

Análise Morfométrica da Fenda Palpebral de Pacientes Com Oftalmopatia Distireóidea 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.*

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

RESUMO

Introdução: A toxina botulínica tem sido usada como opção terapêutica para retração palpebral em pacientes com oftalmopatia distireóidea. 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

AOFTALMOPATIA DISTIREÓIDEA é uma doença caracterizada pelo espessamento dos músculos oculares extrínsecos e o aumento da gordura retrobulbar (1). As características clínicas incluem edema das partes moles, retração palpebral, miopatia restritiva e neuropatia óptica compressiva, sendo a retração palpebral o sinal mais comum (2). Esta combinação pode produzir sinais como ceratite de exposição, quemose conjuntival, úlcera de córnea, vascularização corneana com opacificação e conseqüente diminuição da acuidade visual. Além disso, a retração palpebral leva a uma aparência cosmeticamente inaceitável para muitos pacientes (3).

A toxina botulínica A é útil no tratamento de várias condições musculares oftálmicas. Em pacientes com oftalmopatia distireóidea tem sido usada para tratamento de estrabismo (4), rugas glabellares (5), neuropatia óptica compressiva refratária (6) e retração de pálpebra superior (3,7).

A toxina tem sido usada como opção de tratamento para retração palpebral, aliviando os sintomas de exposição e o problema cosmético enquanto aguardam período de estabilização da doença para um tratamento cirúrgico definitivo, visando à correção desta seqüela (7).

Os objetivos deste trabalho foram: 1) apresentar dados morfométricos da fenda palpebral obtidos por meio da análise computadorizada de imagens antes e após a aplicação da toxina botulínica A (8); 2) avaliar o efeito da medicação sobre a função do músculo elevador da pálpebra superior; 3) averiguar a eficácia da medicação sobre os sinais e sintomas decorrentes da exposição ocular através da avaliação do filme lacrimal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos 7 pacientes do sexo feminino, com idade entre 22 e 58 anos (média 35,7 anos), com retração palpebral associada à oftalmopatia distireóidea, que freqüentam o setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. As pacientes apresentavam tempo de evolução da tireoidopatia entre 2 e 10 anos, e pelo menos 6 meses de estabilização clínica e hormonal. Três apresentavam retração palpebral bilateral assimétrica e 4 unilateral. Foram submetidas a exame oftalmológico completo, incluindo medida da acuidade visual, avaliação de reflexos pupilares e motilidade ocular extrínscica (foram excluídas pacientes com diplopia), exoftalmometria com exoftalmômetro de Hertel (variou entre 17 e 24 mm), biomicroscopia, tonometria e exame de fundo de olho.

A propedêutica palpebral foi realizada com o registro de imagens através 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 uma queixeira, com régua milimetrada anterior à frente, servindo posteriormente para calibração das medidas da fenda palpebral. Foram utilizados os programas Pinnacle Studio Version (versão 9.0) para edição dos vídeos e o Image J 1.34n para análise das medidas da fenda palpebral. Cada paciente foi filmado por 1 minuto, e deste vídeo captado foram selecionadas as 3 imagens em que o paciente apresentava maior abertura palpebral. Foi calculada então a média das medidas das 3 imagens selecionadas. Esta metodologia foi adotada devido à possibilidade de variação da fenda palpebral apresentada por estes pacientes em um intervalo curto de tempo ocasionado pela própria doença tireoidiana.

As medidas avaliadas foram fenda palpebral vertical (FP), distância margem palpebral superior-reflexo (DMSR), distância margem palpebral inferior-reflexo (DMIR) e área da fenda palpebral (AF). Para as 3 primeiras medidas foi utilizado como ponto de referência o reflexo luminoso no centro da córnea. A área da fenda palpebral é delimitada pelas bordas das pálpebras superior e inferior (figura 1). A medida da função do tendão do músculo elevador da pálpebra superior foi realizada através da medida da excursão da pálpebra superior ao olhar para baixo e para cima, com régua milimetrada.



Figura 1. Demonstração da análise morfométrica computadorizada. (1) AT= Área total; (2) DMSR= Distância margem palpebral superior-reflexo; (3) DMIR= Distância margem palpebral inferior-reflexo; (2+3) FP= Fenda palpebral.

A propedêutica do filme lacrimal foi realizada através da 1) anamnese dos sintomas de exposição corneana: lacrimejamento, dor, hiperemia, sensação de corpo estranho, prurido e fotofobia; 2) teste de Schirmer (com papel de filtro milimetrado da Ophthalmos®, avaliando a extensão umidificada após 5 minutos); 3) tempo de ruptura do filme lacrimal (realizado com aplicação de colírio de fluoresceína no fundo de saco conjuntival e observação em lâmpada de fenda o tempo de ruptura do filme lacrimal); 4) avaliação do corante rosa bengala (análise em lâmpada de fenda dos 3 setores: conjuntiva nasal, córnea e conjuntiva temporal e pontuado da seguinte forma: 0- não cora, 1- cora puntiforme, 2- cora com pontos confluentes e 3- cora com placas extensas) (9). A propedêutica do filme lacrimal teve como objetivo avaliar se após a aplicação da toxina botulínica ocorreu melhora dos sinais e sintomas de exposição corneana.

Todos os exames foram realizados antes da aplicação e repetidos após 2 semanas, 1 e 3 meses. A toxina botulínica A (BOTOX®, Allergan) foi aplicada ambulatorialmente, após diluição com soro fisiológico 0,9% (5UI/0,1ml), via subcutânea, no terço médio da pálpebra superior (na altura da base superior do tarso, onde se insere o tendão do músculo elevador da pálpebra superior). Foi utilizada anestesia tópica com colírio de tetracaína a 1% (figura 2). Nos pacientes com retração bilateral, a medicação foi administrada no olho com maior abertura palpebral. Apenas uma paciente recebeu nova aplicação (5 UI) devido à ausência de resposta com a dose inicial.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, e todos os pacientes incluídos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foi calculada a média dos valores obtidos de cada paciente e realizada análise estatística com teste paramétrico ANOVA, para amostras pareadas.

RESULTADOS

Os dados morfométricos mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da FP, DMSR e AF entre os períodos pré e pós-aplicação no olho aplicado, principalmente entre os períodos pré e 2 semanas pós-aplicação. O olho contralateral (OC) teve um aumento das medidas pós-aplicação, porém esta diferença não foi significativa estatisticamente. Em relação à medida da DMIR, praticamente não houve alteração de seu valor após aplicação (tabela 1).

Conforme mostra a tabela 2, a medida da função do músculo elevador da pálpebra superior evidenciou uma diminuição de seu valor após o uso da toxina, sendo esta diferença maior com 2 semanas pós-aplicação ($p < 0,05\%$).

Em relação aos sintomas de exposição corneana, as queixas citadas antes do uso da toxina foram: lacrimejamento ($n = 5$), dor ($n = 2$), hiperemia ($n = 4$), sensação de corpo estranho ($n = 3$), prurido ($n = 1$) e fotofobia ($n = 1$). Após 3 meses de seguimento, as



Figura 2. Local da aplicação da toxina botulínica na pálpebra superior.

Tabela 1. Oftalmopatia de Graves. Tratamento da retração palpebral com toxina botulínica tipo A (n= 7).

	Pré-tratamento		2 semanas		1 mês		3 meses	
	OA	OC	OA	OC	OA	OC	OA	OC
Fenda Palpebral	11,8 ± 1,2	10,2 ± 1,9	9,6* ± 2,1	11,1 ± 2,0	10,1 ± 2,0	10,8 ± 1,9	11,1 ± 2,0	10,1 ± 1,8
Distância margem superior-reflexo	4,7 ± 0,7	3,3 ± 0,8	2,3* ± 1,4	3,8 ± 1,2	2,6* ± 1,1	3,1 ± 1,7	3,5* ± 1,0	2,9 ± 1,3
Distância margem inferior-reflexo	6,8 ± 1,2	6,8 ± 1,5	6,8 ± 1,3	6,9 ± 1,4	7,0 ± 1,2	6,9 ± 1,4	7,1 ± 1,5	6,8 ± 1,0
Área da fenda palpebral (mm ²)	119,0 ± 49,4	101,5 ± 49,1	90,4* ± 50,0	111,0 ± 48,4	99,9 ± 45,6	107,7 ± 50,0	114,7 ± 53,4	102,3 ± 49,6

* P< 0,05 em relação às medidas pré-tratamento.
Valores numéricos correspondem à média (mm) ± desvio-padrão.
OA= olho aplicado; OC= olho contra lateral.

Tabela 2. Oftalmopatia de Graves. Função do tendão do elevador da pálpebra superior durante tratamento com toxina botulínica tipo A (n= 7) (média em milímetros ± desvio-padrão).

	Pré-tratamento		2 semanas		1 mês		3 meses	
	OA	OC	OA	OC	OA	OC	OA	OC
FTMEPS	15,7 ±1,4	15,5 ±1,1	11,8* ±2,3	15,5 ±0,8	13,2* ±1,1	15,0 ±1,0	14,2 ±1,0	15,1 ±0,9

FTMEPS= função do tendão do elevador da pálpebra superior;
OA= olho aplicado; OC= olho contra lateral.

Tabela 3. Oftalmopatia de Graves. Média dos valores dos testes da propedêutica do filme lacrimal durante tratamento com toxina botulínica tipo A (n= 7).

Testes	Pré-tratamento		2 semanas		1 mês		3 meses	
	OA	OC	OA	OC	OA	OC	OA	OC
Schirmer (mm)	34,8	30,1	25,5*	21,8	17,11	9,8	23,1	24,8
TRFL (seg.)	14,4	15,4	16,8	16,5	20,1	15,8	17,2	15,5
RB (pontos)	2,4	1,5	1,1	1,3	0,8*	1,5	0,5	*1,3

* P< 0,05. TRFL= Tempo de ruptura do filme lacrimal; RB= Rosa bengala (para pontuação, vide texto).

queixas citadas foram: lacrimejamento (n= 1), dor (n= 1) e sensação de corpo estranho (n= 1).

A propedêutica do filme lacrimal mostrou uma diminuição do Schirmer após a administração da toxina botulínica (34,8 mm no período pré-aplicação; 25,5 mm com 2 semanas; 17,1 mm com 1 mês e 23,1 mm com 3 meses pós-aplicação). O teste de ruptura do filme lacrimal foi de 14,4 segundos no período antes da aplicação; 16,8 segundos com 2 semanas; 20,1 segundos com 1 mês e 17,2 segundos com 3 meses pós-aplicação da toxina. A coloração com colírio de rosa bengala variou entre 2,4 pontos antes da aplicação; 1,1 com 2 semanas; 0,8 com 1 mês e 0,5 com 3 meses após o uso da medicação (tabela 3).

O único efeito colateral observado foi ptose parcial transitória em duas pacientes com melhora após 1 mês de aplicação.

DISCUSSÃO

A margem palpebral superior posiciona-se 1 a 2 mm abaixo do limbo corneoescleral, na posição primária do olhar, em pessoas normais. Considera-se que existe retração palpebral quando a margem palpebral superior se situa acima desta posição (10,11).

Nas fases iniciais da Oftalmopatia de Graves, a retração é secundária à resposta simpatomimética nos músculos palpebrais. Durante a fase tardia da doença, outros mecanismos podem estar associados à retração palpebral, tais como fibrose do complexo reto superior-elevador da pálpebra superior, ou contração deste complexo muscular secundária à fibrose do músculo reto inferior (10,11).

Devido à freqüente associação entre retração e proptose, o quadro de exposição corneana e conjuntival é bastante encontrado. Isto pode desencadear sintomas persistentes como lacrimejamento, fotofobia, sensação de corpo estranho e dor. Além disso, esses pacientes sofrem com o aspecto cosmeticamente inaceitável por causa da retração palpebral (10).

O tratamento convencional pode ser conservador ou cirúrgico. As técnicas cirúrgicas utilizadas incluem retrocesso do músculo elevador da pálpebra superior e/ou excisão do músculo de Muller. Esses procedimentos envolvem relativa complexidade e riscos e os resultados são definitivos e imprevisíveis. Além disso, é necessário aguardar de 4 a 6 meses de estabilização clínica para indicação cirúrgica. O tratamento conservador, para os pacientes que não têm indicação ou não desejam ser operados, inclui o uso do colírio de guanetidina a 5 ou 10%. Seu mecanismo envolve o

bloqueio do estímulo simpático no músculo de Muller. No entanto, os resultados são muito variáveis e grande parte dos pacientes desenvolve irritação ocular, o que leva à interrupção do seu uso (11,12).

A utilização de toxina botulínica A em pacientes com retração palpebral secundária a oftalmopatia distireóidea foi introduzida em 1973 por Scott (13). A toxina interfere com a transmissão do impulso nervoso na junção mioneural dos músculos estriados (3). O seu efeito no músculo elevador da pálpebra superior pode ser avaliado através da medida da sua função. Observamos uma redução da sua função, com recuperação progressiva após 1 mês de aplicação. Não existem na literatura trabalhos que pesquisem a função do elevador da pálpebra superior com a toxina botulínica.

A propedêutica da fenda palpebral evidenciou uma diminuição das medidas (FP, DMSR e AF) após aplicação da medicação, reduzindo o número de queixas oculares por exposição corneana, conforme também foi observado por Träisk e cols., em seu estudo (10). A análise das imagens obtidas de forma computadorizada permitiu uma avaliação mais precisa da morfometria palpebral, conforme demonstrado em estudos anteriores (8,14).

Com relação à duração do efeito da toxina botulínica A, os trabalhos citam intervalos variáveis. Biglan relata, em seu estudo, duração ao redor de 6 meses (3). Oskan e cols. observaram em seu trabalho retorno da posição palpebral a níveis pré-aplicação após 4 a 5 meses (7). Ebner mostrou em seu estudo duração do efeito entre 8 e 32 semanas (15). Em nosso trabalho, observamos que durante os 3 meses de seguimento, os pacientes ainda se encontravam sob efeito da toxina, porém maior tempo de seguimento é necessário para determinação da duração total da medicação.

A avaliação do filme lacrimal mostrou uma diminuição das medidas no teste de Schirmer. Provavelmente, isto foi secundário ao menor lacrimejamento associado à redução do estímulo irritativo que se obteve com a diminuição da exposição ocular. O teste de ruptura do filme lacrimal evidenciou um aumento do tempo em segundos, com uma maior estabilidade do filme lacrimal. O corante rosa bengala, que cora células desvitalizadas, teve uma diminuição da pontuação na biomicroscopia após a aplicação da toxina, mostrando que menos células desvitalizadas foram encontradas (16,17). Estas mudanças observadas nos dois testes de Schirmer, rosa bengala e tempo de ruptura do filme lacrimal, evidenciam a melhora obtida pelos pacientes do quadro de exposição da córnea e conjuntiva.

Os efeitos colaterais da medicação descritos na literatura são equimose e edema no local da aplicação, olho seco, epífora, ptose e diplopia (12,18). Tivemos duas pacientes com ptose parcial e transitória, com recuperação após 1 mês da aplicação.

Estes resultados demonstram que a toxina é eficaz na redução da fenda e área palpebral, sendo, portanto, uma opção terapêutica para pacientes com retração palpebral, amenizando o problema estético e os sinais de exposição corneana. É um tratamento ambulatorial, seguro e com poucos efeitos colaterais. Maior tempo de seguimento e maior número de pacientes se faz necessário para a determinação do seu efeito em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. 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;47:9-14.
2. Shih MJ, Liao SL, Lu HY. A single transcutaneous injection with Botox® for dysthyroid lid retraction. **Eye** 2004;18:466-9.
3. Biglan AW. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin. **Ophthalm Surg** 1994;25:186-8.
4. Lyons CJ, Vickers SF, Lee JP. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. **Eye** 1990;4:538-40.
5. Olver JM. Botulinum toxin A treatment of overactive corrugator supercillii in thyroid eye disease. **Br J Ophthalmol** 1998;82:528-33.
6. Simonz HJ, Vingerling JR. Botulinum toxin as adjunct for refractory compressive optic neuropathy in Graves' disease. **Orbit** 1998;17:173-8.
7. Öskan SB, Can D, Söylev MF, Arsan AK, Duman S. Chemodenervation in treatment of upper eyelid retraction. **Ophthalmologica** 1997;211:387-90.
8. Cruz AAV, Baccega A, Cruz AA. Análise bidimensional computadorizada da fenda palpebral. **Arq Bras Oftalmol** 2001;64:13-9.
9. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. **Arch Ophthalmol** 1969;82:10-4.
10. Träisk F, Tallstedt L. Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction - a pilot study. **Acta Ophthalmol Scand** 2001;79:585-8.
11. Monteiro MLR. Retração palpebral. In: Matayoshi S, Forno EA, Moura EM. **Manual de cirurgia plástica ocular**. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2004. pp. 109-25.
12. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. **Ophthalmology** 2002;109:1183-7.
13. Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. **Doc Ophthalmol** 1984;58:141-5.
14. Cruz AAV, Coelho RP, Baccega A, Lucchezi MC, Souza AD, Ruiz EE. Digital image processing measurement of the upper eyelid contour in Graves' disease and congenital blepharoptosis. **Ophthalmology** 1998;105:913-8.
15. Ebner R. Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy. **J Clin Neuro-Ophthalmol** 1993;13:258-61.
16. Adams GGW, Kirkness CM, Lee JP. Botulinum toxin A induced protective ptosis. **Eye** 1987;1:603-8.
17. Kirkness CM, Adams GGW, Dilly PN, Lee JP. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. **Ophthalmology** 1988;95:473-80.
18. Chuenkongkaew W. Botulinum toxin treatment for upper lid retraction of dysthyroidism. **J Med Assoc Thai** 2003;86:1051-4.

Endereço para correspondência:

Patrícia Grativol Costa
Rua Oscar Freire 1702/38
05409-011 São Paulo, SP
E-mail: patriciagrativol@yahoo.com.br