



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS - MESTRADO

RÁYSA HELLEN ASSUNÇÃO BOTENTUIT CASTRO

**DISTONIAS FACIAIS E TOXINA BOTULÍNICA:
O IMPACTO DAS MÚLTIPLAS DOSES NA LATÊNCIA, EFICÁCIA E TOLERÂNCIA**

Brasília, DF

Julho - 2022

RÁYSA HELLEN ASSUNÇÃO BOTENTUIT CASTRO

DISTONIAS FACIAIS E TOXINA BOTULÍNICA:

O IMPACTO DAS MÚLTIPLAS DOSES NA LATÊNCIA, EFICÁCIA E TOLERÂNCIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação - Nível Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para o título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim

Linha de pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Experimentais, Microbiológicos, Patológicos, Terapêuticos e Profiláticos das Doenças Crônico-Degenerativas

Brasília, DF

Julho - 2022

RÁYSA HELLEN ASSUNÇÃO BOTENTUIT CASTRO

DISTONIAS FACIAIS E TOXINA BOTULÍNICA:

O IMPACTO DAS MÚLTIPLAS DOSES NA LATÊNCIA, EFICÁCIA E TOLERÂNCIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação - Nível Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para o título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim (Orientador)

Pós-Doutor em Clinical Research e Visiting

Universidade de Brasília

Prof. Dra. Maria Regina Chalita (Membro 1)

Doutora em Medicina

Universidade de Brasília

Prof. Dra. Luciene Barbosa (Membro 2)

Doutora em Medicina

Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Ciro Gomes (Membro 3 - Suplente)

Doutor em Medicina

Universidade de Brasília

FICHA CATALOGRÁFICA

Dedico este Mestrado ao meu esposo Álvaro Bruno Botentuit, ao meu pai João Batista e à minha Mãe Graça Costa, como forma de reconhecimento por todo tempo, carinho e disposição em acreditar no meu potencial ao longo de toda minha vida. Vocês fazem a diferença. Obrigada!

AGRADECIMENTOS

Ao nosso Deus, por toda benção em me conduzir até esse momento com saúde e determinação;

Ao meu orientador Prof. Dr. Rivadávio Amorim pela confiança, amizade e suporte ao longo desta caminhada, não tenha dúvidas que podes contar comigo sempre!

À amiga e Prof^a Patrícia Moitinho, minha inspiração como profissional e ser humano. Uma referência na cirurgia plástica ocular, que confiou em meu potencial e me acolheu de forma ímpar desde a minha chegada a Brasília-DF. Gratidão e admiração eternas!

À minha amiga e Prof^a. Ivelise pelo suporte e ensinamentos na área de plástica ocular, sempre uma incentivadora, uma amiga, uma pessoa que acreditou em mim desde o início, e com a qual aprendi muito não somente Oftalmologia como também desenvolvimento pessoal e como ser humano. Obrigada professora. Gratidão e admiração eternas!

À minha inspiração Prof^a. Dra Luciene, pelos ensinamentos, confiança, e por ser um modelo de profissionalismo para todos que praticam a boa Medicina, saiba que pode contar comigo sempre!

Ao meu pai, João Batista e à minha mãe, Graça Costa, pelo apoio contínuo e incondicional ao longo de toda minha vida, vocês são minha base para vida. Aos meus irmãos Rony Eric e Rick Hallen, por todo carinho e admiração. Obrigado!

Ao meu esposo Dr. Álvaro Bruno Botentuit e a Maria Júlia nossa primeira e linda filha, por todo carinho e amor esses anos todos. Desde a adolescência juntos, que nossa história seja inabalável e esteja sempre sob a proteção de Deus para que possamos desfrutar de momentos como esse para sempre!

A todos os colaboradores e pacientes do Hospital Oftalmológico de Brasília e da Universidade de Brasília pela confiança e carinho ao longo desta caminhada;

Enfim, a todos os amigos e amigas, que mesmo não envolvidos diretamente, auxiliaram com apoio, conselhos e me incentivaram durante todo o período do mestrado.

“Peça a Deus que abençoe seus planos e eles darão certo”

Provérbios 16:13

RESUMO

Introdução: As distonias faciais são um grupo de doenças caracterizadas por espasmos musculares involuntários que produzem movimentos anormais, sendo tratadas com aplicações de toxina botulínica tipo A (TBA) . Blefaroespasma essencial benigno e o espasmo hemifacial são os dois tipos mais comuns de distonias faciais. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do tratamento com a TBA em 3 grupos de pacientes com distonias faciais, verificando a latência após a aplicação e a duração do efeito do medicamento, levando em consideração o possível efeito de tolerância naqueles que utilizaram múltiplas doses prévias desta medicação. Materiais e métodos: os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo A composto por 7 indivíduos virgens de tratamento; grupo B com 15 pacientes submetidos de 1 a 3 aplicações prévias; e grupo C com 10 pacientes submetidos a 4 ou mais aplicações prévias, totalizando 32 participantes na pesquisa. Resultados: verificou-se uma latência menor no grupo virgem de tratamento, com significância estatística. Entretanto, no tocante à duração do efeito e tempo efetivo não houve diferença estatística entre os grupos. Conclusão: A TBA é considerada uma droga eficaz tanto em pacientes virgens de tratamento quanto em pessoas submetidos a múltiplas doses, porém com início de ação mais rápida e conseqüentemente resolução dos sintomas em menor tempo nos pacientes virgens de tratamento.

Palavras-chave: Distonias Faciais; Blefaroespasma; Espasmo Hemifacial ;Toxina Botulínica.

ABSTRACT

Introduction: Facial dystonias are a group of diseases characterized by involuntary muscle spasms that produce abnormal movements, being treated with botulinum toxin type a (TBA) applications. Benign essential blepharospasm and hemifacial spasm are the two most common types of facial dystonias. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of treatment with TBA in 3 groups of patients with facial dystonia, verifying the latency after application and the duration of the drug's effect, taking into account the possible effect of tolerance in those who used multiple previous doses of this medication.

Materials and methods: patients were divided into 3 groups: group A composed of 7 non treatment individuals; group B with 15 patients who underwent 1 to 3 previous applications; and group C with 10 patients submitted to 4 or more previous applications, totaling 32 participants in the research.

Results: there was a lower latency in the non treatment group, with statistical significance. However, regarding the duration of the effect and effective time, there was no statistical difference between the groups.

Conclusion: TBA is considered an effective drug both in non treatment patients and in people undergoing multiple doses, but with a faster onset of action and, consequently, symptom resolution in a shorter time in non treatment patients.

Keywords: Facial Dystonias; Blepharospasm; Hemifacial Spasm ;Botulinum Toxin.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BEB	Blefaroespasma Essencial Benigno
EHF	Espasmo Hemifacial
TBA	Toxina Botulina Tipo A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	Distonias Faciais	16
2.2	Blefaroespasmos Essenciais Benignos	16
2.3	Espasmo Hemifacial	17
2.4	Diagnóstico das Distonias Faciais	18
2.5	Tratamento das Distonias Faciais	18
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivos primários	21
3.2	Objetivos secundários	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Tipo de estudo	22
4.2	Aspectos éticos	22
4.3	Amostra	22
4.3.1	Critérios de inclusão	22
4.3.2	Critérios de exclusão	23
4.4	Métodos	23
4.4.1	Toxina Botulínica Tipo A	23
4.4.2	Parâmetros de Eficácia e Tolerância	23
4.5	Análise estatística	24

5 RESULTADOS 25

Tabela 1 - Associações de variáveis demográficas e clínicas dos pacientes em estudo 25

Tabela 2 - Classificação por grupo 26

Tabela 3 - Características epidemiológicas e clínicas por grupo 26

Tabela 4. Distribuição de variáveis epidemiológicas e clínicas 28

Tabela 5. Avaliação das medianas da latência e das médias do tempo efetivo e da duração do efeito da TBA em relação aos 3 grupos de nº de aplicações 29

Gráfico 1 - Distribuição da Latência entre os grupos 30

Gráfico 2 - Distribuição do tempo efetivo (tolerância) da TBA entre os grupos 30

Gráfico 3 - Distribuição da duração do efeito TBA entre os grupos 30

6 DISCUSSÃO 31

7 CONCLUSÕES 34

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 35

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE 40

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 41

ANEXO C - COMPROVANTE DE ENVIO DE ARTIGO PARA PERIÓDICO INDEXADO REFERENTE À PRESENTE DISSERTAÇÃO 42

1. INTRODUÇÃO

Distonia é o termo usado para descrever um grupo de doenças caracterizado por espasmos musculares involuntários que produzem movimentos e posturas anormais. (1,2)

O blefaroespasma essencial benigno (BEB) é uma distonia focal que afeta o músculo orbicular, caracterizado por contração espontânea, espasmódica, bilateral e involuntária dos músculos protatores da pálpebra (orbicular, corrugador do supercílio e prócerus). A incidência verdadeira não é conhecida, mas foi estimada por Henderson de 1 para 10.000 pacientes. A etiologia de tal condição é incerta mas há evidências que

ocorre um aumento da descarga excitatória originária dos gânglios da base. (3,4) O início do BEB é insidioso, com o aumento da frequência do piscar, podendo passar anos do início dos sintomas até ser realizado o diagnóstico correto (5). Trata-se de uma doença

multifatorial em sua origem e manifestação (6). Fatores que desencadeiam ou pioram os sintomas do BEB são: luz, brilho, estímulo optocinético, “stress”, cansaço, dirigir, ler, assistir televisão e relações interpessoais. Ações como dormir e relaxar podem melhorar

(2) os sintomas.

O espasmo hemifacial (EHF) causa contrações do músculo orbicular, as quais espalham-se para outras áreas faciais, sendo caracterizada por contrações tônicas ou clônicas involuntárias, paroxísticas, limitadas aos músculos de um lado da face, innervados pelo nervo facial. Inicia-se geralmente com tremores palpebrais intermitentes, progredindo em meses ou anos, com envolvimento de áreas adjacentes, comprometendo todos os

(3,7) músculos ipsilaterais.

A distonia facial é uma doença progressiva caracterizada por espasmos intensos e duradouros, resultando em períodos de baixa visual e cegueira funcional. Os pacientes

apresentam quadro de fotofobia, dor ocular, olho seco ou alterações relacionadas ao

(8)

fechamento palpebral. A evolução da doença é variável e no estágio precoce é possível haver períodos de remissão e exarcebação. Não raro os pacientes relacionam a piora dos

(2)

sintomas com trauma psicológico.

O diagnóstico do BEB, EHF e a distonia facial é basicamente clínico, ou seja, baseado na história médica pregressa após cuidadosa anamnese e observação dos sinais e sintomas típicos, como contrações involuntárias, espontâneas e espasmódicas da musculatura periorbital e regiões faciais específicas, levando em consideração a frequência, intensidade e progressão dos sintomas, bem como o impacto nas atividades

(8)

diárias . Devido à sua etiologia desconhecida, o tratamento é baseado no alívio dos sintomas, com o objetivo de tornar o paciente apto a uma vida normal. Existem várias modalidades terapêuticas para estas condições, desde terapias alternativas, como psicoterapia, acupuntura e fisioterapia, medicamentos incluindo benzodiazepínicos,

(9)

anticolinérgicos, serotoninérgicos e principalmente a toxina botulínica.

A toxina botulínica A (TBA) para o tratamento de BEB foi relatada pela primeira vez em dois estudos na década de 80, a dosagem total e o padrão de injeção preciso foram estabelecidos empiricamente. Subsequentemente, tornou-se prática comum limitar a dose

(10,11)

total de tratamento periorbital a 100 U. Até 10% dos pacientes com BEB são ou se

tornam relativamente resistentes à TBA, mesmo quando são consideradas doses

(12)

máximas.

A toxina botulínica foi inicialmente aprovada para uso médico no tratamento de estrabismo não acomodativo e, subsequentemente, a eficácia foi demonstrada em BEB e

(12, 13)

EHF, sendo atualmente considerada a droga de eleição para as distonias faciais.

A toxina age bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e nas

(14)

sinapses colinérgicas periféricas, causando paralisia muscular.

Atualmente, existem oito tipos distintos de toxina botulínica: A, B, C1, C2, D, E, F e G. A toxina do tipo A, considerada a mais potente e a primeira a ser comercializada, é a que se utiliza na prática médica, encontrando-se ainda em experimentação a do tipo F. O objetivo do tratamento é produzir fraqueza muscular (efeito paralisante) suficiente para eliminar o excesso de contração, preservando, porém, a sua função muscular fisiológica.

(15,16)

O padrão atual mais aceito na literatura científica em relação ao intervalo entre as aplicações para distonia facial é de 12 semanas. No entanto, há pouca evidência científica para este regime terapêutico. Um tratamento fixo com intervalo de 3 meses entre as aplicações pode desencadear um ressurgimento precoce dos sintomas antes mesmo de uma nova injeção ser administrada, gerando assim um resultado insatisfatório

(17,18)

entre os pacientes.

Existem, portanto, incertezas se a aplicação repetida de TBA poderia causar tolerância no indivíduo ao longo do tempo. Uma das hipóteses para esse declínio da eficácia seria devido ao potencial desenvolvimento de anticorpos contra a TBA, os quais poderiam levar a uma taquifilaxia imunomediada ou simplesmente falta de resposta à TBA. Portanto, quanto maior a quantidade de aplicações prévias, mais precocemente

(19,20)

ocorreria formação desses anticorpos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Distonias Faciais

As Distonias são um grupo de doenças caracterizadas por movimentos involuntários da face, língua, palato, faringe, cordas vocais e pescoço. ⁽²¹⁾ Esses espasmos podem afetar uma pequena parte do corpo como os olhos, pescoço ou mão (distonias focais), duas partes vizinhas como o pescoço e um braço (distonias segmentares), um lado inteiro do corpo (hemidistonia) ou todo o corpo (distonia generalizada) ⁽⁵⁾ .

As distonias faciais são caracterizadas por movimentos involuntários que acometem a região da face, dentre as distonias faciais existem a mioclonia, a síndrome de Bruegel, a síndrome de Meige, o blefaroespasmo essencial benigno e o espasmo hemifacial. A Síndrome de Brueghel ou distonia oromandibular idiopática é caracterizada por espasmos dos músculos perioculares associados com espasmos severos da metade inferior da face, mandíbula e músculos da região cervical ⁽²¹⁾ .

Mioclonia do músculo orbicular, condição devido a contrações fasciculares, é geralmente unilateral. Não há espasmo tônico e apenas uma parte localizada do músculo orbicular é acometida. Está relacionada com “stress” emocional, cansaço físico e consumo de cafeína ⁽⁵⁾ .

2.2 Blefaroespasmo Essencial Benigno (BEB)

Blefaroespasmo essencial benigno é um tipo de distonia focal, caracterizada por contrações forçadas e crônicas dos músculos perioculares tornando o paciente debilitado e levando a alterações funcionais e cosméticas das pálpebras. ^(21, 22) O início do BEB é insidioso, com o aumento da frequência do piscar, e o paciente acredita ser uma irritação ocular desencadeada pela luz ou diminuição do filme lacrimal. Pode passar anos desde o

(23, 24)

início dos sintomas até ser feito o diagnóstico correto . Há uma incidência estimada de 1: 10.000 indivíduos, com preferência no sexo feminino, com uma relação de 3:1, a média de idade do início dos sintomas é de 56 anos. (25)

Doença progressiva que vai evoluindo para espasmos progressivamente mais intensos e duradouros, resultando em períodos de cegueira funcional. A progressão da doença é variável e no estágio precoce é possível haver períodos de remissão e exarcebação. Não raro os pacientes relacionam a piora dos sintomas com algum trauma psicológico. Alguns pacientes desenvolvem maneirismos na tentativa de disfarçar a doença tais como, mascar chicletes, bocejar, esfregar as pálpebras com força, assobiar, falar continuamente e isto muitas vezes ocasiona um retardo no diagnóstico. No caso do BEB, os espasmos desaparecem durante o sono e com a anestesia geral. (21) Com o progredir da doença, o indivíduo torna-se afastado do convívio social. A frustração e a depressão levam alguns a considerar esta doença como psicossomática. (21)

Com a evolução da doença surgem problemas secundários devido à constante contração dos músculos contrários à abertura palpebral. Apraxia da abertura palpebral é uma anormalidade motora não parálitica caracterizada pela dificuldade de se iniciar a abertura das pálpebras. É a alteração associada ao BEB de mais difícil tratamento e há uma alta incidência de falência ao tratamento com a toxina botulínica. Outras alterações anatômicas vistas nos pacientes com BEB são: dermatocalase, ptose de supercílio, blefaroptose e frouxidão dos tendões cantais medial e lateral. (23)

2.3 Espasmo Hemifacial

Espasmo Hemifacial caracteriza-se por hiperatividade involuntária dos músculos da mímica, representada por contrações musculares de curta duração. Neste caso, as contrações acontecem em sincronismo e normalmente estão limitadas a um lado da face. (21) A distonia facial que respeita a linha mediana é conhecida como espasmo hemifacial (EH). Há contração involuntária dos músculos inervados pelo nervo facial. Os espasmos musculares

permanecem durante o sono e o exame da Ressonância Nuclear Magnética pode demonstrar uma compressão vascular do nervo facial, na sua emergência do tronco cerebral, antes de atravessar o ângulo cerebello-pontino. (21)

Há uma incidência estimada de 0.8: 100.000 indivíduos, com preferência no sexo feminino, a média de idade do início dos sintomas é na meia idade. (21)

2.4 Diagnóstico das Distonias Faciais

O diagnóstico de BEB é clínico, após cuidadosa anamnese e observação dos sinais e sintomas típicos, baseado na análise da frequência, intensidade do espasmo e na interferência das atividades diárias. Um exame oftalmológico e neurológico completo é necessário para estabelecer o diagnóstico, caso necessário pode lançar mão de exames complementares como a tomografia computadorizada de crânio, ressonância nuclear magnética e eletroneuromiografia. (21)

2.5 Tratamento das Distonias Faciais

O tratamento é baseado no alívio dos sintomas, com o objetivo de retornar o paciente à vida normal na medida do possível. (5)

Vários fármacos têm sido usados no tratamento do BEB, porém na grande maioria este tratamento não apresenta resposta satisfatória. As drogas usadas no tratamento do BEB são: Antipsicótico, droga de doença afetiva, estimulante, sedativo, relaxante muscular, parassimpaticomimético, antimuscarínico e anticonvulsivante. (5)

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina que causa uma desnervação química na junção neuromuscular. A injeção da toxina botulínica é um procedimento que oferece uma terapia eficaz no controle dos espasmos musculares. Aprovado pela “*Food and Drugs Administration*” em 1989 para

tratamento das distonias faciais e estrabismo, o tratamento é realizado em base ambulatorial, evitando-se o custo hospitalar. No Brasil, a toxina botulínica foi liberada para uso médico pelo Ministério da Saúde em 1992. ⁽²⁵⁾

Trata-se de uma toxina que provém da lise da bactéria *Clostridium Botulinum*, apresentando-se em 8 sorotipos diferentes (A, B, C1, C2, D, E, F e G), sendo a Toxina Botulínica tipo A a mais utilizada. A Toxina Botulínica apresenta uma estrutura molecular formada por uma cadeia peptídica simples composta por 3 porções: L; Hc; Hn, tendo cada uma delas um papel importante no mecanismo de acção da toxina. Este mecanismo caracteriza-se pela diminuição da contração muscular, através da inibição da acetilcolina. As diversas aplicações na medicina terapêutica assumem um papel complementar na sua utilização, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente. ⁽²⁵⁾

A toxina botulínica tipo A é um dos oito sorotipos (A-G) produzidos pela bactéria anaeróbica gram-negativa *Clostridium botulinum*. O tipo A foi selecionado para o uso farmacológico devido à viabilidade na forma cristalina. Sua molécula é uma macropoteína e com alto peso molecular (150.000 daltons), podendo ser cristalizada em forma estável. A paralisia causada pela toxina resulta de um bloqueio da neurotransmissão devido à inibição da liberação de acetilcolina nos terminais nervosos. ⁽²⁵⁾

Após as injeções, a acção é observada de 48 a 72 horas e a duração do alívio sintomático é de 8-18 semanas nos casos de BEB e de 12-24 semanas nos casos de EH. Uma nova aplicação nos músculos restaura o benefício original. A administração da dose mínima de toxina e a não repetição da injeção muito frequente pode diminuir a possibilidade da formação de anticorpos. A posologia total não deve exceder, a cada 12 semanas, 100 U nos casos de EH e nos 200 U nos casos de BEB. ⁽²⁶⁾

As injeções são feitas na região subcutânea. Casos de EH diferem de

BEB, quanto a localização da injeção no músculo zigomático maior. O paciente deve ser orientado para não se deitar, não manipular o rosto e não praticar atividade física até 4 horas após as injeções (26) .

Os efeitos colaterais decorrentes da injeção da toxina botulínica são passageiros. Ptose palpebral é a complicação mais comum. Outras alterações são a ceratite, lacrimejamento, olho seco, diplopia, edema palpebral, piscar incompleto, lagofalmo, quemose, entrópio ou ectrópio, dor local, embaçamento visual e parestesia facial (1) .

Apesar das baixas exposições a proteínas e eficácia sustentada para a maioria dos pacientes nos últimos 20 anos, as questões imunológicas permaneceram relevantes. Como a maioria das indicações requer injeções repetidas, o receptor corre o risco de reações imunológicas com possível formação de anticorpos neutralizantes (27) .

Atualmente, na literatura não há estudos que demonstrem como seriam as respostas clínicas da TBA em diferentes grupos de pacientes, por exemplo, pacientes virgens de tratamento e outros já com múltiplas doses anteriores realizadas. Além disso, não há pesquisas evidenciando a resposta clínica inicial, a duração do efeito e o tempo efetivo da TBA nesses grupos distintos de indivíduos. Diante disso, o objetivo desta pesquisa é estudar a eficácia do tratamento com a TBA em padrões distintos de pacientes, verificando a latência e a duração do efeito terapêutico da medicação em cada um deles, levando em consideração um possível efeito de tolerância deste medicamento.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Identificar a latência e a eficácia em cada grupo;
- Estudar o possível efeito de tolerância entre os grupos.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Conhecer o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes do estudo;
- Realizar uma análise descritiva das principais distonias, levando em consideração o tempo de doença, os fatores de exacerbação, tratamentos alternativos prévios, bem como as queixas clínicas mais frequentes nos pacientes do estudo;
- Descrever os principais efeitos colaterais apresentados nos pacientes do estudo.

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico não intervencionista. Os dados foram coletados do prontuário médico hospitalar e organizados em um banco de dados digital.

4.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital Oftalmológico de Brasília, seguindo todas as orientações da Declaração de Helsinki, sob o CAAE: 57055422.6.0000.566. 7

4.3 Amostra

Foram selecionados, por amostragem de conveniência, todos os pacientes sintomáticos com blefaroespasma, espasmo hemifacial e distonias faciais com indicação de tratamento com toxina botulínica tipo A em acompanhamento no Hospital Oftalmológico de Brasília (HOB), de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos do setor de Plástica Ocular, entre janeiro de 2018 a maio de 2022.

Foram avaliados e coletados do prontuário médico, dados como: sexo, cor da pele, idade, tipo de espasmo, tempo de doença, histórico familiar, queixas oculares, número de aplicações prévias, dose média de toxina botulínica A, tratamentos alternativos prévios, bem como a latência da ação do medicamento e a duração do seu efeito após a última aplicação, além, é claro, dos efeitos colaterais.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo A composto por 7 indivíduos virgens de tratamento; grupo B com 15 pacientes submetidos de 1 a 3 aplicações prévias; e grupo C com 10 pacientes submetidos a 4 ou mais aplicações prévias, totalizando 32 participantes na pesquisa.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de distonias faciais, com idade maior ou igual a 18 anos, com dados completos no prontuário médico e capacidade de consentimento para terapia com toxina botulínica.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com doenças autoimunes, imunossupressão comprovada, gravidez, lactação ou em uso de drogas antidistônicas.

4.4 Métodos

4.4.1 Terapia com Toxina Botulínica tipo A

Todos os pacientes foram tratados com a mesma classe e marca comercial de toxina botulínica tipo A, uma substância liofilizada, contendo 100U, conservada no congelador, à temperatura de -5° C, até sua utilização. A medicação foi reconstituída em 4,0 ml de soro fisiológico, resultando em uma concentração de 2,5 U da toxina em cada 0,1 ml de solução. A diluição foi realizada de forma padronizada, alguns minutos antes da injeção. Em cada ponto, foram injetadas 2,5 U na musculatura orbicular, na região imediatamente superior ao supercílio e na pálpebra inferior. No caso do espasmo hemifacial, outros sítios receberam aplicação, conforme a necessidade de cada paciente.

Houve seguimento de 15, 30, 60 e 90 dias, após a aplicação, sendo reavaliada clinicamente a necessidade ou não de nova dose. Todos os pacientes realizaram exame oftalmológico, com acuidade visual sem correção e com correção, biomicroscopia, fundoscopia, pressão intra-ocular, antes da aplicação da toxina botulínica tipo A.

4.4.2 Parâmetros de Eficácia e Tolerância

Nessa pesquisa a eficácia foi medida em cada grupo através da duração do efeito da TBA, isto é, o tempo entre a aplicação da medicação e último dia sem sintomas, os pacientes foram orientados a entrar em contato com a equipe médica assim que pelo menos uma contração muscular reaparecesse.

Enquanto que a tolerância, ou seja, a possível perda da eficácia após múltiplas doses, foi avaliada comparando a duração do efeito e o tempo efetivo da TBA de cada grupo.

A latência trata-se do tempo entre a aplicação e o início da melhora dos sintomas, após a cessação dos espasmos de um grupo muscular relatado pelo paciente, no sétimo dia pós operatório. E, o fim da ação da TBA, o tempo entre a aplicação e o último dia antes do reaparecimento dos sintomas.

4.5 Análise Estatística

Os dados foram avaliados pelo programa estatístico *IBM SPSS for Statistics 22* (2013) . Inicialmente, serão feitas as análises da estatística descritiva, ou seja, através de gráficos e tabelas de frequência das variáveis analisadas, estimativa de média, desvio padrão, máximo e mínimo das variáveis numéricas. Posteriormente, para se fazer a associação das variáveis sociodemográficas, sexo, faixa etária, cor, tipo de distonia, n° de aplicações, médico, efeitos colaterais em relação à satisfação das aplicações de botox, e dos sintomas, n° de aplicações anteriores em relação ao tratamento prévio foi aplicado teste não paramétrico de qui-quadrado de independência (χ^2).

Para avaliação das variáveis numéricas (idade, tempo de distonia, intervalo das aplicações, dose média e início dos efeitos) em relação aos 3 grupos foi avaliada a normalidade da distribuição através do teste de Shapiro Wilk. Aquelas que tiveram normalidade (idade e tolerância) foram avaliadas pelo teste de Análise de variância. Aquelas que não possuíam normalidade foram avaliadas em relação aos 3 grupos através do teste não paramétrico de Kruskal Wallis e o *post hoc* de Dunn, para a comparação 2 a 2. O nível de significância para se rejeitar a hipótese de nulidade será de 5%, ou seja, será considerado significativo quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

A idade média foi de $57.2 \pm 12,2$ anos, sendo a mínima de 29 e a máxima de 80 anos. Foram 27 (84,4%) mulheres e 5 (15,6%) homens. Houve maior prevalência na faixa etária de 50-59 anos (34,4%), seguidas por 60-69 anos (31,3%) e pessoas com mais de 70 anos (12,5%). A cor da pele mais comum no estudo foi a cor branca em 21 pacientes (65,6%) e a cor parda em 11 pacientes (34,4%) dos casos. (Tabela 1)

Tabela 1 - Associações de variáveis demográficas e clínicas dos pacientes em estudo

Variável	n	%
Sexo		
Feminino	27	84.4
Masculino	5	15.6
Faixa etária		
< 40	3	9.4
40-49	4	12.5
50-59	11	34.4
60-69	10	31.3
70 ou +	4	12.5
Cor		
Branco	21	65.5
Pardo	11	34.4
Total	32	100.0

Com relação aos grupos estudados, 7 pacientes (21,9%) eram virgens de tratamento com a TBA, 15 pacientes (46,9%) foram submetidos de 1 a 3 aplicações de TBA e 10 pacientes (31,3%) foram submetidos a 4 ou mais aplicações de TBA.(Tabela 2)

Tabela 2. Classificação por grupo

Variável	n	%	
Grupo	A: Virgem de tratamento	7	21.9
	B: 1 a 3 aplicações	15	46.9
	C: 4 ou mais aplicações	10	31.3

Quando foram analisadas essas mesmas variáveis demográficas entre os grupos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os mesmos (tabela 3) .

Tabela 3. Características epidemiológicas e clínicas por grupo

Variáveis	Grupo (nº de aplicações)						χ^2	p	
	A		B		C				
	n	%	n	%	n	%			
Sexo	Feminino	6	85.7	12	80.0	9	90.0	0,46	0,792
	Masculino	1	14.3	3	20.0	1	10.0		
Cor	Branca	5	71.4	11	73.3	5	50.0	1,58	0,453
	Parda	2	28.6	4	26.7	5	50.0		
Tipo de distonia	Apraxia palpebral bilateral	0	0.0	1	6.7	0	0.0	3,90	0,699
	Blefaroespasm	5	71.4	8	53.3	5	50.0		
	Espasmo Hemifacial	2	28.6	6	40.0	4	40.0		
	Blefaroespasm e Espasmo Hemifacial	0	0.0	0	0.0	1	10.0		

A amostra obtida após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi de 32 pacientes, sendo 18 pacientes com blefaroespasm (56,3%), 13 indivíduos com espasmo hemifacial (40,6%) e 1 pessoa com apraxia palpebral bilateral (3,1%). Com relação ao histórico familiar de distonia, observou-se que a maioria, 24 pacientes (75%)

não referiram associação familiar e 8 (25%) tinham histórico familiar de distonia. (Tabela 4)

As principais queixas clínicas foram: contrações perioculares em 18 (56,3%) indivíduos, 8 pacientes (25%) com contrações hemifaciais, 7 pessoas (21,9%) com contrações da comissura labial e 1 paciente com ptose palpebral (com 3,1%). Na amostra estudada, 29 pacientes (90,6%) relataram que a distonia interfere nas suas atividades diárias e apenas 3 (9,4%) a distonia não interfere na sua rotina do dia. (Tabela 4)

Com relação às condições que exacerbaram a distonia, o estresse esteve presente em 15 (46,9%) pacientes; a claridade em 8 (25%) pacientes; a insônia em 6 (18,8%) pacientes; a alimentação em 2 (6,3%) pacientes e o vento/sol em 1 (3,1%) paciente. Com relação aos tratamentos prévios, 19 pacientes (59,4%) não fizeram nenhum tratamento prévio, 7 (21,9%) pacientes usaram medicação, 4 (12,5%) trataram com medicação e fisioterapia e 2 pacientes (6,3%) trataram com fisioterapia. (Tabela 4)

Com relação aos efeitos colaterais da TBA verificou-se que 15 (46,9%) pacientes não apresentaram tais efeitos; houve ptose palpebral em 5 (15,6%) pacientes, lagofalmo em 4 pacientes (12,5%), sintomas de superfícies oculares em 6 (18,8%) pacientes, hematoma e alteração da comissura labial em 1 (3,1%) paciente respectivamente. (Tabela 4)

Tabela 4. Distribuição de variáveis epidemiológicas e clínicas

	Variável	n	%
Tipo de Distonia	Blefaroespasma	18	56.3
	Espasmo Hemifacial	13	40.6
	Apraxia palpebral bilateral	1	3.1
Histórico Familiar de Distonia	Não	24	75.0
	Sim	8	25.0
Queixas Clínicas	Contrações perioculares	18	56.3
	Contrações hemifaciais	8	25.0
	Contrações comissura labial	7	21.9
	Ptose	1	3.1
Interferências nas atividades diárias	Não	3	9.4
	Sim	29	90.6
Sintomas exacerbados	Alimentação	2	6.3
	Clareza	8	25.0
	Estresse	15	46.9
	Insônia	6	18.8
	Vento e sol	1	3.1
Tratamentos prévios	Não	19	59.4
	Medicação	7	21.9
	Fisioterapia	2	6.3
	Medicação + Fisioterapia	4	12.5
Efeito Colateral	Não	15	46.9
	Ptose	5	15.6
	Lagoftalmo	4	12.5
	Superfície ocular	6	18.8
	Hematoma	1	3.1
	Alteração da comissura labial	1	3.1

Tabela 5. Avaliação das medianas da latência e das médias do tempo efetivo e da duração do efeito da TBA em relação aos 3 grupos de nº de aplicações

Grupo	n	Latência*	Tempo efetivo da TBA	Duração do efeito da TBA
A	7	2 ^b (2;3)	109,1 ± 10,5	112.9 ± 10.7
B	15	5 ^a (4;12)	109,7 ± 25	117.1 ± 28.2
C	10	7 ^a (7;10)	90 ± 41,4	98.1 ± 43.3
Teste		KW = 8,04 p = 0,018	F = 1,52 p = 0,235	F = 1,13 p = 0,337

^{a,b} Letras diferentes significam $p < 0,05$ pelo teste de Dunn

F = Teste da ANOVA KW = Teste de Kruskal Wallis

*Mediana (P25;P75)

Na tabela 5, pode-se observar que no grupo A a mediana da latência foi de 2 dias. Já no grupo B foi de 5 dias. E, no grupo C foi de 7 dias, com diferença significativa ($p < 0,05$) entre as medianas da latência em relação aos 3 grupos. Havendo portanto, uma relação direta que o grupo virgem de tratamento, tem uma resposta inicial mais rápida comparada ao grupo B e C que fizeram múltiplas doses.

Com relação ao tempo efetivo a média no grupo foi de 109,1 dias. Já no grupo B foi de 109,7 dias. E, no grupo C foi de 90 dias, porém não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$) entre as médias do tempo efetivo.

Com relação à duração do efeito da TBA a média no grupo foi de 112,9 dias. Já no grupos B foi de 117,1 dias. E, no grupo C foi de 98 dias, porém não foi encontrada diferença significativa ($p > 0,05$) entre as médias da duração do efeito da TBA.

Gráfico 1 - Distribuição da Latência entre os grupos

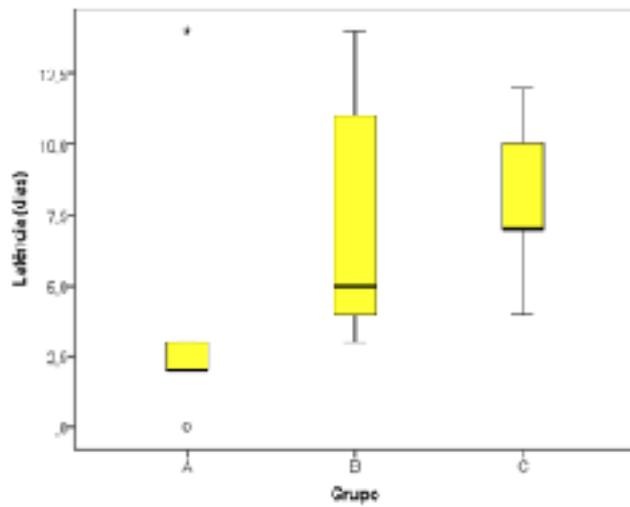


Gráfico 2 - Distribuição do tempo efetivo (tolerância) da TBA entre os grupos

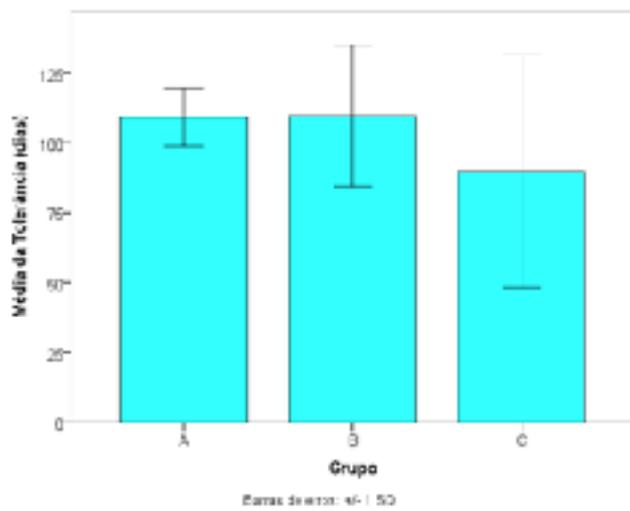
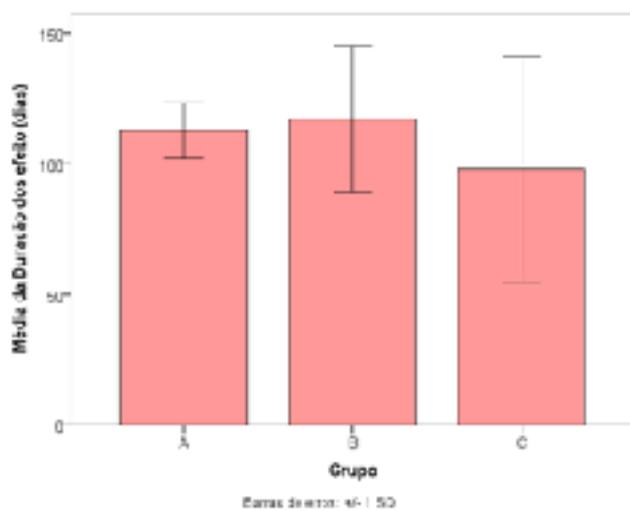


Gráfico 3 - Distribuição da duração do efeito TBA entre os grupos



6. DISCUSSÃO

Com relação à latência, nosso estudo evidenciou que os pacientes sem tratamento prévio com TBA tiveram uma resposta clínica inicial mais rápida, isto é, melhora das contrações musculares em média com 2 dias após a aplicação. Enquanto que os indivíduos que já haviam sido submetidos a múltiplas doses de TBA apresentaram uma latência mais tardia, ou seja, permaneceram com os sintomas espasmódicos periorculares e/ou faciais por um período mais prolongado após a aplicação, com início da melhora clínica em média com mais de 6 dias.

Batisti e cols estudaram 100 pacientes com distonias, nos quais a latência foi de (28) 7,1 dias. Semelhante ao estudo de Thusso e cols com 91 pacientes, em que a

(29) latência após a aplicação de TBA foi de 11,6 dias. Entretanto, nas pesquisas desenvolvidas por Kollewe et al com 133 pacientes e Wang L e cols em um estudo incluindo 1.003 pessoas com distonias, o período de latência foi de 7,1 dias e 5 dias

(30,31) respectivamente. Essa diferença entre os períodos de latência entre os estudos pode ter ocorrido devido aos variados tamanhos das amostras, número de aplicações prévias e das respostas individuais de cada paciente.

Com relação à eficácia, ou seja, a duração do efeito da TBA, nosso estudo evidenciou que, apesar dos grupos A e B terem apresentado uma média de duração do efeito maior, isto é, com 112.9 ± 10.7 dias e 117 ± 28.2 dias, respectivamente; e o grupo C com 98.1 ± 43.3 dias de eficácia, essa diferença não foi estatisticamente significativa, dado este que pode ser atribuído ao reduzido número amostral.

No estudo de Dressler e cols, observou-se que a duração do efeito terapêutico da (32) TBA foi de 47 ± 59 dias. Já, no estudo de Batisti e cols, com 100 pacientes com

(28) distonias, a duração média do efeito foi de 90 dias. Wang L e cols em um estudo com

1.003 pacientes com distonias, a duração total média do efeito foi de 135 dias \pm 77 dias.

(31)

Barbosa ER e cols, em seu estudo com 54 pacientes evidenciaram duração média de

(26)

efeito de 103,8 dias. No estudo de Abbruzzese G e cols, com 65 pacientes, a duração

(33)

média do efeito foi de 105 dias. No estudo de Costa e cols realizado com 42

pacientes portadores de distonia facial, os pacientes com blefaroespasma referiram

(34)

duração do efeito terapêutico entre 90 a 120 dias. Semelhante ao estudo de Thusso

e cols com 91 pacientes, em que a duração do efeito após a aplicação de TBA foi de

(29)

133,8 dias.

Essa diferença observada entre os diversos estudos relacionados à eficácia é possivelmente multifatorial, ou seja, pode levar em consideração, por exemplo, os variados tempos prévios de distonia de cada estudo, o que provavelmente impacta na duração do efeito terapêutico; também vale ressaltar a importância da severidade do espasmo, pois casos mais graves tendem a necessitar de doses progressivas de TBA; além disso é válido considerar as diversas marcas e quantidades prévias de medicações utilizadas em cada estudo, embora com o mesmo princípio ativo medicamentoso; e por fim considerar as distintas características epidemiológicas e clínicas individuais entre os estudos.

A tolerância, isto é, a perda da eficácia da TBA após múltiplas doses, foi um fenômeno descrito na literatura por Jankovic e cols, os quais atribuíram mecanismos imunológicos como etiologia da não responsividade à TBA, devido à formação de

(35)

anticorpos após múltiplas doses. Outra pesquisa realizada por Aoki e cols. corroborou

que a resistência à TBA ao longo do tempo pode ser devido às propriedades imunológicas da toxina, que levam à estimulação da produção de anticorpos, tornando os tratamentos

(36)

posteriores ineficazes.

No nosso estudo avaliamos a tolerância comparando a eficácia entre os 3 grupos, levando em consideração não somente a duração do efeito da TBA, mas também uma nova variável identificada por este estudo, o tempo efetivo da TBA, isto é a diferença entre a duração total do efeito e a latência, representando o tempo real e efetivo que o paciente está sob o efeito da medicação em cada um dos grupos.

Verificamos que no nosso estudo os pacientes no grupo A e B obtiveram um maior tempo efetivo da TBA de 109.1 ± 10.5 dias e 109.7 ± 25 dias, respectivamente, quando comparados com o grupo C com tempo efetivo de 90 ± 41.4 dias, porém sem significância estatística, dado este que pode ser atribuído ao reduzido número amostral.

Embora vários estudos tenham mostrado que a TBA é o padrão ouro para o tratamento da distonias, poucos investigaram a latência, eficácia e tolerância da TBA de acordo com a quantidade de aplicações prévias dos pacientes, como foi realizado na atual pesquisa, a qual evidenciou que a TBA no tratamento das distonias faciais teve uma latência menor nos pacientes sem tratamento prévio, isto é, melhora dos sintomas de espasmo e início de ação da TBA mais rápidas nesse grupo.

Recomenda-se, portanto que novos ensaios clínicos randomizados prospectivos com uma amostragem maior de pacientes devam ser realizados para avaliar, não somente a duração de efeito e a tolerância à TBA, mas também a latência, com ênfase na análise do seu aumento após múltiplas doses, uma vez que há necessidade de maior elucidação a respeito do mecanismo imunológico da TBA e das alternativas necessárias para reduzir a latência e conseqüentemente acelerar o efeito da TBA, melhorando cada vez mais a qualidade de vida dos pacientes.

7. CONCLUSÃO

- Com relação à latência ao uso de TBA, os pacientes virgens de tratamento (grupo A) tiveram uma resposta inicial mais rápida comparada aos pacientes que fizeram múltiplas doses (grupos B e C) com diferença estatística;
- Com relação à eficácia foi observado que não houve diferença significativa entre os grupos;
- Com relação à tolerância baseada na análise da duração de efeito e do tempo efetivo da TBA, não houve diferença significativa entre os grupos;
- O perfil epidemiológico foi composto em sua maioria por mulheres, com faixa etária média de $57.2 \pm 12,2$ anos e de cor branca;
- O blefaroespamo foi a distonia mais prevalente, com tempo médio de 5 anos de doença, sendo a queixa clínica mais frequente as contrações oculares e, estresse o fator de maior exacerbação dos espasmos; além de que a maioria dos indivíduos não tinha realizado nenhum tratamento alternativo prévio;
- A maioria dos pacientes do estudo não teve efeitos colaterais, sendo então a TBA considerada uma boa alternativa para evitar a cegueira funcional e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunha MC, Aguirre OP, Dias CRS. Tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A. *Arq Bras Oftalmol* 1998;61:54-60.
2. Lucci LMD. Blefaroespasmo essencial benigno. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:585-9
3. Soares EJC, Moura EM, Gonçalves JOR. *Cirurgia plástica ocular*. São Paulo:Roca; 1997.
4. Demer JL, Holds JB, Hovis LA. Ocular movements in essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 1990;110:674-82
5. Jordan DR, Patrinely JR, Anderson RL, Thiese SM. Essential blepharospasm and related dystonias. *Surv Ophthalmol* 1989;34(2):123-32.
6. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1998;14(5):305-17.
7. John C Bladen; Ilan Feldman; Maribel Favor; Marizol Dizon; Andre Litwin;Raman Malhotra. Long-term outcome of flexible onabotulinum toxin A treatment in facial dystonia. August 2018. The Royal College of Ophthalmologists 2018
8. Dortzbach RK. *Ophthalmic plastic surgery*. New York: Raven press; 1994.
9. Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye* 1988;2:435-9.
10. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: a preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1464-8.
11. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:347-50.
12. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1987;37:616-23.

13. Van den Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollmann P, Laterre EC. Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve*. 1995;18:720–9.
14. Holds JB, White GL, Thiese SM, Anderson RL. Facial dystonia, essential
15. Savino PJ, Maus M. Botulinum toxin therapy. *Neurol Clin* 1991, 9:205-224.
16. Lees AJ, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *J Neurol* 1992, 239:1-4.
17. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord*. 1994;9:213–7.
18. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *J Med Econ*. 2012;15:419–23.
19. Lindeboom R, De Haan R, Aramideh M, et al. The Blepharo- spasm Disability Scale: an instrument for the assessment of functional health in blepharospasm. *Mov Disord* 1995;10:444 –9.
20. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A. *Clin Dermatol* 2003; 21:476 – 80.
21. Lucia Miriam Dumont Lucci. Blefaroespasmo essencial benigno. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:585-9
22. Demer JL, Holds JB, Hovis LA. Ocular movements in essential blepharos- pasm. *Am J Ophthalmol* 1990;110:674-82.
23. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, pre- sent, and future. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1998;14(5):305-17.
24. Henderson JW. Essential blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1956: 54;453-68.
25. Associação brasileira dos portadores de distonias [citado 2002 Jun 12]. Dispo- nível em: URL: <http://www.distonia.com.br/>

26. Barbosa ER, Takada LT, Gonçalves LR, Costa RM, Silveira-Moriyama L, Chien HF. Botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: an 11-year experience. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):502-5. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400006>
27. Borodic GE, Johnson E, Goodnough M, et al. Botulinum toxin: immunologic resistance and problems with available materials [by invitation]. *Neurology* 1996;46:26–9.
28. Jean Pierre Mette Batisti Alais; Daiane Fadini Kleinfelder; Natália Bassalobre Galli; Adriana Moro; Renato Puppi Munhoz; Hélio Afonso Ghizoni Teive; Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin type a: effective, long lasting and well tolerated. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. vol.75 no.2 São Paulo Feb. 2017
29. Thussu A, Barman C, Prabhakar S. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm : objective response evaluation. *Neurol India*. 1999;47(3):206-9.
30. Kollwe K, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial spasm and reinnervation synkinesias: long-term treatment with either Botox or Dysport. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010;117(6):795-63. <http://doi.org/10.1007/s00702-010-0409-4>
31. Wang L, Hu X, Dong H, Wang W, Huang Y, Jin L et al. Clinical features and treatment status of hemifacial spasm in China. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(5):845-9.
32. Dressler, D., Kollwe, K., Kruger, T.H.C., Gade, N., Sikorra, S., Bigalke, H., 2019 Oct. Botulinum toxin type D blocks autonomic cholinergic synapses in humans: discussion of a potential therapeutic use. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 126 (10), 1337–1340. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02029-5>. Epub 2019 Jun 15.
33. Abbruzzese G, Berardelli A, Defazio G. Hemifacial spasm. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100:675-80. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00048-3>
34. Costa, Patricia Gravito; Líbia Aoki; Fábio Perenes Saraiva; SuzanaMatayoshi. 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

35. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743–6.
36. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):3–10.

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE



Brasília, 03 de março de 2022.

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TCLE

Ào
Comitê de Ética em Pesquisa da HOB

Solicito a **dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido** do projeto de pesquisa intitulado: BLEFAROSPASMO, ESPASMO HEMIFACIAL E DISTONIAS FACIAIS CORRELATAS: A EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA TOXINA BOTULÍNICA, com a seguinte justificativa:

1. Análise de dados presentes apenas no prontuário médico.

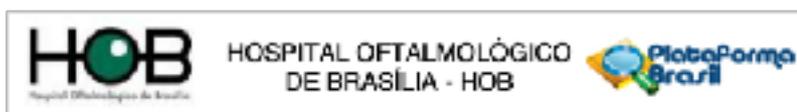
O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima descrito se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS No 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Atenciosamente,

Raysa Mellan

Raysa Hellen Assunção Costa

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BLEFAROSPASMO, ESPASMO HEMIFACIAL E DISTONIAS FACIAIS CORRELATAS: EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DA TOXINA BOTULÍNICA

Pesquisador: RAYSA HELLEN ASSUNÇÃO COSTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57052422.6.0000.0067

Instituição Proponente: Hospital Oftalmológico de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.323.723

Apresentação do Projeto

Trata-se de um desenho retrospectivo, observacional, descritivo e análise não intervencionista em que os dados serão coletados do prontuário médico hospitalar e organizados em um banco de dados digital.

Serão selecionados todos os pacientes sintomáticos com blefaroespasma, espasmo hemifacial e distonias faciais com indicação de tratamento com toxina botulínica tipo A em acompanhamento no Hospital Oftalmológico de Brasília (HOB), de ambos os gêneros, com idade superior a 15 anos do setor de Oftalmologia Clínica, entre janeiro 2019 a dezembro de 2021.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Esta pesquisa objetiva avaliar a eficácia do tratamento com a toxina botulínica tipo A em 3 grupos de pacientes com distonias faciais, verificando a latência após a aplicação e a duração do efeito do medicamento, levando em consideração o possível efeito de interferência naqueles que utilizaram múltiplas doses prévias desta medicação.

Objetivo Secundário:

Conhecer o perfil epidemiológico e clínico das pacientes do estudo; Realizar uma análise descritiva das principais distonias, levando em consideração o tempo de doença, os hábitos de escurecimento, tratamentos prévios, bem como as queixas oculares mais frequentes nos pacientes do estudo;

Endereço: Av. L7 Sul, Quadra 107, Módulo 9 - ASA Sul
Cidade: ASA SUL **CEP:** 70.250-870
UF, DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: 61 (3042-4026) **Fax:** 61(3042-4010) **E-mail:** cepob@hob.com.br

Página 21 de 24

**ANEXO C - COMPROVANTE DE ENVIO DE ARTIGO PARA PERIÓDICO INDEXADO
REFERENTE À PRESENTE DISSERTAÇÃO**

PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

Plastic and Reconstructive Surgery
Facial dystonias and botulinum toxin: the negative impact on latency after multiple doses
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Article
Full Title:	Facial dystonias and botulinum toxin: the negative impact on latency after multiple doses
Corresponding Author:	RAYSA HELLEN BOTENTUIT CASTRO, MD UnB-HUB: Hospital Universitário de Brasília BRASILIA, BRAZIL
Order of Authors:	RAYSA HELLEN BOTENTUIT CASTRO, MD Rivadóvia Fernanda Azeite, PhD Ákaro Bruno Botentuit Serra de Castro, MD; Botentuit Castro, MD Patrícia Matinho Ferreira, MD; Matinho Ferreira, MD Inêsse Theresa Araújo Balby, MD; Araújo Balby, MD
Abstract:	Blepharospasm, hemifacial spasm and facial dystonias are a group of diseases characterized by involuntary muscle spasms that produce abnormal movements, usually treated with botulinum toxin applications. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the treatment with botulinum toxin type A in 3 groups of patients with facial dystonia, verifying the latency after application and the duration of the drug's effect, taking into account the possible effect of tolerance in those who used multiple previous doses of this medication. Materials and methods: patients were divided into 3 groups: group A composed of 7 individuals that have never used treatment; Group B with 15 patients submitted to less than 3 previous applications; and group C with 10 patients submitted to more than 4 previous applications, totaling 32 participants in the research. Results: there was a lower latency in the group that never used the treatment, with statistical significance. However, regarding the duration of the effect and effective time, there was no statistical difference between the groups. Conclusion: therefore, TBA is considered an effective drug both in patients that never used treatment and in people undergoing multiple doses, but with a faster onset of action and, consequently, symptom resolution in a shorter time in non-treated patients.
Section/Category:	Plastic Surgery Focus (formerly Special Topic)
Keywords:	Blepharospasm; Hemifacial Spasm; Botulinum Toxin
Manuscript Classifications:	Evidence based medicine/ Study Designs; Oculoplastic- Reconstructive; Patient-reported Outcomes Measures (PROMs); Plastic Surgery Career; Practice Management; Reconstructive
Additional Information:	
Question	Response
Do you feel the manuscript qualifies as an outcomes study?	Yes
Please select: as follow up to "Do you feel the manuscript qualifies as an outcomes study?"	Comparative effectiveness: Comparison of outcomes associated with different treatments, diagnostic approaches, or other management strategies; "What works best."
Open Access Option	Yes
Plastic and Reconstructive Surgery offers open access to authors that would like to	

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation