

Influência da toxina botulínica tipo A na função lacrimal de pacientes com distonias faciais

Botulinum toxin type A influence on the lacrimal function of patients with facial dystonia

FERNANDA CASTRO DE OLIVEIRA¹, GUSTAVO CASTRO DE OLIVEIRA¹, ANGELINO JULIO CARIELLO¹, SERGIO FELBERG¹, MIDORI HENTONA OSAKI¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da toxina botulínica na função lacrimal de pacientes com distonias faciais.

Métodos: Pacientes com diagnóstico de espasmo hemifacial ou blefaroespasmo essencial em atividade foram clinicamente avaliados e responderam questionário de desconforto ocular (OSDI) e foram submetidos aos testes de Schirmer I e basal, tempo de ruptura do filme lacrimal e clearance da lágrima para avaliação da função lacrimal. No dia seguinte, os pacientes receberam tratamento padronizado com toxina botulínica. O questionário e todos os exames iniciais foram repetidos 30 dias após o tratamento pelo mesmo examinador.

Resultados: Foram incluídos 26 pacientes no estudo, sendo 15 (57,7%) com espasmo hemifacial e 11 (42,3%) com blefaroespasmo essencial. Nos pacientes com espasmo hemifacial a média de idade foi $70,9 \pm 13,3$ anos e a relação masculino/feminino foi de 1:1,5. Nos pacientes com blefaroespasmo essencial a média de idade foi $68,9 \pm 8,4$ anos com predomínio do sexo feminino (90,9%). Após o tratamento o escore do OSDI e os valores dos testes de Schirmer I e basal diminuíram significativamente nos dois grupos. O valor médio da ruptura do filme lacrimal aumentou significativamente nos dois grupos. No teste do clearance da lágrima houve um aumento no número de olhos que apresentaram drenagem completa da lágrima após o tratamento nos dois grupos.

Conclusão: O tratamento com toxina botulínica melhorou os sintomas de olho seco em pacientes com distonias faciais. Apesar da porção aquosa da lágrima ter diminuído, as alterações no piscar aumentaram a estabilidade e melhoraram a drenagem da lágrima.

Descritores: Blefaroespasmo; Espasmo hemifacial; Toxina botulínica tipo A; Distúrbios distônicos; Síndromes do olho seco; Drenagem; Lágrimas; Agentes neuromusculares/uso terapêutico; Questionários

ABSTRACT

Purpose: To analyze the influence of botulinum toxin on the lacrimal function of patients with facial dystonias.

Methods: Patients with the diagnosis of hemifacial spasm or benign essential blepharospasm were evaluated and invited to answer the Ocular Surface Index Disease (OSID) questionnaire. All patients underwent Schirmer I and basal tests; break-up time (BUT) test and lacrimal clearance evaluation. On the following day, the patients were treated with botulinum toxin. The Ocular Surface Index Disease questionnaire and all the initial tests were reapplied 30 days after the treatment by the same examiner.

Results: Twenty-six patients were enrolled in this study, 15 (57.7%) with hemifacial spasm and 11 (42.3%) with benign essential blepharospasm. The mean age of patients with hemifacial spasm was 70.9 ± 13.3 years and the male:female ratio was 1:1.5. In the group of patients with benign essential blepharospasm, the mean age was 68.9 ± 8.4 years with a female preponderance (90.9%). After the treatment, the Ocular Surface Index Disease score, Schirmer I and basal tests score decreased in both groups. The mean of Break-up time test increased significantly in both groups. The lacrimal clearance evaluation showed a greater number of eyes that achieved a complete drainage of the tears after the treatment in both groups.

Conclusion: The treatment with botulinum toxin improved dry eye symptoms in patients with facial dystonia. Despite of the aqueous portion of tear have decreased, blink modifications improved the tear stability and drainage.

Keywords: Blepharospasm; Hemifacial spasm; Botulinum toxin type A; Dystonic disorders; Dry eye syndromes; Drainage; Tears; Neuromuscular agents/therapeutic use; Questionnaires

INTRODUÇÃO

Blefaroespasmo essencial (BE) é caracterizado por contrações involuntárias, espasmódicas, bilaterais e simétricas dos músculos perioculares e pode causar cegueira funcional com limitação das atividades sociais⁽¹⁻⁴⁾. Seu mecanismo patogênico não está totalmente esclarecido, porém existem evidências de que ocorre um aumento da descarga excitatória nos gânglios da base⁽³⁾.

Espasmo hemifacial (EH) apresenta contrações tônico-clônicas dos músculos inervados pelo nervo facial ipsilateral, respeitando a linha média, podendo menos frequentemente ser bilateral e, neste caso, com contrações assimétricas⁽²⁻⁶⁾. Sua etiologia pode estar associada à compressão vascular do nervo facial próximo a sua emergência no tronco cerebral. Deste modo é mandatória a investigação neurológica minuciosa⁽⁵⁾.

Os pacientes com estas distonias apresentam frequentemente queixas de olho seco e alteração dos testes objetivos de avaliação do filme lacrimal^(1,7-8), além de sintomas como fotofobia, dor ocular, queixas visuais e incapacitação social⁽²⁻⁵⁾.

A toxina botulínica tipo A, considerada tratamento de eleição, age bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando paralisia muscular temporária^(1,4-6). Seus efeitos no filme lacrimal ainda não foram estabelecidos. Alguns autores encontraram melhora dos sintomas de olho seco e modificações nos valores de testes objetivos⁽⁷⁻⁸⁾, porém existem trabalhos na literatura que descrevem piora dos sintomas de olho seco após este tratamento^(1-4,9).

O objetivo do presente estudo foi avaliar modificações no filme lacrimal de pacientes com distonias faciais submetidos a tratamento com toxina botulínica tipo A.

Departamento de Oftalmologia, Setor de Plástica Ocular, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médico, Departamento de Oftalmologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Angelino Julio Cariello, Rua Botucatu, 820 - São Paulo (SP) - CEP 04023-062 - E-mail: angelino65@yahoo.com

Recebido para publicação em 24.11.2009
Última versão revisada recebida em 01.08.2010
Aprovação em 18.08.2010

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência da Dra. Mônica de C. Alves Paula sobre a divulgação de seu nome como revisora, agradecemos sua participação neste processo.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinque de 1964, suas versões posteriores e da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde para pesquisa em seres humanos.

Pacientes com diagnóstico clínico de BE ou EH, oriundos do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo, após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido, foram submetidos a exame clínico ectoscópico e biomicroscópico. Foram considerados critérios de exclusão: alergia conhecida à toxina botulínica ou componentes da medicação, presença de qualquer outra doença sistêmica ou ocular prévia que poderiam interferir com os resultados do estudo, uso de medicações sistêmicas ou tópicas que poderiam modificar o filme lacrimal e tratamento prévio com toxina botulínica há menos de seis meses.

No primeiro dia do estudo foi aplicado um questionário específico para olho seco. O Ocular Surface Disease Index (OSDI) é um questionário que inclui três escalas para medir desconforto, função visual e fatores desencadeantes. Sua pontuação varia de 0 a 100, sendo que escores mais altos representam maior desconforto. Este questionário apresentou boa especificidade e sensibilidade na comparação entre pacientes normais e com olho seco⁽¹⁰⁾. Após aplicação do questionário, foram realizados testes para avaliação da função lacrimal, sempre na mesma sala, com portas e janelas fechadas, ar condicionado desligado e controle de temperatura e umidade relativa do ar por meio de termo-higrômetro digital (Barigo®, Villingen-Schwenningen, Alemanha). Os exames foram realizados pelo mesmo examinador em todas as etapas do estudo. Nos pacientes com EH foram realizados testes apenas no olho com espasmo. A avaliação obedeceu a seguinte sequência:

TEMPO DE RUPTURA DO FILME LACRIMAL (BREAK UP TIME - BUT)

Com o paciente posicionado na lâmpada de fenda, 5 µl de fluoresceína foram instilados no fundo de saco inferior de ambos os olhos. Foi solicitado ao paciente piscar algumas vezes e interromper o piscar por 10 segundos. O tempo do aparecimento do primeiro ponto de ruptura do filme lacrimal visualizado com luz azul de cobalto foi cronometrado. Foram colhidas três medidas para cada olho e considerada para análise a média aritmética das três medidas.

TESTE DE SCHIRMER I

O teste foi realizado simultaneamente em ambos os olhos. No terço lateral de cada uma das pálpebras inferiores, foi posicionada uma tira estéril, padronizada e milimetrada de papel de filtro Wathmann número 41 (tira de Schirmer, Ophthalmos, São Paulo, Brasil). O paciente foi orientado a permanecer com os olhos fechados durante cinco minutos e após este período, o nível de lágrima que umidificou a tira de Schirmer expressa em milímetros foi registrado.

TESTE DE SCHIRMER BASAL

Foram instilados 5 µl de cloridrato de proxicaína no fundo de saco inferior de ambos os olhos dos pacientes. Após dez minutos, foi posicionada uma tira de Schirmer no terço lateral de cada uma das pálpebras inferiores e os pacientes orientados a permanecerem com os olhos fechados durante cinco minutos. A medida em milímetros da lágrima impressa na tira de Schirmer foi registrada.

TESTE DO CLEARANCE LACRIMAL

Foram instilados 5 µl de cloridrato de proxicaína em ambos os olhos e após a remoção do excedente, foi instilado 5 µl de

fluoresceína em ambos os olhos. Em seguida, os pacientes foram orientados a piscarem normalmente por 5 minutos. Finalmente, tiras de Schirmer foram posicionadas no terço lateral das pálpebras inferiores e mantidas por 1 minuto com o paciente piscando naturalmente. Esse procedimento foi realizado no tempo zero (após 5 minutos da instilação do colírio) e repetido por três vezes com intervalos de 10 minutos. As medidas registradas em cada tira foram analisadas sob iluminação azul de cobalto.

A sequência de realização foi estabelecida para minimizar interferência entre os testes aplicados. Pacientes foram primeiro submetidos ao BUT, pois este exame poderia ser influenciado pelo trauma das tiras de Schirmer ou pela ação do anestésico. Após 30 minutos foi realizado o teste de Schirmer I (sem colírio anestésico) e com uma hora de diferença entre cada exame, na sequência foi realizado o teste de Schirmer basal (com colírio anestésico) e o clearance lacrimal.

No segundo dia do estudo todos os pacientes foram tratados com toxina botulínica (Prosigne®, Cristália Ltda, Itapira, Brasil) pelo mesmo médico conforme protocolo de aplicação clínica padronizada (2,5 unidades por ponto de aplicação)⁽¹¹⁾. No trigésimo dia após o tratamento, o questionário sintomatológico foi reaplicado pelo mesmo entrevistador inicial e todos os exames para avaliação do filme lacrimal foram repetidos.

Com auxílio do programa SPSS® (Windows, versão 16) foi empregado o teste T pareado para comparar as médias antes e depois do tratamento.

RESULTADOS

Foram selecionados 31 pacientes, sendo 14 (45,2%) com BE e 17 (54,8%) com EH. Dos 14 pacientes com BE, foram excluídos 3 (21,4%), pois em um deles foi diagnosticado síndrome de Sjögren, outro realizou blefaroplastia após o tratamento com toxina botulínica e o terceiro abandonou o acompanhamento. Dos 17 pacientes com EH, foram excluídos 2 (11,8%), pois em um foi detectado carcinoma espinocelular conjuntival e outro sofreu um infarto agudo do miocárdio 20 dias após o tratamento, situação em que não foi estabelecido nexo causal com a aplicação.

No grupo de 15 pacientes com EH, a idade variou de 50 a 91 anos com média de $70,9 \pm 13,3$ anos. A relação masculino/feminino foi de 1:1,5. O lado esquerdo foi acometido em 10 pacientes (66,6%). O tempo de doença foi em média $10,7 \pm 4,7$ anos. Todos os pacientes relatavam tratamento prévio com toxina botulínica. A média do número de aplicações prévias foi de $4,46 \pm 3,4$ aplicações. O intervalo desde a última aplicação foi de $18,4 \pm 9,6$ meses, variando de 6 e 42 meses. Dois pacientes (13,3%) apresentaram ptose palpebral após o tratamento (Figura 1), sendo que um caso também apresentou assimetria facial por desvio de rima bucal, que melhoraram espontaneamente após aproximadamente 3 meses.

No grupo de 11 pacientes com BE, a idade variou de 59 a 72 anos com média de $68,9 \pm 8,4$ anos. Predominou o sexo feminino (90,9%). O início dos sintomas foi em média há $11,4 \pm 5,4$ anos. A média de tratamentos prévios foi de $8,1 \pm 5,4$ aplicações, sendo que o intervalo desde a última aplicação foi em média de $11,7 \pm 4,6$ meses, variando entre 6 a 20 meses. Um paciente (9,1%) apresentou ptose palpebral.

Todos os pacientes relataram melhora nas queixas de olho seco segundo o questionário de Ocular Surface Disease Index (OSDI) e estavam satisfeitos com o tratamento. Nos pacientes com EH o escore antes do tratamento foi de 37,5 e após o tratamento diminuiu para 27,8. Nos pacientes com BE o escore antes foi de 50,0 diminuindo para 37,5 após o tratamento.

O teste de Schirmer I apresentou média de $9,1 \pm 8,4$ mm antes da toxina botulínica e $8,9 \pm 7,9$ mm após o tratamento nos

pacientes com BE, porém, esta variação não foi estatisticamente significativa ($p=0,35$). Nos pacientes com HE o Schirmer I foi de $11,2 \pm 9,4$ antes e $7,2 \pm 6,1$ mm após a aplicação, sendo essa diminuição estatisticamente significativa ($p=0,008$). Quanto ao teste de Schirmer basal, ambos os grupos mostraram uma diminuição significativa, com média antes e depois do tratamento nos pacientes com BE de $9,3 \pm 8,8$ e $6,7 \pm 7,3$ mm ($p=0,007$) e nos pacientes com HE de $10,8 \pm 8,4$ e $5,1 \pm 2,1$ mm ($p=0,026$), respectivamente.

O tempo de ruptura do filme lacrimal apresentou aumento estatisticamente significativo nos dois grupos, sendo que em pacientes com BE a média variou de $4,8 \pm 2,8$ para $7,3 \pm 3,8$ segundos ($p=0,01$) e, no grupo de HE de $5,9 \pm 3,6$ para $8,9 \pm 4,6$ segundos ($p=0,002$) - tabela 1.

Antes do tratamento, o teste do clearance da lágrima nos pacientes com BE mostrou que 4 olhos (18,2%) apresentaram drenagem completa da lágrima aos 10 minutos, 9 olhos (40,9%) aos 20 minutos e 14 olhos (63,6%) aos 30 minutos. Após o tratamento com a toxina botulínica os olhos que apresentaram drenagem completa da fluoresceína foram 9 (40,9%), 15 (68,2%), 16 olhos (72,7%) em 10, 20 e 30 minutos, respectivamente - figura 2. No grupo de pacientes com EH, aos 10 minutos nenhum olho apresentou drenagem completa da fluoresceína, aos 20 minutos 2 olhos (15,3%) drenaram completamente e 8 olhos (53,3%) aos 30 minutos. Após o tratamento a quantidade de olhos com drenagem completa aumentou para 4 olhos (26,7%), 6 olhos (40,0%) e 11 olhos (73,3%), respectivamente aos 10, 20 e 30 minutos - figura 3.

DISCUSSÃO

As distonias faciais acometem pessoas entre a sexta e sétima década, com predomínio de mulheres na razão de 1,8^(1,4,6). Encontramos dados epidemiológicos semelhantes aos da lite-



Figura 1. Ptose palpebral à esquerda após aplicação de toxina botulínica A para tratamento de espasmo hemifacial.

ratura, considerando que nossos pacientes tinham mais de 10 anos de início dos sintomas.

Foi utilizada toxina botulínica tipo A da marca Prosigne® oferecida pelo sistema público de saúde brasileiro para este tipo de tratamento. Um estudo comparando esta medicação com Botox® não encontrou diferenças significativas na melhora global dos pacientes, respostas ao tratamento, duração do efeito, incidência e gravidade dos efeitos colaterais, demonstrando que estas drogas apresentam eficácia e segurança similar⁽⁹⁾.

Neste estudo foi observada boa resposta ao tratamento, porém, com incidência maior de ptose palpebral (11,5%), quando comparado com dados da literatura (3,8%)⁽¹²⁾. Outras possíveis complicações como diplopia, lagofalmo, infecções de pele, edema ou equimose persistente⁽¹³⁻¹⁴⁾ não foram observados na amostra estudada.

O questionário OSDI mostrou que todos os pacientes se beneficiaram do tratamento, com redução das queixas e melhora no desempenho das atividades diárias. O escore médio do OSDI mostrou-se, tanto antes quanto após o tratamento, mais elevado no BE que no EH. Este dado pode ser parcialmente explicado pelos resultados dos testes de olho seco serem piores nos pacientes com BE em comparação com EH. Além disso, o BE, por ser bilateral é uma doença funcionalmente mais debilitante.

A redução dos valores do teste de Schirmer basal, que avalia o fluxo lacrimal sem influência do lacrimejamento reflexo induzido, por exemplo, pela tira de Schirmer, sugere que sob efeito da toxina, ocorreu redução na produção do componente aquoso do filme lacrimal. Sabe-se que a toxina botulínica tem efeito inibitório na secreção de glândulas exógenas, sendo utilizada para o tratamento de lacrimejamento reflexo por regeneração aberrante de paralisia de nervo facial (síndrome das lágrimas de crocodilo)⁽¹⁵⁾ e na hiperhidrose⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. É possível que a toxina aplicada na região pré-septal da pálpebra possa difundir para as glândulas lacrimais acessórias e principal causando diminuição da secreção aquosa e justificando a redução nos valores de Schirmer basal.

O teste de Schirmer I também apresentou uma tendência à redução, porém sem alcançar significância estatística no grupo de pacientes com BE. A diferença encontrada entre o Schirmer I e basal pode ser explicada pelo lacrimejamento reflexo induzido pela fita, assim podendo compensar parcialmente a redução dos valores de Schirmer basal observada. Este fato sugere que mesmo sob efeito da toxina os pacientes poderiam ainda usufruir o lacrimejamento reflexo como mecanismo compensatório.

Maior estabilidade do filme lacrimal demonstrada pelo aumento do BUT pode ser responsável pela melhora dos sintomas de olho seco. A diminuição dos espasmos provavelmente leva à regularização do reflexo do piscar, melhor distribuição do filme lacrimal pela pálpebra e melhor ação da bomba lacrimal.

Tabela 1. Médias dos resultados do Schirmer I e basal e BUT dos pacientes com blefaroespasma e espasmo hemifacial antes e após 30 dias do tratamento com toxina botulínica. Comparação realizada pelo teste T não pareado

	BE (n=11)			EH (n=15)		
	Antes do tratamento	Após 30 dias	Valor p	Antes do tratamento	Após 30 dias	Valor p
Schirmer I (mm)	9,09	8,87	0,350	11,20	7,50	0,008
Schirmer basal (mm)	9,01	6,64	0,007	8,26	5,15	0,026
BUT (s)	4,78	7,26	<0,001	5,89	8,88	0,002

BE= blefaroespasma essencial, EH= espasmo hemifacial, BUT= break-up time (teste de ruptura do filme lacrimal)

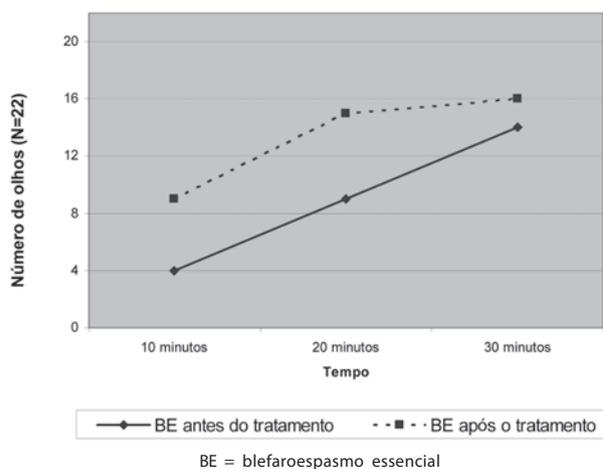


Figura 2. Teste do clearance da lágrima nos pacientes com blefaroespasmto essencial: quantidade dos olhos com drenagem completa da lágrima aos 10, 20 e 30 minutos antes e após 30 dias do tratamento com toxina botulínica tipo A.

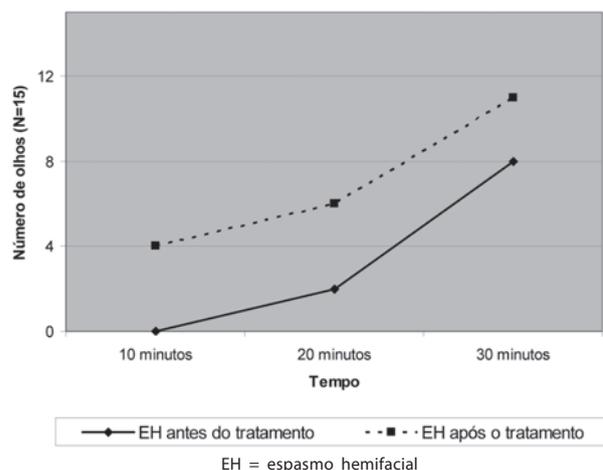


Figura 3. Teste do clearance da lágrima nos pacientes com espasmo hemifacial: quantidade dos olhos com drenagem completa da lágrima aos 10, 20 e 30 minutos antes e após 30 dias do tratamento com toxina botulínica tipo A.

Costa et al. publicou dados semelhantes com tendência a redução dos valores de Schirmer I de 13,3 mm para 11,5 mm e tendência a aumento no BUT de 6,3 para 9,2 segundos após um mês do tratamento de pacientes com distonias⁽¹⁸⁾. Essa tendência à redução do Schirmer e o aumento do BUT também foi encontrada por Horwath-Winter em um estudo com 16 pacientes com blefaroespasmto⁽¹⁹⁾.

O clearance lacrimal mensura o tempo necessário para drenar a lágrima. Foi constatado em estudos prévios que inflamações oculares, olho seco, obstruções nas vias lacrimais, alterações palpebrais e modificações do piscar causam um atraso na drenagem lacrimal, superando o tempo de 20 minutos para a completa drenagem⁽²⁰⁻²¹⁾. No presente estudo, após a aplicação da toxina botulínica, em pacientes com BE houve um aumento de 66,7% na quantidade de olhos que aos 20 minutos haviam drenado completamente a lágrima e um aumento mais expressivo foi encontrado em pacientes com HE. Estes achados sugerem que os espasmos atrasam a drenagem do filme lacrimal provavelmente por interferirem com o mecanismo da bomba lacrimal palpebral.

A duração média do efeito da toxina botulínica é de 4,5 meses em pacientes com EH e 2,7 meses em pacientes com BE⁽²²⁾. Após a aplicação da toxina botulínica sugerimos reavaliação do paciente entre 7 e 14 dias para identificar e tratar possíveis complicações, seguido de acompanhamento mensal. Uma nova aplicação deve ser considerada quando os espasmos retornarem.

As distonias faciais são doenças pouco frequentes⁽¹⁻⁴⁾ e outros trabalhos envolvendo estas doenças apresentam tamanho amostral semelhante^(8,13,19). Mesmo com um número reduzido de pacientes foi possível encontrar mudanças significantes no filme lacrimal induzidas pelo tratamento com toxina botulínica. Estes dados também poderão ser utilizados no futuro em revisões sistemáticas no tema.

O tratamento com toxina botulínica tipo A melhorou os sintomas de olho seco em pacientes com distonias faciais. Apesar da redução no conteúdo aquoso do filme lacrimal após o tratamento, fatores como melhora no piscar, com consequente prolongamento do contato entre o filme lacrimal e a superfície ocular e melhora do padrão de drenagem do filme foram determinantes para alívio nos sintomas oculares.

REFERÊNCIAS

- Carvalho RM, Gomi CF, Carvalho AL, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento do blefaroespasmto e distonias faciais correlatas com toxina botulínica- estudo de 16 casos. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;67(1):13-6.
- Hallett M. Blepharospasm: Recent advances. *Neurology.* 2002;59(9):1306-12.
- Defazio G, Livrea P. Primary blepharospasm: diagnosis and management. *Drugs.* 2004;64(3):237-44.
- Osaki MH, Belfort Junior R. Qualidade de vida e custos diretos em pacientes com blefaroespasmto essencial e espasmo hemifacial, tratados com toxina botulínica-A. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(1):43-9.
- Lucci LM. Blefaroespasmto essencial benigno. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(5):585-9.
- Schellini AS, Matai O, Igami TZ, Padovani R, Pavodani CP. Blefaroespasmto essencial e espasmo hemifacial; características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(1):23-6.
- Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(4):481-6.
- 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.
- Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30(1):39-42.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615-21. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2001;119(3):456.
- Moon NJ, Lee HI, Kim JC. The changes in corneal astigmatism after botulinum toxin injection in patients with blepharospasm. *J Korean Med Sci.* 2006;21(1):131-5.
- McCann JD, Gauthier M, Morschbacher R, Goldberg RA, Anderson RL, Fine PG, et al. A novel mechanism for benign essential blepharospasm. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1999;15(6):384-9.
- Andrade LA, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;55(3B):553-7.
- Wang J, Lin S, Zhang X. [Blepharospasm and hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1998;33(5):291-3. Chinese.
- Borojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):111-4.
- Campanelli A, Salomon D. [Focal hyperhidrosis: disease characteristics and treatments]. *Rev Med Suisse.* 2009;22;5(200):870-5. French.
- Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(2):87-102. Comment in: *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):347; author reply 347-8.
- Laing TA, Laing ME, O'Sullivan ST. Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(9):1024-8.
- Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):54-6.
- Prabhasawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(6):666-75.
- Liu DTS, Di Pascuale MA, Sawai J, Gao YY, Tseng SC. Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1188-94.
- Thussu A, Barman CR, Prabhakar S. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: objective response evaluation. *Neurol India.* 1999;47(3):206-9.