pálpebra superior variou de 1,0 a 5,0 mm, com melhora dos sintomas de exposição corneana. A duração do efeito variou entre 6 e 20 semanas. Em 2005, Dintelmann et al.²² relataram em seu estudo melhora de retração de 2,4 mm, em média, com resultados satisfatórios em 8 dos 13 pacientes tratados. Neste último estudo, a aplicação foi via transconjuntival.

A escolha da dose inicial de TBA para o tratamento da retração foi dificultada pela variabilidade de doses adotadas nos estudos encontrados na literatura^{13, 18, 21, 22}. No presente estudo, diferente dos trabalhos anteriores que utilizaram dose inicial variável de toxina de acordo com a intensidade da retração da pálpebra superior, optou-se por uma única dose inicial de 5 UI em todos os pacientes e, se fosse necessário, outra aplicação (2,5 UI/0,1 ml) era administrada. Ressaltamos que a maioria dos pacientes de nossa casuística apresentou retração leve a moderada. Nestes pacientes observou-se que a dose inicial de 5 unidades foi eficaz na melhora da retração da pálpebra superior. Apenas dois pacientes do GA necessitaram

de reaplicação (2/12) e no GC nenhum paciente necessitou reaplicar a medicação.

Em 2002, Uddin et al.¹¹ descreveram o tratamento da retração com TBA via transconjuntival. Estes autores sugerem que a aplicação transconjuntival é mais precisa e com efeito semelhante ao da aplicação via transcutânea. Em nosso estudo, foi adotada a via transcutânea, conforme o estudo de Shih et al.⁵², que optaram por esta técnica pelo potencial desconforto e dificuldade na eversão da pálpebra superior que ocorre na aplicação transconjuntival.

5.2 Considerações sobre os resultados

Nos olhos tratados, observou-se que houve redução das medidas da fenda palpebral vertical, da distância margem palpebral superior - reflexo e da área palpebral total nos dois grupos, como nos trabalhos da literatura^{10, 13, 18, 21, 90}. No grupo agudo, essa diferença foi significativa até 1 mês após aplicação e no grupo crônico, até 3 meses após aplicação.

Entre os períodos pré-aplicação e 2 semanas, a redução da DMRS foi de 2,84 mm e 3,54 mm, em média, para os GA e GC, respectivamente. Entre os períodos pré-aplicação e 1 mês, a redução da DMRS foi de 2,32 mm e 2,96 mm, em média, para os GA e GC, respectivamente. Nos meses seguintes, as medidas ainda eram menores que no momento pré-aplicação. Porém, esta diferença não foi significativa e houve retorno a valores próximos aos basais ao redor dos 6 meses pós-aplicação.

As queixas relacionadas à alteração do filme lacrimal são bastante freqüentes em pacientes com OD. Podem ocorrer sintomas como fotofobia, irritação conjuntival e até baixa acuidade visual devido à ceratopatia de exposição¹⁰. Esta ceratopatia é secundária à retração e proptose, além da freqüente associação da OD com olho seco⁷. Esses sintomas são, provavelmente, melhor correlacionados ao parâmetro área da fenda palpebral do que a simples medida isolada da exoftalmometria ou posição palpebral¹².

Em estudo com pessoas sadias, o valor médio obtido para área total da fenda palpebral foi de 185,98 mm²¹². Na literatura pesquisada, não foram encontrados estudos que correlacionassem a área da fenda palpebral no pré e pós-tratamento da retração com TBA. Neste trabalho, observou-se que no pré-tratamento a área total da fenda palpebral média foi de 231,30 mm² no grupo agudo e 255,66 mm² no grupo crônico. Com 2 semanas após aplicação da medicação, este valor médio foi de 184,02 mm² e 185,06 mm² para os grupos agudo e crônico, respectivamente. Embora não fosse objetivo do estudo avaliar a evolução subjetiva dos sintomas após tratamento, foram registrados vários relatos de melhora do quadro de desconforto ocular, provavelmente também relacionado à diminuição da área total da fenda palpebral e conseqüente menor exposição da superfície ocular. Com 6 meses após a aplicação, a área obtida foi de 216,93 mm² e 235,14 mm² para os grupos agudo e crônico respectivamente.

Cruz et al.³² descreveram, em seu estudo, que a pálpebra superior é mais curva nos pacientes com OD e o pico deste contorno se encontra

deslocado lateralmente. Em nosso trabalho, observou-se que a área lateral da fenda palpebral foi maior que a medial, o que corrobora com a literatura⁴⁵. Houve uma diminuição das duas áreas após o tratamento com TBA. Além disso, quando se avaliou a diferença entre as áreas lateral e medial (AL-AM), observou-se uma redução desta diferença após a aplicação. Esta redução foi significativa até o terceiro mês de seguimento, em ambos os grupos. Como o MLPS tem maior quantidade de fibras no seu corno lateral e como a toxina age no músculo estriado, talvez, explica-se a ação da toxina ser maior neste setor do músculo, favorecendo a simetria e o contorno da pálpebra superior e diminuindo o “flare”.

A literatura pesquisada não relata dados sobre o posicionamento da pálpebra inferior. Através da medida da DMRI, observou-se que tanto no olho tratado, quanto no olho contralateral, não houve diferença significativa entre os momentos pré e pós-aplicação, mostrando que a aplicação da medicação na pálpebra superior não interferiu no posicionamento da pálpebra inferior.

Aspectos do comportamento da função do MLPS na OD foram estudados por Frueh et al.⁹⁸ que notaram uma correlação positiva entre a função muscular e o grau de exoftalmia. Os valores da função do MLPS, no presente estudo, encontram-se dentro da normalidade (13,33 mm no grupo agudo e 15,58 mm no grupo crônico)⁴⁷. Small⁹⁹, em 1989, demonstrou que ocorre hipertrofia de fibras musculares no MLPS, levando ao aumento do volume muscular, sem sinais de inflamação ou fibrose significativos. Tanto este trabalho, quanto o de Frueh et al.⁹⁸, endossam o conceito de que

diferentemente do que ocorre nos MOE (onde ocorrem fibrose e restrição da motilidade), o MLPS pode se tornar hiperativo, levando à retração palpebral. A aplicação de toxina botulínica na pálpebra superior ocasiona ptose devido à paralisia das fibras musculares do MLPS, que ocorre após difusão da droga ⁷⁶. Entretanto, não foram encontradas, na literatura, pesquisas relacionadas à quantificação da alteração da função do MLPS. No presente estudo, foi realizado esta quantificação. Foi observada redução significativa da função do MLPS com 2 semanas pós-tratamento no GA (redução de 3,08 mm, em média). No GC, a redução foi significativa com 2 semanas (redução de 3,58 mm, em média) e 1 mês (redução de 2,5 mm, em média). Ao longo do seguimento, ocorreu o restauro da função anterior no período de 6 meses (gráfico 15). No olho contralateral não houve alteração significativa da função muscular, mesmo com alteração das medidas da fenda palpebral.

Em relação ao comportamento da fenda palpebral do olho contralateral, após o tratamento com TBA, observou-se que, no olho contralateral, houve um aumento das medidas nas primeiras duas semanas, descrito a seguir: 1) fenda palpebral vertical: no GA, aumento de 0,57 mm, e no GC, aumento de 0,93 mm, em média; 2) distância margem palpebral superior - reflexo: no GA, aumento de 0,43 mm, e no GC, aumento de 0,55 mm, em média; 3) área total da fenda palpebral: no GA, aumento de 10,02 mm², e no GC, aumento de 16,7 mm², em média. Este aumento foi significativo no período de 2 semanas, havendo, posteriormente, um declínio destas medidas. E quando comparado com a queda da pálpebra no olho

tratado, concluiu-se que, clinicamente, a redução da retração no olho tratado foi mais significativa que o aumento das medidas no olho contralateral.

Estes resultados corroboram com os trabalhos sobre a inervação recíproca dos pares musculares³⁸. O presente estudo mostra que a lei de Hering aplica-se, também, nos casos de retração palpebral tratados com toxina botulínica. Na retração palpebral da OD, aparentemente, ocorre um desajuste do sistema de propriocepção da pálpebra superior, pois, o abaixamento palpebral induzido pela toxina botulínica é interpretado como uma ptose, levando aos mecanismos de correção do posicionamento da pálpebra superior, o que refletiu no aumento das medidas da fenda palpebral contralateral.

Mourits et al.⁵ relataram, em seu estudo, que a OD é caracterizada por uma fase inicial com pico entre 6 e 24 meses, seguida por uma fase que, em geral, cursa com regressão incompleta dos sinais e sintomas. Estes autores descreveram que, como a duração de cada estágio da doença é variável, o tempo de evolução da orbitopatia, por si só, não é um fator ideal para estagiar a doença. Sinais que refletem alterações inflamatórias – tipo vasodilatação, edema e congestão – parecem ser mais apropriados como marcadores clínicos de atividade. Neste mesmo estudo, os autores sugeriram uma escala de atividade clínica da OD baseada, principalmente, nos sinais inflamatórios descritos acima (CAS; do inglês, clinical activity score),

Morgenstern et al.⁹⁰ publicaram o primeiro estudo que utilizou a TBA para tratamento da retração palpebral na fase aguda da OD. A dose utilizada

foi de 2,5 a 10 UI e a medida do DMR feita manualmente. Eles obtiveram melhora da retração (de 1 a 8 mm), em 17 dos 18 pacientes incluídos, aumentando o conforto dos pacientes nesta fase frustrante da doença. Também relataram que a TBA, ao agir relaxando o músculo estriado (MLPS) poderia evitar a “contratura inflamatória”, prevenindo a fibrose e subsequente encurtamento muscular. No entanto, seria necessário o seguimento dos pacientes por maior período de tempo (além de uma comprovação histológica) para determinar se a TBA realmente pode impedir a fibrose no MLPS a longo prazo, caso fosse aplicada nos pacientes no estágio inicial da doença⁹⁰.

Não foi encontrado, na literatura pesquisada, nenhum trabalho que comparasse o efeito da TBA em pacientes em fases distintas da OD (aguda e crônica). A expectativa inicial do presente estudo era que o grupo agudo apresentasse uma resposta menor e aleatória à toxina botulínica, devido ao maior processo inflamatório palpebral e orbital aliado à hiperfunção simpática. Em nosso trabalho foi observado que, com a mesma dose administrada, a medicação foi eficaz em ambos os grupos, porém com duração de efeito menor no grupo agudo. Este resultado pode ser explicado talvez pelo processo inflamatório palpebral maior nestes pacientes, o que levaria a absorção maior da TBA pelo aumento da circulação vascular orbital, levando a diminuição do seu efeito local. Por outro lado, no grupo crônico, devido à maior fibrose palpebral e aderências teciduais, poderia ocorrer uma diminuição da difusão da toxina nos tecidos adjacentes, aumentando o efeito local no músculo levantador¹³.

Em relação à segurança, não houve diferença significativa na frequência dos efeitos colaterais encontrados em ambos os grupos.

Os efeitos colaterais da medicação, descritos na literatura, são equimose e edema no local da aplicação, olho seco, epífora, ptose e diplopia¹¹. Encontrou-se, em nosso estudo, ptose em cinco dos 24 pacientes (20,83%), lagofalmo e equimose no local da aplicação em um dos 24 pacientes (4,17%). Todos os casos de ptose foram parciais e transitórios, com resolução até o período de 30 dias pós-aplicação. Foram considerados pacientes com ptose da posição da pálpebra superior aqueles que apresentaram valores de DMRS menores que 2,5 mm²³.

A percentagem de ptose pós-tratamento encontrada na literatura é bastante variável. Träisk et al.¹³ e Biglan¹⁰ não relataram ptose em seus estudos. Por outro lado, Shih et al.⁵² obtiveram 27,3% de ptose, Uddin et al.¹¹ observaram 36,36% e Ebner¹⁸ descreveu 50% de ptose (três dos 6 pacientes do estudo). Dintelmann et al.²² obtiveram 2 casos de ptose transitória (10,53%). É possível que esta variabilidade entre os estudos ocorra devido a alguns fatores como: número de pacientes, forma de aplicação (transconjuntival x transcutânea) e intensidade da retração palpebral.

Heyworth and Lee⁹⁶ relataram, em seu trabalho, três casos de hipotropia persistente após a aplicação de TBA para indução de ptose protetora. Eles descreveram que esta complicação pode ocorrer na presença de um desvio ocular latente. Oskan et al.²¹ relataram que a TBA apresenta um risco potencial de desbalanço oculomotor e seu uso deve ser evitado em

pacientes com problemas de motilidade ocular extrínseca. Uddin et al.¹¹ relataram um caso (um em 11 pacientes) de diplopia transitória.

Traisk et al.¹³ observaram diplopia transitória em dois dos 10 pacientes acompanhados. Eles concluíram que o baixo índice de diplopia poderia ser resultado das aderências teciduais na pálpebra, que funcionariam como barreira contra a difusão da toxina no músculo reto superior. Shih et al.⁵² obtiveram diplopia transitória em dois dos 11 pacientes tratados. Morgenstern et al.⁹⁰ relataram um paciente dos 18 tratados com diplopia transitória que melhorou em dois dias. Dintelmann et al.²², Scott⁸⁴, Oskan et al.²¹ e Biglan¹⁰ não obtiveram diplopia como complicação em seus pacientes. Em nosso estudo nenhum paciente apresentou diplopia após a aplicação.

5.3 Considerações finais

Estes resultados demonstram que a utilização da TBA no músculo levantador da pálpebra superior é eficaz na redução da fenda e área palpebral e na melhora do contorno da pálpebra superior, sendo, portanto, uma opção terapêutica para retração, podendo amenizar o problema estético e os sintomas de exposição corneana.

É um tratamento ambulatorial que se mostrou seguro e com poucos efeitos colaterais, tanto em pacientes agudos quanto em pacientes crônicos. Naqueles pacientes na fase aguda da doença, que não podem ser submetidos a tratamento cirúrgico definitivo e que, atualmente, tem dificuldade em encontrar colírios bloqueadores adrenérgicos no mercado

como forma de tratamento para retração, a toxina pode ser uma boa opção para aliviar o desconforto resultante dessa afecção. Já nos pacientes crônicos, que tem a opção de serem submetidos a tratamento cirúrgico, pode ser uma opção mais conservadora e menos invasiva.

Limita-se pelo seu custo e pelo efeito temporário, com necessidade de reaplicações, sendo uma opção principalmente para aqueles pacientes que não desejam, ou não podem, ser submetidos a um procedimento cirúrgico definitivo.

6 CONCLUSÕES

Nas condições deste estudo, conclui-se que:

- ✦ No olho tratado, a aplicação de 5 unidades de TBA foi eficaz na redução da fenda e área palpebral e na função do MLPS;
- ✦ A toxina foi eficaz nos pacientes nas fases aguda e crônica da OD, embora o efeito tenha sido menos duradouro nos pacientes na fase aguda;
- ✦ Ocorreu redução da diferença entre as duas áreas (lateral e medial) no olho tratado, melhorando o contorno da pálpebra superior;
- ✦ Não houve alteração do posicionamento da pálpebra inferior após o tratamento com a TBA;
- ✦ No olho contralateral, houve aumento das medidas da fenda palpebral com 2 semanas pós-tratamento, porém, sem comprometer a simetria entre os dois olhos;
- ✦ Ocorreram poucos efeitos colaterais e transitórios. Não houve diferença significativa entre a frequência dos efeitos colaterais nos 2 grupos.

REFERÊNCIAS

1. Maciel RMB. Tratamento do Hipertireoidismo. in: Ramos OL and Rothschild HA. *Atualização Terapêutica*. 19^a ed. São Paulo. Artes Médicas 1999. p.528-32.
2. Monteiro MLR, Cruz AAV, Manso PG, Gonçalves JOR. Orbitopatia Distireoidiana. in: *Cirurgia Plástica Ocular. Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. São Paulo. Roca; 1997. p.373-403.
3. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease? *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):152-7.
4. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhi P, J E. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):773-6.
5. Mourits M, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 1997;47(1):9-14.

6. Feldon SE, Levin L. Graves' ophthalmopathy: V. Aetiology of upper eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(8):484-5.
7. Brasil MVOM, Brasil OFM, Vieira RP, Vaisman M, Filho OMBA. Análise do filme lacrimal e sua relação com a largura da fenda palpebral e a exoftalmia na oftalmopatia de Graves. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(5):615-8.
8. Waller RR. Eyelid malpositions in Graves' ophthalmopathy. *Tr Am Ophth Soc*. 1982;80:855-929.
9. Costa PG, Aoki L, Saraiva FP, Matayoshi S. Toxina botulínica no tratamento de distonias faciais: avaliação da eficácia e da satisfação dos pacientes ao longo do tratamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):471-4.
10. Biglan AW. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin. *Ophthalmic Surgery*. 1994;25(3):186-8.
11. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1183-7.

12. Cruz AAV, Baccega A, Cruz AA. Análise bidimensional computadorizada da fenda palpebral. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64(1):13-9.
13. Träisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction - a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(6):585-8.
14. Cruz AAV, Oliveira MV. The effect of mullerectomy on Kocher sign. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2001;17(5):309-16.
15. Nunes TP, Oliveira TF, Matayoshi S. Estudo comparativo da medida manual e digital da fenda palpebral. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(6):785-7.
16. Rodrigues-Alves CA. Oftalmopatia de Graves. in: Kara-José N. *Atualidades em Neurooftalmologia USP*. São Paulo. Roca; 2000. p.212-41.
17. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12(12):924-7.
18. Ebner R. Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Neuro-ophthal* 1993;13(4):258-61.

19. Matayoshi S, Silva ALB. Blefaroespasma e outras distonias. in: Kara-José N. *Manual de Cirurgia Plástica Ocular*. São Paulo. Roca; 2004. p.127-35.
20. Costa PG, Cardoso IP, Saraiva FP, Raiza ACP, Tanaka LK, Matayoshi S. Avaliação do filme lacrimal de pacientes com distonia facial durante tratamento com toxina botulínica tipo A. *Arq bras oftalmol*. 2006;69(3):319-22.
21. Özkan SB, Can D, Söylev MF, Arsan AK, Duman S. Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction. *Ophthalmologica*. 1997;211(6):387-90.
22. Dintelmann T, Sold J, Grehn F. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmologe*. 2005;102:247-50.
23. Frueh BR. Grave's eye disease: orbital compliance and other physical measurements. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1984;82:492-598.
24. Matayoshi S. Anatomia cirúrgica. in: Kara-José N. *Manual de Cirurgia Plástica Ocular*. São Paulo. Roca; 2004. p.1-19.
25. Felt DP, Frueh BR. A pharmacologic study of the sympathetic eyelid tarsal muscles. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1988;4(1):15-24.
26. Beard C. Müller superior tarsal muscle: anatomy, physiology, and clinical significance. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1985;14(4):324-33.

27. Guimarães FC, Cruz AAV. Palpebral fissure height and downgaze in patients with Graves upper eyelid retraction and congenital blepharoptosis. *Ophthalmology*. 1995;102(8):1218-22.
28. Guimarães FC, Cruz AAV. Fisiologia dos movimentos palpebrais. In Blefaroptoses e retrações palpebrais. *Rio de Janeiro, Cultura Médica*. 1998:25-35.
29. Waldestein SS. Thyroid-catecholamines interrelations. *Ann.Rev.Med*. 1966;17:123-32.
30. Williams L, Lefkowitz RI, Watanabe AM, Hathaway DR, Besch HRJ. Thyroid hormone regulation of adrenergic receptor number. *J Biol Chem*. 1977;252(8):2787-9.
31. Small RG, Fransen SR, Adams R. The blepharogram in Horner's syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1992;90:347-60.
32. Cruz AAV, Akaishi PMS, Roberto PC. Quantitative comparison between upper eyelid retraction induced voluntarily and Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(3):212-5.
33. Morton AD, Elner VM, Lemke BN, White VA. Lateral extensions of the Müller muscle. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(12):1486-8.
34. Gay AJ, Salmon ML, Windsor CE. Hering's law, the levators, and their relationship in disease states. *Arch Ophthalmol*. 1967;77(2):157-60.

35. Erb MH, Kersten RC, Yip CC, Hudak D, Kulwin DR, McCulley TJ. Effect of unilateral blepharoptosis repair on contralateral eyelid position. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20(6):418-22.
36. Bodian M. Lid Droop Following Contralateral Ptosis Repair. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(7):1122-4.
37. Heller LA, Poonyathalang A, Maydell RDV, Remler BF. Hering's law for eyelids: still valid. *Neurology*. 1995;45(9):1781-3.
38. Fay A. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20(3):181-5.
39. Lepore FE. Unilateral ptosis and Hering's law. *Neurology*. 1988;38(2):319-22.
40. Gupta JS, Jain IS, Kumar K. Lid-retraction secondary to contralateral ptosis. *Br J Ophthalmol*. 1964;48:626-27.
41. Gonnering RS. Pseudoretraction of the eyelid in thyroid-associated orbitopathy. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(8):1078-80.
42. Lyon DB, Gonnering RS, Dortzbach RK, Lemke BN. Unilateral ptosis and eye dominance. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1993;9(4):237-40.
43. Teske SAH, Kersten RC, Devoto MH, Kulwin DR. Hering's Law and eyebrow position. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998;14(2):105-6.

44. Malbouisson JMC, Baccega AMD, Cruz AAV. The geometrical basis of the eyelid contour. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2000;16(6):427-31.
45. Cruz AAV, Coelho RP, Baccega A, Lucchezi MC, Souza ADA, Ruiz EE. Digital image processing measurement of the upper eyelid contour in Graves Disease and congenital blepharoptosis. *Ophthalmology*. 1998;105(5):913-8.
46. Van den Bosch WA, Leenderers I, Mulder P. Topographic anatomy of the eyelids, and the effects of sex and age. *Br J Ophthalmol*. 1999;1999(83):347-52.
47. Fox SA. The palpebral fissure. *Am J Ophthalmol*. 1966;62(1):73-8.
48. Sarver BL, Putterman AM. Distance to determine amount of levator resection. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(3):354-6.
49. Werner SC. Orbital changes in Graves'disease. in: Jones IS and Jakobiec FA. *Diseases of the orbit*. New York. Harper and Row; 1979. p.263-7.
50. Pappa A, lawson JMM, Calder V, Fells P, Lightman S. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(5):517-22.

51. Monteiro MLR. Oftalmopatia de Graves. in: *Doenças da Órbita*. Rio de Janeiro. Cultura Médica; 2002. p.179-99.
52. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox for dysthyroid lid retraction. *Eye*. 2004;18(5):466-9.
53. Frueh BR, Grill R, Musch DC. Lid protractor force generation in Graves' eye disease. *Ophthalmology*. 1986;93(1):8-13.
54. Harrison AR, McLoon LK. Effect of hyperthyroidism on the orbicularis oculi muscle in rabbits. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18(4):289-94.
55. Monteiro MLR. Retração Palpebral. in: Kara-José N. *Manual de Cirurgia Plástica Ocular*. São Paulo. Roca; 2004. p.109-26.
56. Gay AJ, Wolkstein MA. Topical guanethidine therapy for endocrine lid retraction. *Arch Ophthalmol*. 1966;76(3):364-7.
57. Dixon RS, Anderson RL, Hatt MU. The use of thymoxamine in eyelid retraction. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(11):2147-50.
58. Martin B, Jay B. Use of guanethidine eye drops in dysthyroid lid retraction. *Proc Roy Soc Med*. 1969;62(1):18-9.
59. Gay AJ, Salmon ML, Wolkstein MA. Topical sympatholytic therapy for pathologic lid retraction. *Arch Ophthalmol*. 1967;77(3):341-4.

60. Skinner SW, Miller JE. Permanent improvement oh thyroid-related upper eyelid retraction from bethanidine. *Am J Ophthalmol*. 1969;67(5):764-7.
61. Cant JS, Lewis DRH. Unwanted pharmacological effects of local guanethidine in the treatment of dysthyroid upper lid retraction. *Br J Ophthalmol*. 1969;53(4):239-45.
62. Small RG, Fransen SR, Adams R, Owen WL, Taylor RB. The effect of phenylephrine on Müller muscle. *Ophthalmology*. 1995;102(4):599-606.
63. Chee E, Chee S. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye*. 2008;22:311-5.
64. Olivari N. Transpalpebral descompresion of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(4):627-41.
65. Köse S, Üretmen O, Emre S, Pamucku K. Recession of the inferior rectus muscle under topical anesthesia in thyroid ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39(6):331-5.

66. Yang ML, Hsu HN, Ma L, LY K. Surgical management of strabismus for dysthyroid ophthalmopathy. *Chang Gung Med J.* 2004;27(11):787-93.
67. Gilbert J, Dailey RA, LE C. Characteristics and outcomes of strabismus surgery after orbital descompression for thyroid eye disease. *JAAPOS.* 2005;9(1):26-30.
68. Hurwitz JJ, Rodgers KJA. Prevention and management of postoperative lateral upper-lid retraction in Graves' disease. *Can J Ophthalmol.* 1983;18(7):329-32.
69. Simon GJB, Mansury BS, Schwarcz RM, Modjtahedi S, McCann JD, Goldberg RA. Transconjunctival müller muscle recession with levator disinsertion for correction of eyelid retraction associated with thyroid-related orbitopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(1):94-9.
70. Hintschich C, Haritoglou C. Full thickness eyelid transsection (blepharotomy) for upper eyelid lengthening in lid retraction associated with Graves' disease. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):413-6.
71. Hedin A. Eyelid surgery in dysthyroid ophthalmopathy. *Eye.* 1988;2(Pt 2):201-6.
72. Ceisler EJ, Bilyk JR, Rubin PA, Burks WR, Shore JW. Results of müllerotomy and levator aponeurosis transposition for the correction of

- upper eyelid retraction in Graves' disease. *Ophthalmology*. 1995;102(3):483-92.
73. Kim JW, Ellis DS, Stewart WB. Correction of lower eyelid retraction by transconjunctival retractor excision and lateral eyelid suspension. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1999;15(5):341-8.
 74. Mourits M, Sasim IV. A single technique to correct various degrees of upper lid retraction in patients with Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998;83(1):81-4.
 75. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Spore-Forming Gram -Positive Bacilli: Bacillus&Clostridium species. in: Dolan J. *Medical Microbiology*. 20^a ed. Norwalk. Appleton & Lange; 1995. p.172-9.
 76. Aoki KR. Pharmacology and Immunology of Botulinum Neurotoxins. in: Mannor G. *Aesthetic and Functional Botulinum toxin in Oculofacial Plastic Surgery*. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.25-38.
 77. Ing MR. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology*. 1993;100(3):318-22.
 78. Lee JP, Harris S, Cohen J. Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;3(5):283-6.

79. Riordan-Eva P, Lee JP. Management of IVth nerve palsy - avoiding unnecessary surgery. *Eye*. 1992;6(Pt 4):386-90.
80. Repka MX, Savino PJ, Reinecke R. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1320-4.
81. Wabbels B, Förl M. Botulinum toxin treatment for crocodile tears, spastic entropion and for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthalmologe*. 2007 104(9):771-6.
82. Steel DH, Hoh HB, Harrad RA, Collins CR. Botulinum toxin for the temporary treatment of involutional lower lid entropion: a clinical and morphological study. *Eye*. 1997;11(Pt 4):472-5.
83. Keegan DJ, Geerling G, Lee JP, Blake G, Collin JR, Plant GT. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivary gland transplantation. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(1):43-6.
84. Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. *Doc Ophthalmol*. 1984;58(1):141-5.
85. Lee C, Kikkawa DO, Pasco NY, Granet DB. Advanced functional oculofacial indications of botulinum toxin. in: Mannor G. *Aesthetic and Functional Botulinum Toxin in Oculofacial Plastic Surgery*. Philadelphia. Lippincott Williams& Wilkins; 2005. p.77-91.

86. Olver JM. Botulinum toxin A treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1997;82(5):528-33.
87. Simonsz HJ, Vingerling JR. Botulinum toxin as adjunct for refractory compressive optic neuropathy in Graves' disease. *Orbit*. 1998;17(3):173-8.
88. Adams GGW, Kirkness JPL. Botulinum toxin A induced protective ptosis. *Eye* 1987;1(Pt 5):603-8.
89. Kirkness CM, Adams GGW, Dilly PN, P LJ. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology*. 1988;95(4):473-80.
90. Morgenstern KE, Evanchan JBS, Foster JA, Cahill KV, Burns JA, Holck DEE, Perry JD, Wulc AE. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20(3):181-5.
91. Costa PG, Saraiva FP, Matayoshi S. Análise morfológica da fenda palpebral de pacientes com oftalmopatia distireóidea antes e após aplicação de toxina botulínica tipo A. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(5):920-5.

92. Klein AW. Botulinum Toxin Complications. in: Mannor G. *Aesthetic and Functional Botulinum Toxin in Oculofacial Plastic Surgery*. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.163-9.
93. Kalra HK, Magoon EH. Side effects of the use of botulinum toxin for treatment of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmic Surgery*. 1990;21(5):335-8.
94. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm *Ophthalmology*. 1988;95(11):1529-34.
95. Kowing DMS. Madarosis and facial alopecia presumed secondary to botulinum A toxin injections. *Optom Vis Sci*. 2005;82(7):579-82.
96. Heyworth PLO, Lee JP. Persisting hypotropias following protective ptosis induced by botulinum neurotoxin. *Eye*. 1994;8(Pt 5):511-5.
97. Rodrigues-Alves CA, Bloise W, Feldamn J, Sawasaki E. Retração da pálpebra superior em tireoidopatias - resposta terapêutica ao uso de colírio de guanetidina. *Rev Bras Oftalmol*. 1992;51(1):9-12.
98. Frueh BR, Garber FW, Musch DC. The effects of Graves' eye disease on levator muscle function. *Ophthalmic Surgery*. 1986;17(3):142-5.
99. Small RG. Enlargement of levator palpebrae superioris muscle fibers in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1989;96(4):424-30.

APÊNDICES

Apêndice A

Tabela 1 - Distribuição dos valores da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	13,93	10,35	11,19	12,54	12,53
7	11,66	8,24	9,30	9,78	10,29
9	10,96	8,02	8,39	9,08	10,19
10	12,65	8,84	9,91	10,41	9,73
11	13,56	12,09	14,81	14,57	15,43
13	13,24	9,42	9,59	10,00	11,16
18	13,51	10,66	10,87	11,52	12,33
21	14,14	10,21	10,34	11,45	12,61
23	12,62	10,63	11,07	11,49	12,14
24	12,63	10,64	10,60	10,69	11,55
27	11,78	9,60	9,67	9,86	10,22
29	14,60	9,94	10,20	11,31	11,49

Tabela 2 - Distribuição dos valores da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	10,32	10,89	10,71	10,29	9,6
7	8,39	9,36	9,65	9,07	9,39
9	8,48	8,57	8,52	8,12	8,09
10	10,19	10,59	9,99	10,13	9,48
11	11,27	11,5	13,52	14,19	15,43
13	10,3	10,6	9,8	9,24	9,21
18	9,48	9,77	9,31	9,43	9,16
21	10,77	10,99	10,55	9,68	9,44
23	9,21	10,66	9,82	9,66	8,71
24	9,53	10,38	10,28	9,6	9,46
27	9,67	10,35	10,03	9,53	9,77
29	12,46	13,27	12,83	11,23	11,52

Tabela 3 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior - reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	6,61	4,16	4,57	5,3	5,6
7	5,36	3,07	3,59	4,09	3,86
9	6	2,18	2,81	3,54	4,42
10	7,21	3,44	3,43	4,13	3,78
11	7,21	5,83	7,92	8,02	7,37
13	6,66	3,55	3,82	3,97	4,53
18	6,38	3,14	3,45	4,26	5,12
21	6,77	3,45	4,02	4,45	5,94
23	5,5	3,34	4,02	4,94	5,6
24	6,64	4,11	4,4	5,44	5,8
27	5,66	3,62	3,62	3,94	4,03
29	6,41	2,49	3	3,85	4,17

Tabela 4 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior - reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	3,59	4,23	4,14	4,06	4,04
7	3,25	4,36	4,25	3,53	3,03
9	3,44	3,6	3,22	3,17	3
10	4,63	4,8	3,54	3,6	3,41
11	4,73	5,18	6,88	7,31	7,58
13	3,87	4,03	3,41	3,65	3,17
18	2,74	3,01	2,67	2,49	2,49
21	3,45	3,68	3,6	3,3	3,16
23	2,59	3,15	2,87	2,33	2,38
24	3,3	3,56	3,56	3,52	3,13
27	3,62	3,85	3,77	3,39	3,22
29	4,51	5,39	4,67	4,3	4,02

Tabela 5 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	225,8	177,8	200	209,6	215,9
7	221,5	165,8	182,8	191,8	194,4
9	217,2	156,5	153,9	175,9	215,2
10	236,9	145,7	175,3	177,1	173,5
11	254,1	223,2	273,3	278,3	304,7
13	219,1	173,7	185,5	183,8	202,7
18	253,9	217,5	220,3	227,6	233
21	254,2	207,3	215,3	213,8	227,8
23	216,1	187,8	203,9	215,9	216,4
24	211,5	196,8	178,4	199,1	208,4
27	200,5	159,4	174	179,6	185,9
29	264,8	196,7	197,8	216,1	225,2

Tabela 6 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	178,8	185,7	183	184,2	185,6
7	181,4	194,6	186,4	179,3	186,7
9	144,9	149	145,4	143,5	143,7
10	173,4	178,8	174,9	174,6	171,3
11	223,6	224,9	264,3	273,8	304,3
13	190,2	203,3	190,2	184,5	188,5
18	185,1	187	187,7	181	183,2
21	184,3	204	193,3	184,7	180,5
23	157,8	174,4	174,7	163,9	154,9
24	163	174,4	173,9	165,2	165,3
27	162	176	170,3	159,4	156,3
29	223,2	235,8	224	222,5	226,5

Tabela 7 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior – reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	6,49	6,7	6,79	6,99	6,57
7	6,35	5,77	5,58	6,26	6,69
9	4,56	5,44	5,5	5,95	5,63
10	5	4,86	5,63	5,55	6,02
11	6,14	5,83	6,89	6,37	7,65
13	6,19	6,17	6,11	6,1	6,13
18	7,33	7,9	7,51	7,58	7,58
21	7,03	6,88	6,22	6,56	6,3
23	6,77	6,85	6,74	6,55	6,54
24	5,45	5,77	5,6	5,48	5,83
27	6,32	6,04	6,19	6,06	6,49
29	8	7,68	7,61	7,19	7,39

Tabela 8 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior – reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	6,64	6,76	6,49	6,57	6,57
7	5,34	5,36	5,18	5,54	6,69
9	4,88	5,03	5,17	5,95	5,89
10	6,03	5,33	6,2	6,05	6,6
11	6,21	5,54	6,72	6,55	7,65
13	6,19	6,32	6,35	6,64	6,62
18	7,11	7,11	7,78	6,88	7,22
21	7,61	6,67	6,75	6,9	6,32
23	6,68	6,59	6,65	6,63	6,22
24	6,11	6,37	6,6	6,62	6,69
27	6,72	6,06	6,11	6,19	6,57
29	7,33	7,68	7,59	7,81	7

Tabela 9 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	64,1	49,1	53,3	64,3	65,8
7	67,1	49,2	56,97	58,4	57,73
9	46,57	34,77	39,57	45,63	48,03
10	59,07	35,4	47	45,33	49,77
11	58,3	52,27	63,27	68,13	73,93
13	60,2	41,23	48,4	52,17	57,3
18	56,2	47,2	50,13	55,47	58,1
21	63,47	49,33	51	61,03	66,7
23	45,83	32,37	38,4	43,3	45,6
24	66,77	49,23	45,8	60,17	61,63
27	51,73	44,93	45,63	45,93	50,63
29	67,3	40,53	42,07	56,83	54,5

Tabela 10 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	55,4	54	56,9	54,6	56,7
7	54,77	54,83	53,5	56,87	52,53
9	36,07	39	35,13	34,23	37,43
10	47,87	49,2	51	46,2	45,6
11	47,07	48,67	56,3	59,3	72,9
13	54,1	58,07	52	50,43	53,13
18	48,77	53,17	49,1	47,37	45,03
21	41,03	51,73	47,37	40,33	39
23	45,3	46,43	45,5	45,07	43,37
24	43,5	48,13	47,17	45,87	43,37
27	39,5	44,6	36,97	34,6	35,83
29	54,6	67,67	56,7	54,9	55,4

Tabela 11 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	106,1	75,3	83,4	103,8	102
7	105,83	65,77	76,97	68,93	71,87
9	80	50,53	51,77	60,33	70,43
10	97,37	51,2	63,1	69,03	74,3
11	87,07	64	91,37	89,07	111,1
13	85,73	58,77	55,4	59,93	67,7
18	82,87	62,5	73,4	73,33	74,43
21	80,33	65,17	69,5	70,47	77,9
23	72,8	56,23	58,8	63,3	68
24	84,47	67,03	65,2	73,07	76,17
27	71,67	55,27	56,07	61,93	68,7
29	86,8	47,03	55,8	64,7	71,33

Tabela 12 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo agudo – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
2	69,5	69,8	69,1	67,6	62,3
7	73,8	76,43	72,2	71,3	68,13
9	50,63	55,33	50,13	54,63	55,03
10	76,3	83,37	74	73	72,57
11	77,23	77,63	83,97	82,17	103,1
13	71,17	73,83	72,23	69,17	68,87
18	60,73	63,8	63	61,7	55,63
21	50,9	58,17	55,37	52,5	48,8
23	57,53	64,63	57,6	54,57	52,67
24	66,47	67,97	67,73	66,57	63,8
27	61,43	67,13	61,43	59,8	59,53
29	70,83	78,53	74,43	67,33	70,9

Tabela 13 - Distribuição dos valores da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	13,48	9,69	10,38	11,74	12
3	12,41	6,56	8,19	9,21	9,41
4	14,57	10,87	11,4	12,73	13,64
6	11,73	7,18	9,14	10,51	10,68
8	13,35	9,91	10,14	11,1	11,66
14	13,46	11,27	11,75	11,54	11,62
15	9,74	7,74	7,95	8,46	8,47
19	13,13	10,4	10,31	11,4	11,6
20	16,54	10,27	13,59	14,59	15,73
22	14,51	9,43	11,6	12,39	13,65
28	12,86	10,55	10,3	11,24	12,02
31	15,37	11,53	11,89	13,44	13,65

Tabela 14 - Distribuição dos valores da fenda palpebral vertical (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	10,62	11,23	11,56	10,86	10,51
3	8,53	10,41	9,99	9,39	8,8
4	11,15	11,49	11,32	11,42	11,42
6	9,68	11,94	10,32	9,54	9,94
8	8,62	9,85	9,14	8,45	8,54
14	11,43	13,32	12,56	11,62	11,21
15	7,62	8,38	8,37	8,24	8,1
19	10,91	11,25	10,29	10,41	9,39
20	14,4	14,71	14,18	14,14	14,56
22	13,24	14,46	13,13	13,68	13,43
28	10,24	10,56	10,17	10,3	10,4
31	13,34	13,35	13,43	13,37	13,33

Tabela 15 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior - reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	5,83	2,94	3,21	4,34	4,65
3	6,29	1,33	2,77	3,53	3,63
4	6,49	3,36	3,62	4,59	5,66
6	4,64	0	1,6	3,16	3,41
8	6,65	3,56	3,52	4,47	4,81
14	7,44	3,59	3,54	4,62	4,31
15	4,92	2,51	2,66	3,17	3,22
19	6,32	3,13	3,1	4,62	5,52
20	8,68	3,24	5,26	5,41	7,57
22	6,4	2,39	3,7	4,81	5,73
28	5,86	3,52	3,46	4,54	5,47
31	6,9	4,36	4,53	4,62	4,46

Tabela16 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral superior - reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	3,37	3,98	3,9	3,64	3,2
3	3,71	4,27	3,77	3,46	3,33
4	4,32	4,75	4,34	4,31	4,2
6	2,26	3,68	2,87	2,11	1,65
8	3,39	3,38	3,48	3,33	3,28
14	4,48	5,58	4,13	4,69	4,04
15	2,81	3,12	3,05	2,66	2,89
19	2,71	3,27	2,61	2,4	2,48
20	6,59	6,61	6,73	6,2	5,5
22	4,33	5,57	5,02	4,57	4,17
28	3,84	3,97	3,61	3,66	3,65
31	4,92	5,11	4,98	4,72	4,6

Tabela 17 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	254,3	174,3	193,7	228	234,1
3	223,4	123,2	164	183,2	185,9
4	265,3	207,4	220	243,5	244,1
6	218,1	138,2	161	193,2	198,1
8	254,3	185,3	193,6	225,3	236,4
14	246,7	208,3	224,8	226,1	223
15	175,6	136,4	150,3	157	146,2
19	234,4	184,7	199,7	216,2	219,4
20	374	248,7	298,7	335	363,4
22	274,2	186	206,8	243,3	273,4
28	262,6	212,5	221,9	245,8	259,3
31	285	215,7	217,1	236,4	238,4

Tabela 18 - Distribuição dos valores da área total da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	206,4	219,9	209,8	214,4	190,4
3	131,3	164,9	161,7	148,4	145,3
4	188,1	195,4	193,3	202,5	197,7
6	180,4	242,1	218,3	184,7	192,8
8	181,5	186,6	184,3	183,2	178,5
14	204,8	226,1	223	222,9	211,4
15	132,4	144,9	140,8	137,6	135,7
19	203	214,3	204,2	205,6	203,7
20	333,5	335,3	333,7	331,4	334,8
22	245,9	264,8	256,6	239,3	244,7
28	215,7	227	212	214,9	215,5
31	263,8	265,8	255,4	244,4	243,2

Tabela 19 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior – reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	7,67	7,12	7,62	7,69	7,79
3	5,5	5,15	5,18	5,48	5,48
4	7,69	7,65	7,6	7,6	8,12
6	6,88	7,12	6,7	7,16	7,06
8	5,73	6,39	6,41	6,47	6,77
14	6,59	7,41	7,76	7,12	6,96
15	5,13	5,79	5,87	5,41	5,79
19	6,61	7,46	7,04	6,55	6,91
20	8,26	7,74	8,04	8,33	8,75
22	8,87	7,17	8	8,29	8,57
28	6,64	6,76	6,41	6,69	6,88
31	8,58	7,56	7,56	8,6	8,51

Tabela 20 - Distribuição dos valores da distância margem palpebral inferior – reflexo no centro da pupila (mm) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	7,45	7,68	7,82	7,36	7,75
3	5,27	6,25	5,7	5,52	5,47
4	7,23	7,64	7,34	7,95	7,97
6	7,63	8,07	7,45	7,19	7,54
8	5,6	5,81	5,84	5,56	5,85
14	6,57	7,48	7,88	7,04	7,4
15	5,25	5,29	5,86	5,41	5,62
19	8,02	8,16	8,09	7,74	7,25
20	8,19	7,27	8,31	8,55	8,35
22	9,05	8,17	8,3	8,35	8,45
28	6,76	6,49	6,48	6,61	6,57
31	8,66	8,31	8,37	8,77	8,53

Tabela 21 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	68,5	54,77	59,47	67,27	65,6
3	49,63	25,8	34,27	44,47	46,5
4	55,33	44,9	45,63	48,47	54,57
6	38	24,6	32,43	35,97	38,23
8	63,27	50,57	51,6	61,27	66,43
14	58,53	47,43	56,93	55,47	55,1
15	42,33	35,23	34,7	35,97	37,57
19	54,83	45,13	48,8	52,2	53,93
20	97,17	37,3	62,4	65,13	74
22	63,4	36	43,4	54,43	61,13
28	63,2	46,9	52,1	62,23	63,1
31	65,53	41,6	48,5	52,1	51,2

Tabela 22 - Distribuição dos valores da área medial da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	58,97	59,63	54,5	55,73	54,5
3	44,77	56,6	53,1	45,17	46
4	44,7	48,73	47	43,43	51,7
6	33,37	53,23	46,2	36,5	36,9
8	49,5	48,6	44,77	42,37	42,67
14	44,23	57,33	55,03	49,37	46,5
15	34,43	47,8	39,43	36,73	36,33
19	44,37	51,07	47,9	45,4	46,37
20	76,87	77,63	73,07	73,17	75,2
22	43,43	60,13	59,43	45,03	47,6
28	55,5	57,6	56,1	56,37	53,8
31	63,6	64,1	59,93	55,13	53,07

Tabela 23 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho tratado no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	102,3	68,77	76,13	83	80,93
3	82,87	47,2	56,93	67,1	65,27
4	95,73	55,27	64,6	66,27	65,3
6	65,7	32,27	50,13	55,97	56,83
8	105,3	75,77	80,73	88,27	83,83
14	85,7	65,7	64,83	68,23	71,9
15	62,63	43,67	45,3	44,5	46,8
19	77,37	55,53	63,9	70,9	74,13
20	119,8	64,5	70,43	81,53	94,1
22	101,23	56,07	71,4	86,3	99,2
28	89,23	56,7	63,73	66,5	75,77
31	92,97	45,87	54,9	63,97	80,53

Tabela 24 - Distribuição dos valores da área lateral da fenda palpebral (mm²) antes e após a aplicação da toxina botulínica tipo A no olho contralateral no grupo crônico – Hospital das Clínicas de São Paulo – fev de 2005 a out de 2006

Pacientes	pré	2 semanas	1 mês	3 meses	6 meses
1	69,4	74,9	69,47	65,57	65,43
3	53,1	71,67	64,63	58	56,2
4	74,4	75,93	72,67	75,57	72,37
6	55,27	80,57	71,27	56,1	57,6
8	86,23	85,3	84,47	78,9	71,93
14	75,77	79,57	74,07	74,6	70,67
15	45,2	50,6	48	42,5	45,83
19	55,93	65,47	60,47	57,1	57,63
20	98,77	102,3	99,67	96,03	97,47
22	84,93	92,33	84,07	78,67	75,17
28	64,7	68,3	66,8	66,4	64,67
31	68,17	69,17	66,93	66,17	62,73

Apêndice B

Carta de aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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 27.01.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **842/04**, intitulado: "Tratamento da retração palpebral com toxina botulínica A em pacientes com oftalmopatia de graves" 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: **Dra. Suzana Matayoshi**

Pesquisador(a) Executante: **Dra. Patrícia Grativol Costa**

CAPPesq, 27 de Janeiro de 2005.

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

Apêndice C

Artigo publicado nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia referente aos dados parciais deste estudo.

artigo original

Análise Morfométrica da Fenda Palpebral de Pacientes Com Oftalmopatia Distiréóidea Antes e Após Aplicação de Toxina Botulínica Tipo A

*Patrícia Grativol Costa
Fábio Petersen Saraiva
Suzana Matayoshi*

*Departamento de
Otorrinolaringologia e
Oftalmologia do Hospital das
Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo, SP.*

RESUMO

Introdução: A toxina botulínica tem sido usada como opção terapêutica para retração palpebral em pacientes com oftalmopatia distiréóidea. Os objetivos deste trabalho foram apresentar dados morfométricos da fenda palpebral, avaliar o efeito da medicação sobre a função do músculo elevador da pálpebra superior e em relação à exposição ocular. **Métodos:** Foram incluídos 7 pacientes com retração palpebral. A propedêutica foi realizada com o registro de imagens através de câmera filmadora digital. Foram utilizados programas para edição dos vídeos e para análise da fenda palpebral. Também foi realizada a medida da função do tendão do músculo elevador da pálpebra superior e a propedêutica do filme lacrimal. **Resultados:** Os dados morfométricos mostraram uma diminuição da fenda palpebral e da distância entre a margem da pálpebra superior e o reflexo luminoso no centro da córnea, a função do músculo elevador da pálpebra superior apresentou uma diminuição de seu valor e a propedêutica do filme lacrimal evidenciou uma maior estabilidade do filme lacrimal após o uso da medicação. **Discussão:** A toxina pode ser uma opção de tratamento para pacientes com retração palpebral, amenizando o problema estético e os sinais de exposição corneana. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:920-925)

Descritores: Doença de Graves; Exoftalmia; Opacidade da córnea; Toxina botulínica tipo A

ABSTRACT

Morphometric Analysis of the Palpebral Fissure in Patients with Thyroid-Related Dysfunction Before and After Application of Botulinum Toxin.

Introduction: Botulinum toxin is an alternative treatment for retraction of ocular thyroid related dysfunction. The aim of this study was to evaluate the effects of this medication on upper lid position, levator palpebrae superioris muscle function and corneal exposure. **Methods:** Seven patients were enrolled into the study. The palpebral fissure images were acquired by a digital camera and transferred to a computer video edition program in order to be processed and analyzed. The levator palpebrae superioris muscle function and lacrimal film tests were also studied. **Results:** The distance between upper eyelid superior margin and light reflection on the center of the cornea had a significantly reduction in its measurements after toxin injection. The muscle function was diminished and there were improvement in corneal exposure after treatment. **Discussion:** Botulinum toxin injection could be an alternative treatment for upper eyelid retraction; it may relieve symptoms and improve eye appearance. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/5:920-925)

Keywords: Botulinum toxin type A; Corneal opacity; Exophthalmos; Grave's disease

*Recebido em 12/12/05
Revisado em 17/02/06
Aceito em 12/05/06*

Apêndice D

Carta de aceite dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, enviada por correio eletrônico, referente à publicação dos dados parciais deste estudo.

Apêndice E

Carta de aceite da revista internacional “Eye”, enviada por correio eletrônico, referente à publicação dos dados deste estudo.

De: eye@eyeoffice.co.uk
Para: mlrmonteiro@terra.com.br
Cópia:
Data: Thu, 24 Apr 2008 02:10:18 -0400
Assunto: Decision Letter EYE-08-352

> 23rd Apr 08
 >
 > To the author of Manuscript EYE-08-352, "EYE-08-352"
 >
 > Thank you for submitting the above manuscript to Eye. I am pleased to inform you that it has been accepted for publication in Eye.
 >
 > If you have not already done so, using the link below please download, print, sign on behalf of all authors, with their consent, and return the Licence to Publish Form by fax to the Eye Editorial Office: +44 114 201 3649. This must be done before your manuscript can be published:
 >
 > http://mts-eye.nature.com/letters/eye_copyright.pdf
 >
 > If your paper contains colour artwork, please click the link below and complete the Color Authorisation Form. This form must be completed to indicate which figures should appear in colour for FREE in the HTML online version, and also which figures should be produced in colour in the print and PDF online version. You must also complete this form if all figures are to be reproduced in black and white.
 > This form must be faxed back to +44 114 201 3649, along with your Licence to Publish form.
 >
 > http://mts-eye.nature.com/letters/eye_color.pdf
 >
 > Your paper cannot be processed until we have received both of these forms.
 >
 > You will receive a copy of the proofs in due course. If you change your address before receipt of the proofs please contact:
 >
 > Matthew Aldridge,
 > Production Controller,
 > Nature Publishing Group,
 > Brunel Road Building,
 > Houndmills, Basingstoke,
 > RG21 6XS
 >
 > Tel: +44 (0)1256 302 865
 > Email: m.aldridge@nature.com
 >
 > For ALL other manuscript enquiries, please do not hesitate to contact my secretary, Elaine Hudson, by reply email.
 >
 > Andrew Lee
 > Editor
 > Eye