

Uso da toxina botulínica para correção de estrabismo

Botulinum toxin for strabismus correction

Débora Mayumi Sugano¹, Celso Lopez Fernandez², José Ricardo Carvalho de Lima Rehder³

RESUMO

Objetivo: Verificar os efeitos da aplicação da toxina botulínica tipo A para o tratamento do estrabismo. **Métodos:** Realizou-se a aplicação de toxina botulínica tipo A (Prosigne[®]) em 20 pacientes acompanhados no ambulatório de oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), no período de 2006 a 2009, para o tratamento da esotropia. A aplicação foi realizada em 15 crianças com esotropias menores de 50 dioptrias prismáticas (PD) nos dois músculos retos mediais e em cinco adultos com esotropia secundária à paralisia ou paresia do VI nervo, somente no músculo antagonista ao acometido. A incidência de efeitos indesejáveis também foi avaliada. O tempo de seguimento mínimo foi de três meses. **Resultados:** Três crianças com esotropia foram submetidas a uma segunda aplicação, totalizando 18 aplicações. Destas, 14 aplicações realizaram no mínimo seis meses de acompanhamento. A idade média no momento da aplicação, no grupo das crianças foi de 1,89(±0,54) anos. O desvio convergente médio antes da aplicação foi de 36,67(±6,18) PD; após uma semana foi de -5,06(±23,05) PD, e após três meses foi de 17,50(±14,51) PD. Aos seis meses de acompanhamento cerca de 50% (7/14) das aplicações apresentaram desvio menor que 10 PD. As complicações apresentadas foram: blefaroptose em 38,89% (7/18) das aplicações e desvio vertical em 11,11% (2/18). Quanto aos pacientes adultos, foram realizadas sete aplicações em cinco pacientes. Neste grupo, o desvio esotrópico médio antes da aplicação foi de 46,43(±23,40) PD; após uma semana foi de 30,71(±30,61) PD; e após 3 meses foi de 41,20(±30,82) PD. Apenas um paciente com paresia apresentou satisfação com o resultado. **Conclusão:** Houve melhora do estrabismo com redução do desvio ocular nas crianças após aplicação da toxina botulínica tipo A (Prosigne[®]).

Descritores: Toxina botulínica tipo A/análise; Toxina botulínica tipo A/uso terapêutico; Estrabismo/quimioterapia; Medicamentos similares; Resultado de tratamento; Músculos oculomotores

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the results and complications from type A botulinum toxin for strabismus treatment. **Methods:** Type A botulinum toxin (Prosigne[®]) was used in 20 patients from Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) ophthalmology ambulatory from 2006 to 2009, for esotropia treatment. The application was performed in 15 children with esotropia smaller than 50 prism diopter (PD) in both medial rectus muscles, and in 5 adults with esotropia due to VI nerve paralysis or paresis, only in the opposite muscle. The incidence of adverse effects was also evaluated. The minimum post-treatment follow up was 3 months. **Results:** Three esotropic children were submitted to second application. Therefore, 18 applications were done. Of these, 14 were measured at least for six months of follow up. The average age at the time of application, in the children group, was 1.89(±0.54) years. Average convergent deviation before application was 36.67(±6.18) PD, after one week was -5.06(±23.05) PD and after three months was 17.50(±14.51) PD. At six months follow up, less than 10 PD of deviation was found in 50% (7/14) of the applications. The complications were blefaroptosis in 38.89% (7/18) applications, and vertical deviation in 11.11% (2/18). Seven applications in five adults were studied. In this group, average esotropic deviation before application was 46.43(±23.40) PD, after one week was 30.71(±30.61) PD and after three months was 41.20(±30.82) PD. Satisfied results was observed only in one patient from this group. **Conclusion:** Strabismus children got better with ocular deviation reduction after type A botulinum toxin (Prosigne[®]).

Keywords: Botulinum toxin type A/analysis; Botulinum toxin type A/therapeutic use; Strabismus/drug therapy; Similar drugs; Treatment outcome; Oculomotor muscles

¹ Pós-graduanda da disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP) – Brasil;

² Mestre; chefe do Setor de Estrabismo do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP) – Brasil;

³ Professor titular do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP) – Brasil.

Trabalho realizado no Setor de Estrabismo do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP) – Brasil

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 7/11/2011 - Aceito para publicação em 1/4/2013

INTRODUÇÃO

A esotropia congênita ou infantil é o desvio ocular convergente, não acomodativo, constante, de ângulo relativamente grande, que se desenvolve aproximadamente aos 6 meses de idade⁽¹⁾. Quanto aos estrabismos paralíticos, a paralisia do VI nervo é a mais frequente, seguido pelos IV e III nervo. Causa de alguns fenômenos secundários como a hiperfunção do antagonista do músculo afetado e do músculo conjugado contralateral, com posição compensatória de cabeça⁽²⁾. Há vários tratamentos associados ao estrabismo como opções conservativas que incluem prismas e exercícios ortópticos, além de tratamentos invasivos tais como cirurgia e toxina botulínica⁽³⁾.

A toxina botulínica tipo A (TBA) é estudada desde 1979 para o enfraquecimento seletivo dos músculos extraoculares, sendo rapidamente incorporada ao tratamento dos estrabismos, como alternativa à cirurgia tradicional⁽⁴⁻⁶⁾.

Alan Scott⁽⁶⁾ relata que inicialmente foi utilizado álcool para obter o enfraquecimento muscular, e outros pesquisadores utilizaram várias drogas tais como neurotoxinas e anestésicos, mas os efeitos foram inadequados. Em 1981, este mesmo autor concluiu que a TBA era a droga ideal para causar a paralisia temporária do músculo extraocular e proporcionar alterações permanentes no alinhamento ocular, com poucos efeitos colaterais.

A ação ocorre na terminação nervosa muscular, através do bloqueio do transporte de cálcio. Na ausência deste íon, não há a liberação de acetilcolina pré-sináptica e, por consequência, a fibra muscular não contrai. Como age na terminação nervosa, nem todas as fibras musculares da unidade motora perdem a sua função concomitantemente. A ação é gradual e contínua, iniciando-se aproximadamente após três dias^(6,7). O músculo paralisado mostra histopatologicamente sinais de atrofia miofibrilar, e a porção nervosa terminal, sinais de desmielinização que posteriormente sofrem regeneração, e formação de novas uniões mioneurais^(8,9).

Uma vez que o músculo é paralisado, o antagonista passa a ter uma força maior, permitindo a mudança da posição e do alinhamento ocular^(3,7,9). O seu efeito máximo ocorre entre o quinto e sétimo dia após a aplicação e pode permanecer por algumas semanas até seis meses, dependendo da dose^(7,9,10). Durante este período, pode ocorrer o alinhamento dos eixos visuais, permitindo a visão binocular. Este alinhamento pode persistir ou regredir, uma vez que o efeito é temporário e, portanto, é necessário reavaliar o tratamento após a aplicação^(3,4).

A TBA é também utilizada no tratamento de espasmos da musculatura facial, entrópio, úlcera de córnea e ceratite de exposição^(3,4,10). Nos casos de estrabismo está indicada nos desvios horizontais menores de 50PD, paralisias agudas do III e do VI nervo, no estrabismo secundário à oftalmopatia de Graves, desvios residuais ou consecutivos após cirurgia de estrabismo, desvios secundários à cirurgia de descolamento de retina, e em pacientes sem condições clínicas para anestesia geral ou para a correção cirúrgica^(8,10,11). Os melhores resultados ocorrem quando há fusão, propiciando um alinhamento mais estável⁽³⁾.

Embora os resultados cirúrgicos sejam mais previsíveis e estáveis do que a utilização da TBA, a cirurgia envolve cortes, suturas, maior tempo de hospitalização e afastamento da escola ou do trabalho^(5,7,8). A principal vantagem da TBA sobre a cirurgia é a possibilidade da administração sob anestesia tópica nos pacientes adultos, ou sob narcose nas crianças, com poucos riscos, sem cicatrizes e menor custo. Dentre as desvantagens destacam-se a blefaroptose e estrabismos transitórios resultantes da difusão da droga para os músculos adjacentes e, com menor frequência,

perfuração escleral, hemorragia retrobulbar e efeitos sistêmicos^(3,5,9,11).

A aplicação pode ser sob visualização direta, pela exposição cirúrgica, ou transconjuntival, utilizando o eletromiógrafo para a localização do músculo alvo^(10,12). Mendonça⁽¹²⁾ publicou, em 2005, uma técnica alternativa que utiliza uma pinça para guiar a injeção da toxina, com resultados equivalentes ao da utilização do eletromiógrafo, porém com efeito um pouco mais tardio.

Apesar do *clostridium botulinum* produzir vários tipos de toxina, a tipo A é a mais estudada pela manutenção da sua toxigenicidade, facilidades na cultura e cristalização em uma forma estável⁽⁶⁾. A maioria dos estudos são séries retrospectivas, utilizando dois tipos da TBA: o Dysport® (Speycool Pharmaceuticals Ltda., UK) 500U, que possui na sua composição albumina e lactose⁽¹³⁾, e o Botox® (Allergan Inc., USA) 100U, também composto por albumina e cloreto de sódio⁽¹⁴⁾. A TBA Prosigne® (CBTX-A.Lanzhou Biological Products Institute, China) 50 ou 100U, possui como excipientes gelatina, dextrana e sacarose, e não há relatos dos seus resultados nos estrabismos, apenas para os casos de distonias e espasmos musculares com bons resultados⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Assim, o objetivo é verificar os efeitos da aplicação da toxina botulínica tipo A para o tratamento do estrabismo.

MÉTODOS

Foram estudados 20 pacientes atendidos na Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do ABC, nos quais foi aplicada a TBA Prosigne® no período de 2006 a 2009, para o tratamento da esotropia. Os pacientes foram separados em dois grupos: grupo 1 formado por 15 crianças com idade de um a três anos que apresentavam esotropia comitante; e o grupo 2 formado por cinco adultos com idade entre 24 a 52 anos que apresentaram paralisia ou paresia do VI nervo.

Todos os pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico antes e após três meses da aplicação da toxina, que constou da medida da acuidade visual, exame de motilidade ocular, mapeamento de retina e refração estática. A acuidade visual foi avaliada pelo olhar preferencial nas crianças e pelos optotipos lineares "E" de Snellen nos adultos. Para a medida do desvio foi utilizado o método de Krinsky nas crianças pequenas e o teste de cobertura com prisma nos adultos. Para a análise estatística, o desvio foi designado como números positivos para as esotropias e negativos para as exotropias.

A aplicação foi realizada nas crianças com esotropias menores de 50 PD e com alternância da fixação, e nos adultos com paralisia do VI nervo com início a menos de um ano e com boa acuidade visual.

Foram considerados como critérios de exclusão pacientes com cirurgia oftalmológica prévia, ausência de percepção visual, seguimento inferior a três meses e outros tipos de estrabismo, como desvios verticais, DVD e nistagmo.

A TBA com 100UI Prosigne® foi diluída em dois ml de solução salina e aplicada após a instilação de pelo menos três gotas de anestésico tópico (cloridrato de proximetacaína 0,5%). A técnica utilizada foi como a descrita por Mendonça et al., utilizando a pinça de Mendonça para apreender o corpo muscular e em seguida é feita a injeção da toxina utilizando seringa milimetrada e agulha 26G⁽¹²⁾.

Todas as crianças e três adultos foram submetidos à anestesia geral inalatória durante a aplicação. Apenas dois adultos concordaram na aplicação utilizando-se somente a anestesia tópica.

Neste estudo utilizou-se a aplicação bilateral de 2,5 UI (0,05 ml) por músculo reto medial nas crianças, e 5 UI (0,1 ml)

no músculo antagonista ao afetado pela paralisia, independente da quantidade do desvio nos adultos.

A realização ou não de nova aplicação ou da correção cirúrgica foi feita após o seguimento mínimo de três meses, sendo adotado como critério a apresentação de desvios maiores de 10 PD, em concordância com a opção do paciente ou do responsável. Os desvios menores de 10 PD e/ou a satisfação do paciente com o resultado foram considerados sucesso terapêutico.

Também foi avaliada a incidência de efeitos indesejáveis, como blefaroptose e desvios verticais.

O tempo de seguimento mínimo foi de três meses e o máximo de um ano.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC sob o número 002/2010, com o consentimento do paciente ou responsável. Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) na versão 17.0 para a obtenção dos resultados e adotado o nível de significância de 5% (0,05) para a aplicação dos testes estatísticos. O *Teste de Friedman* foi utilizado com o intuito de se verificar possíveis diferenças entre os momentos de observação quando comparados no grupo 1 e no grupo 2. Quando encontrada uma diferença estatisticamente significativa nessa comparação, foi aplicado o *Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon*, com o intuito de identificar quais momentos diferenciam-se entre si.

RESULTADOS

No grupo 1, três crianças foram submetidas a uma segunda aplicação, totalizando 18 aplicações (Tabela 1). Destas aplicações, 14 completaram seis meses de acompanhamento. Aos três meses de seguimento foi indicada a reaplicação e a cirurgia em duas crianças, quando considerou-se haver pouco ou nenhum efeito da aplicação prévia.

A idade média no momento da aplicação no grupo 1 foi de 1,89(±0,54) anos. O desvio médio antes da aplicação foi de 36,67(±6,18) PD de esotropia, após uma semana foi de -5,06(±23,05) PD e após três meses foi de 17,50(±14,51) PD (tabela 2). Como uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada ao comparar os três momentos concomitantemente, foi aplicado o Teste dos Postos Sinalizados de Wilcoxon com o intuito de identificar quais momentos diferenciam-se entre si, quando comparados par a par, encontrando-se diferença significativa em todas as comparações. Aos três meses, 61% (11/18) das aplicações apresentaram desvio menor que 10 PD. As complicações apresentadas foram somente blefaroptose em 38,89% (7/18) das aplicações e desvio vertical em 11,11% (2/18) das aplicações, que regrediram completamente em um mês.

Tabela 1
Resultados da aplicação de toxina botulínica tipo A (Prosigne®) no grupo 1

Apl	Pac	S (anos)	Idade (PD)	Pré-aplic (PD)	1 sem (PD)	3 meses (PD)	6 meses	Resultado	Efeito adverso
1	1	M	2,5	35	-20	25	25	Reaplic	Ptose
2	1*	M	2,91	30	-30	10	10	Bom	Ht
3	2	M	1,75	40	40	40	x	Cirurgia	
4	3	F	1,66	40	-30	0	0	Bom	
5	4	M	1,66	30	0	20	30	Cirurgia	
6	5	M	2,08	30	10	30	x	Reaplic	Ptose/Ht
7	6	F	1,58	40	20	25	25	Reaplic	Ptose
8	6*	F	2,66	30	10	30	30	Cirurgia	
9	7	F	1,91	45	-30	10	10	Bom	Ptose
10	8	F	1,33	45	-20	5	40	Reaplic	Ht
11	8*	F	2,25	40	-5	0	x	Bom	Ptose
12	9	F	1,50	40	-5	-5	-5	Bom	
13	10	M	2,33	45	0	10	10	Bom	
14	11	M	1,25	45	35	40	40	Cirurgia	
15	12	F	1,08	30	-40	5	5	Bom	Ptose
16	13	M	1,16	30	4	4	30	Reaplic	
17	14	M	2,08	35	0	4	4	Bom	
18	15	M	2,41	30	-30	0	x	Bom	

Tabela 2
Medida do desvio ocular nos casos acompanhados por no mínimo três meses do grupo 1

Bloco de variáveis	N	Média	Desvio padrão	Significância (p)
Pré-aplicação	18	36,67	6,18	
1 semana	18	-5,06	23,05	<0,001
3 meses	18	14,06	14,36	

Tabela 3
Medida do desvio ocular nos casos acompanhados por no mínimo seis meses do grupo 1

Bloco de variáveis	N	Média	Desvio-padrão	Significância (p)
Pré-aplicação	14	37,14	6,42	
1 semana	14	-7,57	21,60	<0,001
3 meses	14	13,07	12,91	
6 meses	14	20,00	13,87	

Tabela 4
Comparação do desvio ocular entre os momentos par a par, nos casos acompanhados por no mínimo seis meses do grupo 1

Par de variáveis	Significância (p)
1 semana – pré-aplicação	<0,001
3 meses – pré-aplicação	<0,001
6 meses – pré-aplicação	0,003
3 meses – 1 semana	<0,001
6 meses – 1 semana	0,001
6 meses – 3 meses	0,042

Tabela 5
Resultados da aplicação da toxina botulínica tipo A (Prosigne®) no grupo 2

Apl	Pac	Idade (anos)	Pré-aplic (PD)	1 sem (PD)	1 mês (PD)	3 meses (PD)	Causa	Tempo (meses)
1	1	24,25	40	20	35	45	cirurgia	4
2	1*	25	45	30	35	35	cirurgia	9
3	2	51,58	40	40	40	40	trauma	5
4	3	38,16	90	90	90	90	neurotoxo	16
5	4	42,58	60	0	30	35	trauma	5
6	4*	43,33	35	35	30	30	trauma	9
7	5	38,66	15	0	0	6	G. Barret	16
		37,40	46,43	30,71	37,14	40,14		9,86

Apl: aplicação; Pac: pacientes; Pré-aplic: pré-aplicação; PD: prisma dioptria; Sem: semana; G.Barret: Guillain Barret; (*)pacientes reaplicados

Aos seis meses de acompanhamento 50% (7/14) das aplicações apresentaram desvio final menor que 10 PD, mas ainda houve diferença na esotropia quando comparado os quatro momentos concomitantemente e na comparação par a par (tabelas 3 e 4). Em 4 pacientes deste grupo foi indicada a reaplicação, porém somente 3 a fizeram, obtendo sucesso em 2 destes pacientes.

No grupo 2, dois adultos fizeram a reaplicação aos três meses de seguimento, totalizando sete aplicações estudadas. As causas do acometimento do VI par foram cirurgia neurológica (um paciente), trauma (dois pacientes), neurotoxoplasmose (um paciente) e Síndrome de Guillain-Barret (um paciente) (tabela 5). Quanto aos pacientes adultos, a idade média na aplicação foi de 37,40 ($\pm 9,93$) anos e o tempo médio do início da paralisia até a aplicação foi de 9,14 ($\pm 5,08$) meses. O desvio médio antes da aplicação foi de 46,43 ($\pm 23,40$) PD de esotropia, após uma semana foi de 30,71 ($\pm 30,61$) PD e após três meses foi de 41,20 ($\pm 30,82$) PD, quando foram submetidos à cirurgia, exceto o paciente com paresia, pois apresentava esotropia de seis PD e satisfação com o resultado.

DISCUSSÃO

A toxina botulínica tipo A é uma alternativa farmacológica efetiva para o tratamento de diversos tipos de estrabismo. No caso da esotropia infantil, a aplicação bilateral simultânea nos músculos retos mediais pode proporcionar o alinhamento ocular estável, com risco insignificante. Mais de uma aplicação pode ser necessária em até 50% dos pacientes⁽⁸⁾, sendo que McNeer et al.⁽¹⁸⁾ relatam até quatro aplicações. Neste estudo, foi realizado no máximo duas aplicações por opção do paciente ou do res-

ponsável. Cada aplicação é independente, não há efeito acumulativo, porém Abbasoglu et al.⁽⁵⁾ referem que injeções secundárias têm um efeito maior que a primeira aplicação.

O efeito também é relacionado à idade em que a aplicação é realizada. Em idades precoces, não existem mecanismos musculares que se oponham à alteração do desvio original, como descrito por Campos et al.⁽¹⁹⁾. A falta do desenvolvimento da supressão também pode ser um fator de bom prognóstico para a restauração da visão binocular através do uso de prismas, da cirurgia ou da TBA⁽²⁰⁾. Estes fatores influenciaram no melhor resultado do grupo composto pelas crianças.

As complicações observadas: blefaroptose (38,89%) e estrabismo vertical (11,11%), foram transitórias e não diferem de outros trabalhos. Em concordância com a literatura publicada, não foram observados efeitos sistêmicos nos pacientes submetidos à toxina botulínica. A Academia Americana de Oftalmologia⁽¹⁰⁾ relatou a frequência de 17 a 50% de ptose temporária e de 17% de hipertropias.

Observou-se neste estudo a diminuição da porcentagem do sucesso terapêutico de 61% para 50% na comparação entre três e seis meses de acompanhamento após a aplicação. Estes dados são similares ao da literatura, apesar da dificuldade na comparação dos resultados. Em um estudo da Academia Americana de Oftalmologia⁽¹⁰⁾, a porcentagem de pacientes que atingem o desvio menor ou igual a 10 PD é de 33 a 72%, dependendo do tipo de estrabismo. Allan Scott⁽⁶⁾, em seu trabalho pioneiro, estimou bons resultados em cerca de 40% dos pacientes com apenas uma aplicação. Cronemberger et al.⁽¹¹⁾ encontraram inicialmente 80,9% dos pacientes com desvios menores de 10 DP e após dois anos houve diminuição para 53%.

O tempo de ação da toxina também pode interferir na aná-

lise dos resultados. Abbasoglu et al.⁽⁵⁾ consideram que há efeito de fatores inerentes a correção óptica, presença de desvios secundários, ambliopia, entre outros, que podem colaborar na diminuição da porcentagem do sucesso terapêutico no acompanhamento mais prolongado. No entanto, Cronemberger et al.⁽¹¹⁾ referem que o enfraquecimento pode variar de duas semanas a oito meses, com mudança permanente do alinhamento ocular dependendo da concentração da droga injetada. Portanto, uma análise mais prolongada da TBA pode ter resultados diferentes.

Outro fator que dificulta a comparação é que somente no presente estudo foi utilizada a toxina botulínica de origem chinesa para o tratamento da esotropia. Há grande variedade no modo do tratamento, diferentes doses e uso de diferentes tipos de toxina botulínica na literatura^(4,5,7,11,12).

Tang & Wan⁽¹⁷⁾ em 2000 compararam os resultados obtidos com a utilização do Botox[®] e do Prosigne[®] para a melhora de distonias faciais e concluíram que, além do custo do primeiro ser de oito a dez vezes mais alto, a dose da preparação chinesa para produzir resultados semelhantes ao da americana foi maior, provavelmente por diferenças no processo de purificação das duas formulações, mas não encontraram diferenças quanto aos efeitos indesejáveis. Já no estudo de Rieder et al.⁽¹⁶⁾, duplo-cego para distonias faciais, relatou-se uma razão de 1:1,5 entre a dose do Botox[®] e do Prosigne[®], sem diferença na eficácia e segurança dos resultados. Portanto, os resultados obtidos pelo presente estudo podem ter sido influenciados pela baixa dose utilizada, doses maiores poderiam produzir melhores resultados^(18,19).

Apesar da TBA apresentar bons resultados nas paralisias agudas de VI par^(7,9-11), no estudo atual não foi encontrado melhora do desvio, exceto no paciente com paresia muscular. Provavelmente houve influência da dose utilizada, da demora na procura pelo tratamento ocular (9,89 meses) e da quantidade da atividade muscular no músculo paralisado.

Em conclusão, houve melhora do estrabismo com redução do desvio ocular nas crianças após a aplicação da toxina botulínica tipo A (Prosigne[®]).

REFERÊNCIAS

- Louwagie CR, Diehl NN, Greenberg AE, Mohny BG. Long-term follow-up of congenital esotropia in a population-based cohort. *J AAPOS*. 2009;13(1):8-12. Comment in *J AAPOS*. 2009; 13(1):1-3. *J AAPOS*. 2009; 13(4):427; author reply 427.
- Souza-Dias C, Goldchmit M. Os estrabismos: teoria e casos comentados. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006499. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD006499.
- Horgan SE, Lee JP, Bunce C. The long-term use of botulinum toxin for adult strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;35(1):9-16; quiz 44-5.
- Abbasoglu OE, Sener EC, Sanac AS. Factors influencing success and dose-effect relation of botulinum A treatment. *Eye (Lond)*. 1996;10(Pt 3):385-91.
- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:734-70. Review.
- Wattiez R, Casanova FH, Cunha RN, Mendonça TS. Correção de estrabismo paralítico por injeção de toxina botulínica. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(1):71-7.
- Boas ML, Almeida HC. Comparação entre cirurgia e aplicações unilaterais e bilaterais de toxina botulínica para o tratamento dos estrabismos. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64(5):405-10.
- Iturriaga V H, Valenzuela A A. Toxina botulínica en estrabismo. *Arch Chil Oftalmol*. 2001;58(1/2):133-6.
- Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology*. 1989;Suppl:37-41.
- Cronemberger MF, Mendonça TS, Bicas HE. Toxina botulínica no tratamento de estrabismo horizontal em crianças com paralisia cerebral. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(4):523-9.
- Mendonça TF, Cronemberger MF, Lopes MC, Nakanami CR, Bicas HE. Comparação entre os métodos de injeção de toxina botulínica em músculo ocular externo com o uso do eletromiógrafo e com o uso da pinça de Mendonça. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):245-9.
- Bularium [Internet]. 10a ed. São Paulo: BDR Consultoria; 2010/2011. Disponível em: <http://www.uol.com.br/remédios>.
- Botox: toxina botulínica tipo A [bula de remédio]. Responsável técnico: Dra. Maria Paula Marques. Guarulhos-SP: Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.
- Prosigne: toxina botulínica tipo A [bula de remédio]. Responsável técnico: Dr. Joaquim A. dos Reis. Itapira-SP: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
- 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.
- Tang X, Wan X. Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(9):794-8.
- McNeer KW, Spencer RF, Tucker MG. Observations on bilateral simultaneous botulinum toxin injection in infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31(4):214-9.
- Campos EC, Schiavi C, Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000;37(6):328-32; quiz 354-5.
- Dawson EL, Marshman WE, Adams GG. The role of botulinum toxin A in acute-onset esotropia. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1727-30.

Autor correspondente:

Débora Mayumi Sugano
Av. Onze de Junho, 737 Apto.132 – Vl. Clementino
CEP: 04041-052 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: dsugano@hotmail.com