



**PRÓ REITORIA ACADÊMICA
DIRETORIA DE PESQUISA, EXTENSÃO E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA**

ANA SÍLVIA NOGUEIRA GARCIA

**EFETIVIDADE DE DOSE ÚNICA DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO
TRATAMENTO DO BLEFAROSPASMO**

**EFFECTIVENESS OF A SINGLE DOSE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN
THE TREATMENT OF BLEPHAROSPASM**

**MARINGÁ - PR
2023**



**PRÓ REITORIA ACADÊMICA
DIRETORIA DE PESQUISA, EXTENSÃO E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ODONTOLOGIA**

ANA SÍLVIA NOGUEIRA GARCIA

**EFETIVIDADE DE DOSE ÚNICA DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO
TRATAMENTO DO BLEFAROESPASMO**

**EFFECTIVENESS OF A SINGLE DOSE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN
THE TREATMENT OF BLEPHAROSPASM**

Dissertação formato alternativo apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Odontologia do Centro Universitário Ingá UNINGÁ, como parte dos requisitos à obtenção do título de Mestre em Odontologia, linha de pesquisa em Harmonização Orofacial.
Orientadora: Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa

**MARINGÁ - PR
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

Garcia, Ana Silvia Nogueira
Efetividade de dose única de Toxina Botulínica tipo A no tratamento do
Blefaroespasma
/ Garcia, Ana Silvia Nogueira - Maringá, 2023. - 47 p.: il.; 31 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Centro Universitário Ingá Uningá, 2023

Orientador: Profa. Dra. Célia Marisa Rizzatti Barbosa

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: _____

Data: 20 de janeiro de 2023

Comitê UNINGÁ
Protocolo nº: 59992722.5.0000.5220
Data: 11/10/2022

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA SÍLVIA NOGUEIRA GARCIA

**EFETIVIDADE DE DOSE ÚNICA DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO
TRATAMENTO DO BLEFAROESPASMO
EFFECTIVENESS OF A SINGLE DOSE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN
THE TREATMENT OF BLEPHAROSPASM**

Dissertação em formato alternativo apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Odontologia, do Centro Universitário Ingá UNINGÁ, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Harmonização Orofacial.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. (a). Célia Marisa Rizzatti Barbosa

Centro Universitário Ingá - UNINGÁ

Prof. Dr. Luís Roberto Marcondes Martis

Universidade de Campinas - UNICAMP

Prof. Dr.(a) Fernanda Ferruzzi Lima

Centro Universitário Ingá - UNINGÁ

MARINGÁ - PR
2023

Dedico este trabalho a Deus, pela proteção constante em minha vida, sendo meu guia absoluto em tudo a que me proponho fazer;

Dedico este trabalho, aos meus pais, Sr Fauze Salomão e Sra Vera Lúcia Nogueira Cobra Salomão, pela constante motivação em meus projetos;

Dedico este trabalho ao meu marido, Marcio e minhas filhas Roberta e Bruna pelo amor incondicional, e por toda a abnegação à minha presença durante todo esse percurso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Centro Universitário Ingá, da UNINGÁ, na pessoa do **Prof. Dr. Ricardo Gobbi** por elevar a disciplina da Harmonização Orofacial a outros patamares, através deste programa de mestrado;

Agradeço à Pró-reitora de Pesquisa, na pessoa da **Profª. Drª. Sandra Marisa Pelloso**, pela busca constante para a excelência do programa;

Agradeço à Coordenadoria do Curso de Mestrado Profissional em Odontologia na pessoa da **Profª. Drª. Karina M. Salvatore Freitas**, pelo meu aceite e apoio neste mestrado;

Agradeço à minha Orientadora, a **Profª. Drª. Celia Marisa Rizzatti Barbosa**, pela paciência, dedicação e compreensão durante todo o curso e elaboração deste trabalho. Minha admiração e gratidão, sempre;

Agradeço ao meu Co Orientador, **Prof. Dr. Giancarlo De La Torre Canales** por ter realizado todas as críticas construtivas ao engrandecimento de meu trabalho de dissertação;

Agradeço à minha Co Orientadora, **Profª. Drª. Mariana Barbosa Câmara-Souza** por toda ajuda dispensada, sem a qual este trabalho não seria tão enriquecido;

Agradeço ao meu amigo **Omar Neves Morhy** pela sincera amizade e pelo engrandecimento de minha vida profissional enquanto aluna deste curso;

Um agradecimento especial à minha amiga **Andreia Sisnando** e seu esposo **Jesus Sisnando**, pelo carinho e colaboração para que este projeto fosse concretizado;

Agradeço aos pacientes que participaram deste trabalho, pela colaboração em construir nossos resultados.

EPÍGRAFE

*A vida se compõe daqueles que fazem e dos que aplaudem os que fizeram algo.
Prefiro estar no primeiro grupo*

Albert Godofredo

RESUMO

Blefarospasmo é uma distonia focal caracterizada por contrações musculares involuntárias que evocam grandes limitações psicossociais ao paciente. As contrações podem ser padronizadas e repetitivas, envolvendo predominantemente os músculos *orbicularis oculi*. Poucos são os recursos terapêuticos que admitem controlar suas consequências estéticas na face. Aplicações de toxina botulínica (TxB-A) têm sido utilizadas como intervenção de controle para os espasmos desde 1989. Poucos trabalhos descrevem a eficácia e segurança de protocolos que utilizam a TxB-A no controle dos sinais do blefarospasmo na face. Sendo assim, este trabalho teve por objetivo propor um protocolo padronizado de aplicação da TxB-A. **Materiais e métodos:** Dez pacientes apresentando diagnóstico de blefarospasmo receberam injeções de TxB-A (Allergan Botox®, Brasil) em pontos específicos nos músculos comprometidos pelo Blefarospasmo, sendo divididos em dois grupos. O grupo 1 (grupo controle, n = 5) recebeu aplicação em duas sessões, conforme descrito na literatura, que consiste em aplicar uma dosagem mínima de 12,5 U na primeira sessão, com reaplicação após 15 dias para ajustes de dose. Já o grupo 2 (n = 5) recebeu uma dosagem única de 25 U. Ao final, ambos os grupos receberam a mesma dosagem em Unidades, totalizando 25 U no olho acometido. Para mensuração dos resultados sobre satisfação do paciente foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA). Ainda, a Escala de Avaliação de Jarkovic (JRS) foi utilizada para mensurar a frequência e severidade dos espasmos. **Resultados:** O achado foi semelhante nos dois grupos, com a diminuição dos movimentos musculares e a satisfação dos pacientes após 30 dias da terapia. **Conclusão:** Este trabalho demonstrou que uma única dose de TxB-A é efetiva no tratamento do blefarospasmo, podendo ser o protocolo adotado para reduzir a imunização do paciente.

Palavras-chave: Blefaroespasmo. Espasmo. Toxina botulínica. Toxina Botulínica tipo A.

ABSTRACT

Blepharospasm is a focal dystonia characterized by involuntary muscle contractions that evoke major psychosocial limitations for the patient. Contractions may be patterned and repetitive, predominantly involving the orbicularis oculi muscles. There are few therapeutic resources that admit to controlling its aesthetic consequences on the face. Applications of botulinum toxin (TxB-A) have been used as a control intervention for spasms since 1989. Few studies describe the efficacy and safety of protocols that use TxB-A to control the signs of blepharospasm on the face. Therefore, this work aimed to propose a standardized protocol for the application of BTX-A. Materials and methods: Ten patients diagnosed with blepharospasm received injections of TxB-A (Allergan Botox®, Brazil) at specific points in the muscles compromised by blepharospasm, being divided into two groups. Group 1 (control group, n = 5) received application in two sessions, as described in the literature, which consists of applying a minimum dose of 12.5 U in the first session, with reapplication after 15 days for dose adjustments. Group 2 (n = 5) received a single dosage of 25 U. In the end, both groups received the same dosage in Units, totaling 25 U in the affected eye. To measure the results on patient satisfaction, the Visual Analog Scale (VAS) was used. Furthermore, the Jarkovic Rating Scale (JRS) was used to measure the frequency and severity of spasms. Results: The finding was similar in both groups, with a decrease in muscle movements and patient satisfaction after 30 days of therapy. Conclusion: This work demonstrated that a single dose of TxB-A is effective in the treatment of blepharospasm, which could be the adopted protocol to reduce the immunization of the patient.

Keywords: Blepharospasm. Spasm. Botulinum toxin. Botulinum Toxin Type A.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – protocolo com pontos de aplicação da Toxina Botulínica	24
Figura 2 – protocolo de aplicação com quantidade ideal de TxB-A.....	25
Figura 3a – paciente com Blefaroespasmó antes do tratamento com TxB. Grupo 1	29
Figura 3b – paciente com Blefaroespasmó após o tratamento com TxB. Grupo 1.....	29
Figura 4a – paciente com Blefaroespasmó antes do tratamento com TxB. Grupo 2.....	29
Figura 4b – paciente com Blefaroespasmó após o tratamento com TxB. Grupo 2.....	29

LISTA DE TABELAS

Table 1. Median and interquartile values for the visual analogue scale and the Jankovic Rating Scale (JRS) for frequency and severity of muscle contractions before and 30 days after the treatment, according to the injection protocol.....27

Table 2. Individual values for the visual analogue scale and the Jankovic Rating Scale (JRS) for frequency and severity of muscle contractions before and 30 days after the treatment, according to the injection protocol.....28

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
SciELO	Scientific Electronic Library Online
BoNT-A	Botulinum Toxin A
CFO	Conselho Federal de Odontologia
SNC	Sistema Nervoso Central
TxB-A	Toxina Botulínica A
TxB	Toxina Botulínica
E.V.A.	Escala Visual Analógica
JRS	Jarkovic Rating Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. METODOLOGIA.....	17
a. ARTIGO.....	18
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
4. RELEVÂNCIA.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXOS	40

1 INTRODUÇÃO

As distonias ou discinesias faciais são um grupo de doenças caracterizadas por movimentos involuntários da face, língua, palato, faringe, olhos, pálpebras e outros (CUNHA, AGUIRRE E DIAS, 1998). Os espasmos hemifaciais são contrações involuntárias, limitadas aos músculos de um lado do rosto, inervados pelo nervo facial. Inicia-se geralmente com tremores palpebrais intermitentes em uma pálpebra. O diagnóstico diferencial dos Espasmos Faciais para o Blefarospasmo está nas contrações incessantes, mesmo durante o sono.

Inicialmente, disfunções musculares involuntárias, como espasmos hemifaciais (EH) e blefaroespasmos essenciais (BEB), foram confundidos com doenças oculares e distúrbios psíquicos. (SHAPIRO et al, 1998). Durante muito tempo foi considerado como uma manifestação de natureza psiquiátrica, mas atualmente acredita-se que seja uma doença orgânica neurológica, provavelmente relacionada a alterações nos gânglios da base. Por ser uma doença rara, relata-se que nos Estados Unidos os pacientes precisam visitar até quatro médicos até que o diagnóstico correto seja estabelecido.

O espasmo palpebral isolado refere-se ao Blefarospasmo Essencial Benigno (BEB), que é uma alteração idiopática, podendo ser bilateral, caracterizada por repetidas contrações involuntárias do músculo orbicular do olho, intermitentes ao longo do dia. O diagnóstico destas disfunções é feito primeiramente pela exclusão de doenças oculares, mas algumas dessas doenças podem estar associadas à disfunção. (JOST & KOHL, 2001)

A confirmação do blefaroespasmo ocorre por diagnóstico clínico, que pode ser agravado por fatores irritativos e/ou inflamatórios. Na maioria dos casos, o Blefaroespasmo é causado pelo cansaço excessivo, muito tempo de exposição à luz azul (luz de computadores), consumo exagerado de bebidas e alimentos ricos em cafeína, porém, em alguns casos, quando acompanhada de

outros sintomas como tremores no corpo, por exemplo, esta condição pode ser sinal de alguma doença neurológica como a síndrome de Tourette ou a doença de Parkinson. (ANDERSON *et al.* 1998)

A apresentação fenotípica de cada distonia focal se correlaciona com a idade de início. Blefaroespasma e distonia oromandibular (média de idade de 55,7 anos) são mais propensos a estar presentes 15 anos depois do que outras distonias focais. A proporção mulher-homem varia de 1,6:1 a 3,3:1. (O' RIORDAN *et al.*, 2004; SOLAND, *et al.*, 1996).

Mesmo que em sua maioria essas disfunções não diminuam a expectativa de vida dos pacientes, devido à possibilidade de sequelas cosméticas e funcionais, muitos dos acometidos sofrem consequências psicossociais, como uma maior dificuldade de interação social (MÜLLER *et al.*, 2002). Segundo BERNARDELLI *et al.* (2020), sintomas de depressão e ansiedade frequentemente estão associados aos espasmos, e pensamentos suicidas tem estado presente tamanho o desespero dos pacientes acometidos pelo blefaroespasma.

Em meses ou anos, há progressão e envolve áreas adjacentes inervadas pelo facial, comprometendo todos os músculos do lado da face acometida, podendo causar até mesmo cegueira funcional pelo aumento do tempo de oclusão palpebral. (ANDERSON *et al.*, 1998)

Sendo assim, diversas modalidades de tratamento para blefaroespasma essencial tem sido propostas, desde terapias alternativas como psicoterapia, acupuntura e fitoterapia, a medicamentos incluindo benzodiazepínicos, anticolinérgicos, e em último caso, o cirúrgico (CARVALHO *et al.*, 2003). Entretanto estas opções terapêuticas são limitadas e podem envolver efeitos colaterais. Atualmente, o tratamento para o blefaroespasma consiste na paralisia da musculatura acometida por meio de aplicações de toxina botulínica do tipo A (TxB-A).

A Toxina Botulínica é uma proteína obtida através da bactéria *Clostridium Botulinum*, composta por uma cadeia leve e uma pesada, pesando 150 kDa em sua porção ativa, sendo ligadas entre si por uma ponte dissulfeto. A paralisia causada pela TxB-A é devido a desnervação seletiva de fibras musculares na junção neuromuscular. Essa paralisia é temporária e acredita-se que é principalmente devida a recuperação das proteínas sinaptossomas

(SNAP) -25 já existentes na junção neuromuscular associada pela formação de novas destas. Isto explica por que a injeção de TxB-A tem efeito apenas por alguns meses (DAVIS, 1993; KAO *et al.*, 1976).

Existem oito sorotipos da toxina botulínica (TxB) – A, B, C1, C2, D, E, F, G produzidos pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. As toxinas botulínicas possuem efeito paralítico ao inibir a liberação exocitótica de acetilcolina na junção neuromuscular, levando a uma diminuição na contração muscular. A extensão da paralisia depende da dose e do volume aplicado, já duração dependente, também, do sorotipo empregado, sendo o mais utilizado o sorotipo A (AOKI, 2001; BRIN, 1997; WENZEL, 2004).

O emprego da toxina botulínica como medicamento se deu por volta de 1981, na forma de injeções da TxB-A nos músculos oculares para o tratamento do estrabismo. A utilização da toxina botulínica como alternativa de tratamento para espasmo hemifacial é validada a partir do momento em que seu mecanismo de ação resulta no bloqueio da inervação da musculatura esquelética, diminuindo a contratilidade e os movimentos musculares, que é exatamente o principal sintoma desta disfunção (DUTTON, 1996).

Blefaroespasmos e Espasmos Faciais têm como opções mais eficazes de tratamento a resolução dos sintomas, ou seja, das contrações musculares, promovendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Para isto, terapias medicamentosas orais, terapias com TxB-A, e técnicas cirúrgicas são as recomendadas para o tratamento.

Há controvérsias sobre doses mais altas e doses mais baixas, assim como pontos de aplicação, sejam pré-tarsais ou pré-septais. (PROWEEN *et al.*, 2017). A literatura apresenta uma melhor resposta às doses em quantidades medianas, e em pontos pré-tarsais, mas ainda assim sem consenso, e sem a contra-indicação dos famosos retoques.

Ao longo das últimas duas décadas, houve um avanço no tratamento dos blefaroespasmos com o uso da TxB-A que vem sendo amplamente usada como a droga de escolha para tratamento desses casos por ser minimamente invasiva e a que apresenta menores efeitos colaterais (COSTA *et al.*, 2005). O tratamento do blefaroespasma consiste em injetar TxB-A nos músculos perioculares. No experimento conduzido por SCHELLINI *et al.* (2006), a TxB-A foi efetiva para 91,3% dos pacientes. Para ANDERSON *et al.* (1998) um

resultado eficaz foi observado em 98% dos pacientes. Contudo, o tratamento deve ser repetido na maioria dos casos.

Apesar dos inúmeros benefícios das aplicações da toxina botulínica, deve-se ter em mente quão necessário é o conhecimento anatômico da face previamente às injeções contendo TxB-A, assim como doses criteriosas e específicas para cada ponto, pois sua eficácia é diminuída após múltiplas aplicações (TAMURA, 2010; DUTTON, 1996).

É sabido que dosagens erradas de toxina ocasionam repetidas aplicações em curto período, podendo levar a imunidade do paciente, provocando resultados insatisfatórios. As bulas de todas as toxinas comercializadas no Brasil orientam à não reaplicação em um período mínimo de 3 meses, mas ainda assim percebemos o seu uso de forma errada.

LEVY et al. (2005), cita o índice de 10% para pacientes não responsivos, ou seja, pacientes com blefaroespasmos tratados com TxB-A sem sucesso. A alta taxa de 10 % para a falta de resposta ao tratamento com TxB-A pode ser decorrente das aplicações em doses e/ou pontos errados e com isso necessário repeti-las em curto período de tempo.

É necessário portanto, enfatizar que a literatura não descreve uma dose padrão para esse tratamento, deixando o profissional livre para recomendar as doses e períodos entre reaplicações. Este fato é de grande preocupação, uma vez que os pacientes acometidos pelas distonias precisam do tratamento contínuo em prol de uma vida digna.

Assim, considerando o alto índice de pacientes não responsivos a terapia com TxB-A por imunização, possivelmente ocasionada pelas reaplicações em curto período de tempo, torna-se necessário identificar a dose ideal para que não haja necessidade de retoque. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança do tratamento com TxB-A em pacientes com blefaroespasmos, utilizando dois protocolos de aplicação.

2 METODOLOGIA

Conforme determina o caráter alternativo de redação da dissertação, a metodologia é apresentada sob forma de artigo com título: **EFFECTIVENESS OF A SINGLE DOSE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF BLEPHAROSPASM.**

A. ARTIGO

Type of Manuscript: Clinical Trial

Title: **EFFECTIVENESS OF A SINGLE DOSE OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN THE TREATMENT OF BLEPHAROSPASM**

Short Title: Botulinum toxin to treat blepharospasm

Authors:

Ana Silvia Nogueira Garcia¹, DDS, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: anagarcia@ gmail.com

ORCID 0000-0002-3643-4877

Giancarlo de La Torre Canales², DDS, MSC, PhD, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: giank_28@hotmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0921-342X>

Mariana Barbosa Câmara-Souza³, DDS, MSC, PhD, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: mariana_mbc@hotmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9961-121X>

José Ricardo de Albergaria Barbosa⁴, DDS, MSC, PhD, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: r.albergaria@yahoo.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5127-8318>

Ricardo Cesar Gobbi de Oliveira⁵, DDS, MSC, PhD, Inga University Center,
Maringá, PR, Brazil

e-mail: rcgobbi@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0725-2337>

Célia Marisa Rizzatti-Barbosa⁶, DDS, MSC, PhD, Inga University Center,
Maringá, PR, Brazil

e-mail: rizzatti@unicamp.br

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8747-0034>

Omar Neves Morhy⁷ DDS, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: omorhy@gmail.com

Andrea Lisboa Sisnando⁸ DDS, Inga University Center, Maringá, PR, Brazil

e-mail: andreasisnando@hotmail.com

Jesu Sisnando de Araújo Filho⁹ MSC, Oftalmologist Bettina's Hospital,
Belém, PA, Brazil e-mail: andreasisnando@hotmail.com

Corresponding author:

Célia Marisa Rizzatti-Barbosa

Rua Sousa Reis, 120, apto 93A, Vila Indiana

Sao Paulo, SP. Brazil.

ZIP code: 05586-080

Phone number: +55 11 9 9391 2502

e-mail: rizzatti@unicamp.br

Criteria for inclusion in the list of authors

^{1,6} – Elaboration of the protocol

^{1,2,3,6} - Methodology review

^{1,4,5,7,8,9}– Methodology performance

^{1,2,3,4,7,8,9} – Data collection

1,4,5,6 – Discussion, writing and review of the article

Total number of pages - 17

Number of words for abstract – 243

Number of words for text (excluding references, legends and abstract) – 2074

Number of Tables – 2

Number of pictures - 6

Conflict of interest - There were no conflicts of interest for the authors of this work, or even financial or other relationships that could lead to a conflict of interest.

Declaration - The manuscript was read and approved by all authors; also, the authorship requirements stated earlier in this document have been met; each author believes that the manuscript represents honest work.

ABSTRACT

Blepharospasm is a dystonia where contractions may be patterned and repetitive, predominantly involving the orbicularis oculi muscles. Applications of botulinum toxin have been used as a control intervention for spasms since 1989. This work aimed to investigate the effects of botulinum toxin in controlling muscle contractions in patients with blepharospasm. Materials and methods: Ten patients received injections of TxB-A in muscles compromised by blepharospasm, being divided into two groups. Group 1 received the application in two sessions, and group 2 the application was performed in a single session. For group 1 (n = 5) the dosage used was of a minimum dosage (12.5 U) for the first session, with reapplication after 15 days for dose adjustments. Group 2 (n = 5) received a single dose of 25 U. In the end, both groups received the same dosage in Units, totaling 25 U in the affected eye. The Visual Analogue Scale

(VAS) was used to measure the results of patient satisfaction and the Jarkovic Scale (JRS) to measure the frequency and severity of spasms. Results: The finding was similar in both groups, with a decrease in muscle movements and patient satisfaction after 30 days of therapy. However, there is a high percentage of patients immune to treatment with TBX-A for Blepharospasm, possibly due to the frequency between applications being lower than those recommended by the manufacturers. Conclusion: This work demonstrated as showing a better way to obtain treatment efficacy without influencing the patient's immunization.

Keywords: Blepharospasm. Spasm. Botulinum toxin. Botulinum Toxin Type A

INTRODUCTION

Involuntary muscle dysfunctions such as hemifacial spasms (EH), essential blepharospasms (EB) have for many years been confused with ocular diseases and psychic disorders. ¹

In most cases, blepharospasm is caused by excessive fatigue, spending too much time in front of the computer, excessive consumption of drinks and foods rich in caffeine.

Even though most of these disorders do not reduce the life expectancy of patients with them, due to the possibility of cosmetic and functional sequelae, many of those affected suffer psychosocial consequences, such as greater difficulty in social interaction. ²

There are several treatment modalities for blepharospasm, from alternative therapies such as psychotherapy, acupuncture and herbal medicine,

to medications including benzodiazepines, anticholinergics and serotonergics, and, as a last alternative, surgical procedures.³

Currently, injection of botulinum toxin type A (BoNT-A) into the affected eye is considered the gold standard treatment for reducing the symptoms of blepharospasm.

The paralysis caused by TXB-A is due to selective denervation of muscle fibers at the neuromuscular junction. This paralysis is temporary and it is believed that it is mainly due to the recovery of already existing synaptosomal proteins (SNAP)-25 in the neuromuscular junction associated with the formation of new ones. This explains why the injection of TXB-A is effective only for a few months.⁴

Since BoNT-A blocks the innervation of skeletal muscles, it decreases muscle movements and contractions, which are the main symptoms of this dysfunction. Its use is validated from the moment that its mechanism of action results in blocking the innervation of the skeletal muscles, decreasing contractility and dystonic movements, which is exactly the main symptom of this dysfunction.⁵

On average, 76 to 90% of patients with hemifacial spasm and essential blepharospasm benefit from TXB-A injections, and it is possible to observe the onset of muscle weakness two to seven days after the injection.^{6,7}

However, despite the numerous benefits of botulinum toxin applications, one should bear in mind how necessary it is to have anatomical knowledge of the face prior to injections containing TXB-A, as well as judicious and specific doses.⁸

Although it is highly recommended that BoNT-A be used in minimal dosage, reapplication after a short period may cause immunity to the patient, causing the drug to no longer have a good therapeutic effect. A previous study reported a non-response rate of around 10% in patients with blepharospasm.⁹ Furthermore, the literature does not have standardization regarding the dosage used for the treatment of blepharospasm.

Therefore, considering the high rate of patients who do not respond to BoNT-A therapy, possibly caused by reapplications in a short period of time, it becomes necessary to identify the ideal dose to avoid such reapplications. Thus, the aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of BoNT-A treatment in patients with blepharospasm, using two application protocols.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This prospective study was conducted with a convenience sample of patients seeking treatment blepharospasm at Belém/PA – Brazil.

Eligible subjects were included if they had a clinical diagnosis of blepharospasm, had never been treated with botulinum toxin, and age between 50- 68 years old. Exclusion criteria were use of anticholinergics and benzodiazepines, men, and patients that already had use BoNT-A.

Ten patients with blepharospasm were included in this study, five of which were treated with 12.5 U in the first session and after 15 days a new application was performed with another 12.5 Units in the same places (Control group). Injections were distributed in the orbicularis oculi, corrugator, and procerus muscles, as described in the literature (Figure 1). Another 5 patients

were treated with a total dose of 25 Units in a single session, in the same muscles described (Figure 2).

The sample calculation was calculated based on an alpha significance level of 5% (0.05) and a beta of 20% (0.20) to reach a test power of 80% to detect a minimum difference of 1 with standard deviation of 0.49 for the JRS scale (PRAWEEEN et al. 2017). Thus, the sample calculation resulted in the need for 5 individuals in each group.

The Ethics Committee of Ingá University Center approved the research protocol with 10 patients which complied with the Helsinki Declaration. Study participation was voluntary, and all participants provided written informed consent, (**CAAE**: 59992722.5.0000.5220).

Botulinum toxin injection

In this study, two protocols of BoNT-A injection were tested. The same brand of BoNT-A was used for both groups (Botox, Allergan, USA). The bottle with 100 U was reconstituted with 2 ml of sterile 0.9% saline solution, following the manufacturer's recommendations. The applications were performed with insulin needles (0.23 x 5 mm) (UniqMed, Brazil), in order to cause less discomfort to patients.

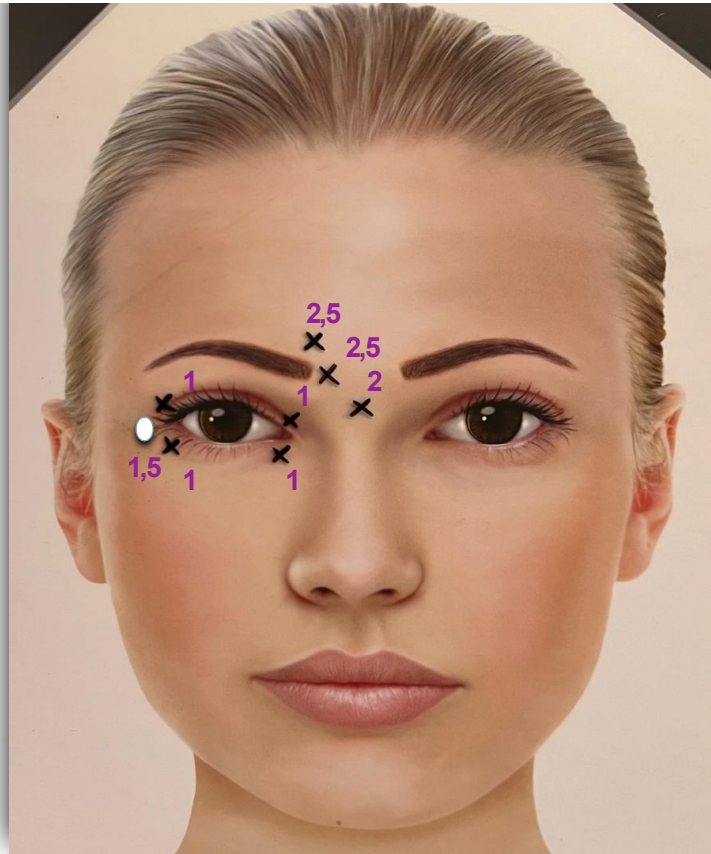


Figure 1. Botulinum toxin application protocol for Group 1.

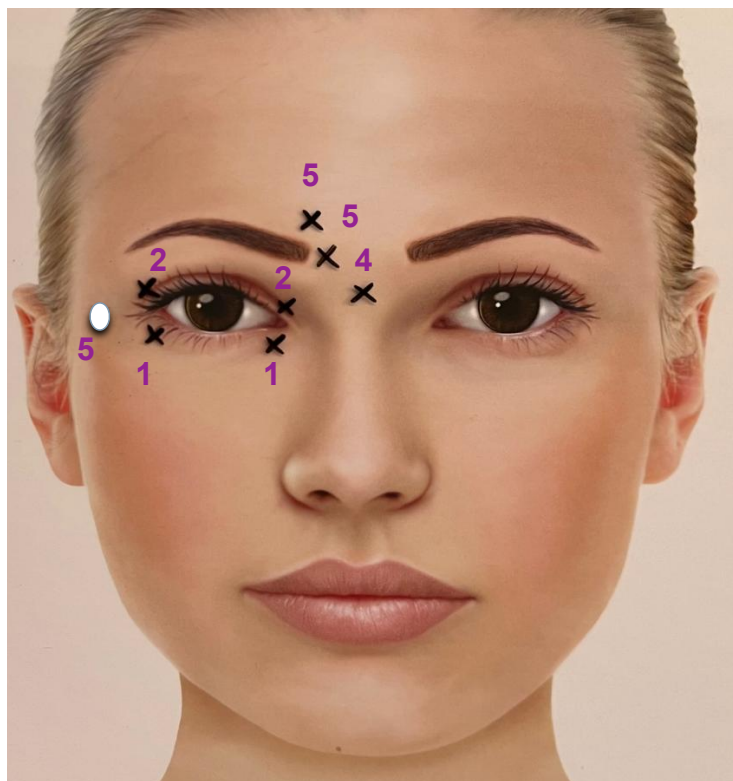


Figure 2. Application protocol for Group 2.

The application of botulinum toxin type A followed the following steps:

Group 1: Control group - Two sessions (12.5 U in each session)

Orbicularis: 4 points with 1 unit in each point (traditional points present in all cases) in the pre-tarsal region, and 1.5 units where there was a need in the crow's feet region, represented by the " " in blue. The applications were superficial, forming a small papule on the skin, and for this the needle must be positioned in a plane almost parallel to the skin.

Procerus: 1 point with 2 units. The needle should be positioned perpendicular to the skin, forming a 90° angle.

Corrugator: 2 points with 2.5 units in each point. The needle should be positioned perpendicular to the skin, forming a 90° angle.

Group 2: Experimental group - single session (25U)

Orbicularis: 2 points with 2 unit in each point in the pre-tarsal region of the upper eyelid; 2 points with 1 unit in each point in the pre-tarsal region of the lower eyelid; and 5 units where there was a need in the "crow's feet" region, represented by the " " in blue. The applications were superficial, forming a small papule on the skin, and for this the needle must be positioned in a plane almost parallel to the skin.

Procerus: 1 point with 4 units. The needle should be positioned perpendicular to the skin, forming a 90° angle.

Corrugator: 2 points with 5 u in each point. The needle should be positioned perpendicular to the skin, forming a 90° angle.

Outcomes

Participants were asked about feeling of well-being before and 30 days after BoNT-A injections. For measuring this outcome, a visual analogue scale (VAS) with 100mm was used. The left corner (0) indicated absence of well-being due to the spasms, and the right corner (10) indicated complete well-being even with the spasms.

Moreover, the Jankovic Rating Scale was used to verify the severity and frequency of muscle contractions before and after the applications. This scale should be rated by the researcher after evaluating photos and videos of the patient. It is important to emphasize that this researcher was randomized, to groups allocation, and the photos and videos were taken in the office by the professional attendant.

Statistical Analysis

The collected data were evaluated by median and quartiles. Between-groups comparison were performed by using the Mann-Whitney test, while possible differences before and after treatment (intragroup comparison) was verified with the Wilcoxon test. All statistical analyses were performed using SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp), considering a significance level of 5%.

RESULTS

Data assessment demonstrated that both treatment protocols enhanced feeling of well-being and reduced the frequency and severity of blepharospasm (Table 1). Table 2 shows the individual values for each participant according to the group allocated.

Table 1. Median and interquartile values for the visual analogue scale and the Jankovic Rating Scale (JRS) for frequency and severity of muscle contractions before and 30 days after the treatment, according to the injection protocol.

Treatment Protocol	Outcome	Before	After	P-value
Two sessions	Feeling of well-being	0.00 (0.00 – 0.55)	9.62 (9.06 – 10.00)	0.043
	JRS Frequency	3.0 (3.0 – 3.0)	1.0 (0.0 – 1.0)	0.038
	JRS Severity	4.0 (3.5 – 4.0)	1.0 (0.0 – 1.0)	0.034
Single session	Feeling of well-being	0.00 (0.00 – 1.10)	9.65 (8.99 – 10.00)	0.043
	JRS Frequency	3.0 (3.0 – 3.5)	0.0 (0.0 – 1.5)	0.034
	JRS Severity	4.0 (3.5 – 4.0)	0.0 (0.0 – 1.5)	0.041

Table 2. Individual values for the visual analogue scale and the Jankovic Rating Scale (JRS) for frequency and severity of muscle contractions before and 30 days after the treatment, according to the injection protocol.

Patient ID	Group	VAS	Baseline		30 days		
			JRS Severity	JRS Frequency	VAS	JRS Severity	JRS Frequency
1	Two sessions	0,9	3	3	10	0	0
2	Two sessions	0	4	3	9,62	1	1
3	Two sessions	0	4	3	8,65	1	1
4	Two sessions	0	4	3	9,47	1	1
5	Two sessions	0,21	4	3	10	0	0
6	Single session	0	4	4	8,5	2	1

7	Single session	0	4	3	9,48	0	0
8	Single session	1	4	3	10	0	0
9	Single session	1,2	3	3	10	0	0
10	Single session	4,22	2	2	10	0	0

As evidenced in Table 2, most patients felt great aesthetic discomfort according to the initial VAS questionnaire, and the spasmodic contractions were very severe and very frequent according to the initial JRS scale.

Moreover, no groups differences were found ($p > 0.05$), indicating that both therapies were effective (Figures 3 and 4).



Figure 3. Result obtained after two applications of botulinum toxin type A (BoNT-A). A, -Before BoNT-A application; B, after BoNT-A application.



Figure 4. Results obtained after a single application of botulinum toxin type A (BoNT-A). A, Before BoNT-A application; B, After BoNT-A application.

DISCUSSION

As professionals, we seek to provide our patients with a complete sense of physical and emotional well-being, a concept of health according to the OMS. To this end, the Dental Surgeon must deepen to offer effective treatments with lower risks.

“Symptoms of depression and anxiety are often associated with spasms, and suicidal thoughts have been present due to the despair of patients affected by blepharospasm”.¹⁰ This makes us think about the importance of obtaining an efficient, safe and long-lasting therapy.

The dental surgeon has knowledge about head and neck structures, has legal permission, and therefore can and should work safely with the

application of botulinum toxin in his area of expertise, provided he has specific training to use this treatment.¹¹

In this sense, as long as qualified, the dental surgeon has in his hands an incredible form of alternative treatment: safe, effective and with few side effects.

There is a long history of medical and surgical therapies, with botulinum neurotoxin (BoNT) being the standard of care since 1989 for the treatment of blepharospasm.¹²

Over the last two decades, there has been progress in the treatment of blepharospasms with the use of TxB-A, which has been widely used as the drug of choice for treating these cases because it is minimally invasive and has fewer side effects.¹³

It is known that treatment with botulinum toxin demonstrate rates of up to 90% of patients with hemifacial spasm and essential blepharospasm benefited with TxB-A injections.⁶

However, the procedure is of short duration and the possibilities of complications that may be related to the consecutive applications must be considered, such as the immunization of the patient to the treatment, causing the therapy to have no effect.

There are controversies about higher and lower doses, as well as the points of application. Our findings in the literature revealed a better response to doses in medium amounts, and in pre-tarsal points, but still without consensus, and without the contraindication of the famous and usual touch-ups.¹⁴

Some factors may influence the duration of BTX-A when applied for aesthetic purposes, which are related to drug handling (reconstitution and

storage),¹⁵ auxiliary protein content and amount of active TxB doses and inter-application intervals.¹⁶

However, due to the high rates of resistance to insufficient doses for the treatment of blepharospasm with TXB-A, it is clear that there is a need to identify a more assertive dosage so that repeated applications are not necessary in a short period of time. According to Allergan in the package insert: "In general, intervals of less than 3 months between applications are not recommended. Touch-ups or reinforcements after one application or between two applications are not recommended".¹⁷

"A high percentage compared to other treatments with TXB-A, with a rate of 10% for non-responders, that is, patients with Blepharospasms treated with Botulinum Toxin without success".⁹

The alarming rate of 10% for the lack of response to treatment with TXB-A, evidences applications in wrong doses and/or points, and with that the need to repeat them in a short period of time, therefore not being respected the guidelines of the manufacturers, as the literature describes arbitrary doses leaving professionals free to recommend doses and periods between reapplications. This fact is of great concern, since these patients affected by dystonias need treatment in order to lead a dignified life.

In our work, we identified as a safe, effective dosage, and without the need for retouching, the amount of 25 Units in the affected eye, in the pre-tarsal region. These results are satisfactory both for the patient's sense of well-being and for the professional assessment of the frequency and intensity of contractions 30 days after application.

From then on, a detailed follow-up must be carried out in order to establish even more assertive and specific dosages for each case. If there is a need for adjustment, our recommendation is that this be carefully recorded in the medical record and that it be done, if possible, in a next reapplication, respecting the period of 3 months recommended by the manufacturers. From then on, an ideal protocol for each patient will be established, as is currently done in facial aesthetics, thereby minimizing the immunization of patients who depend on this treatment for physical and emotional health, and as a consequence, better quality of life.

We emphasize the limitation of this work, which could be more robust with longitudinal analyses.

CONCLUSION

Our study showed that injecting 25 U of BoNT-A in the eye affected by blepharospasm provided a safe and effective treatment, greatly improving patients' quality of life. It is important to highlight that applying this amount in a single session reduced involuntary contractions, achieving success even after 30 days of therapy, without the need for touch-ups.

REFERENCES

1. Shapiro RL, Hatheway C, & Swerdlow DL. Botulism in the United States: an ilinical and epidemiologic review. *annals of internal medicine*, 1998;**129**(3):221-228.

2. Muller J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *Journal of neurology*,2002; **249**(7): 842-846.
3. Carvalho RCR, Shimaoka AM & de Andrade AP. O uso da toxina botulínica na odontologia; 2014.
4. Davis LE. Botulinum toxin. from poison to medicine. *western journal of medicine*,1993;**158**(1):25.
5. Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short-and long-term, local, and systemic effects. *Survey of ophthalmology*,1996;**41**(1):51-65.
6. Jost WH & Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. *Journal of neurology*, 2001;**248**(1):139-144.
7. Jankovic J & Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology*, **43**(4), 834-834; 1993.
8. Tamura, BM. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica-Parte I. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 2010;**2**(3).
9. Levy RL, et al. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. *Ophthalmology*. 2006 sep;**113**(9):1665-8.
10. Berardelli I, et al. Suicidal ideation, hopelessness, and affective temperament in patients with blepharospasm. *int j psychiatry clin pract*. 2021 nov;**25**(4):344-349.
11. Delgado FP. Toxina botulínica no tratamento da disfunção temporomandibular. *Políticas e Saúde Coletiva*, **1**(2); 2015.

12. Costa PG, et al. Avaliação do filme lacrimal de pacientes com distonia facial durante tratamento com toxina botulínica tipo a. arq. bras. oftalmol. 2006;**69**(3):319-22.
13. Hassell TJW, Charles D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. Toxins (Basel). 2020 Apr 22;**12**(4):269.
14. Praween L.; Arthita C.; Kongkiat K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. : preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. Neurol Sci. 2017.
15. Dover JS. et al. Botulinum toxin in aesthetic medicine: myths and realities. Dermatologic Surgery. 2008;**44**(2):249, 2018.
16. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? Biologics 2010;**4**:325-32.
17. Allergan. BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular use prescribing information. 2019.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem várias modalidades de tratamento para blefaroespasm essencial, desde terapias alternativas, como psicoterapia, acupuntura e fitoterapia, a medicamentos incluindo benzodiazepínicos, anticolinérgicos e serotoninérgicos, como ainda o cirúrgico. A toxina botulínica tem sido considerada a droga de eleição para as distonias faciais, bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, causando paralisia muscular. Torna-se necessário, portanto, identificar a dose ideal a fim de minimizar a necessidade de retoques e, assim,

diminuir a incidência de imunização a este tratamento, o que na literatura já consta em 10%.

Consideramos evidenciada com nossos resultados a necessidade de doses mais altas que a mínima comumente utilizada na literatura (12,5 U) para que retoques não sejam frequentes no dia a dia clínico. Nosso estudo evidenciou que a dosagem de 25 U no olho acometido pelo blefaroespasma obteve êxito e, portanto, deve ser considerada como dose mínima ideal para que não haja a necessidade de retoques com menos de 3 meses. Ademais, ressaltamos a necessidade de outros estudos para avaliar a durabilidade desse novo protocolo.

4 RELEVÂNCIA E IMPACTO DO TRABALHO PARA SOCIEDADE

Este trabalho tem forte impacto e relevância para a sociedade por se tratar de uma terapia essencial para a manutenção da dignidade e socialização de pacientes que sofrem com as consequências do blefarospasmo. Por se tratar de uma terapia que pode ocasionar resistência devido a incorreta dosagem e tempo entre reaplicações, vem ocorrendo um aumento considerável das taxas de insucesso deste tratamento que é considerado padrão-ouro. Sendo assim, é propusemos uma nova dosagem inicial mínima para que o tratamento de pacientes com blefaroespasmo seja conduzido de forma assertiva, a fim de obter benefícios duradouros que propiciem uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALLERGAN. BOTOX Cosmetic (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular use prescribing information. **Bula**.2019.
- ANDERSON, R. L., et al. Blepharospasm: past, present, and future. **Ophthalmic plastic and reconstructive surgery**, 14(5), 305-317;1998.
- ANDRADE, L. A. F., et al. Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients. *Arquivos e neuro-psiquiatria*, 55(3B), 553-557; 1998.
- AOKI, K. R. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. **Journal of Neurology**, 248(1), 13-110; 2001.
- BERARDELLI, I., et al. Suicidal ideation, hopelessness, and affective temperament in patients with blepharospasm. **Int J Psychiatry Clin Pract.** 2021 Nov;25(4):344-349. doi: 10.1080/13651501.2020.1790613. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669012.
- CARVALHO, R. M. L., et al. Tratamento do blefaroespasma e distonias faciais correlatas com toxina botulínica - estudo de 16 casos. **Arq Bras Oftalmol.** 2003;66(1):13-7.
- CARVALHO, R. C. R.; SHIMAOKA A. M & DE ANDRADE A. P. O uso da Toxina Botulínica na Odon\ologia; 2014.
- COSTA, P. G., at al. Avaliação do filme lacrimal de pacientes com distonia facial durante tratamento com toxina botulínica tipo A. **Arq. Bras. Oftmalmol.** 2006; 69 (3): 319-22.
- CUNHA, M. C. D.; AGUIRRE, O. P. & DIAS, C. R. S. Tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A. **Arq Bras Oftalmol**, 61(1), 54-60; 1998.
- DAVIS, L. E. Botulinum toxin. From poison to medicine. **Western journal of medicine**, 158(1), 25; 1993.
- DELGADO FP. Toxina botulínica no tratamento da disfunção temporomandibular. **Políticas e Saúde Coletiva**, 1(2); 2015.
- DOVER, J.S., et al. Botulinum toxin in aesthetic medicine: myths and realities. **Dermatologic Surgery**. 2008;44(2):249, 2018.
- DUTTON, J. J. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short-and long-term, local and systemic effects. **Survey of ophthalmology**, 41(1), 51-65; 1996.
- FREVERT J, DRESSLER D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? **Biologics** 2010;4:325-32

HASSELL, T.J.W.; CHARLES, D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins. **Toxins (Basel)**. 2020 Apr 22;12(4):269.

JANKOVIC J & SCHWARTZ K.S. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. **Neurology**, 43(4), 834-834; 1993

JOST, W.H. & KOHL, A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. **Journal of neurology**, 248(1), 139-144; 2001.

KAO, I. N. G.; DRACHMAN, D. B. & PRICE, D. L. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. **Science**, 193(4259), 1256-1258; 1976.

LEVY, R. L., et al. Supramaximal doses of botulinum toxin for refractory blepharospasm. **Ophthalmology**. 2006 Sep;113(9):1665-8.

MULLER, J., et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. **Journal of neurology**, 249(7), 842-846; 2002.

O' RIORDAN, S., et al. Idade de início como um fator na determinação do fenótipo da distonia de torção primária. **Neurologia** 2004, 63, 1423-1426.

ORTISI, E., et al. Blepharospasm and hemifacial spasm: a protocol for titration of botulinum toxin dose to the individual patient and for the management of refractory cases. **Eye**, 20(8), 916; 2006.

PRAWEEEN L.; ARTHITA C.; KONGKIAT K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. : preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. **Neurol Sci**. 2017.

SAID, S. Z; MESHKINPOUR A; CARRUTHERS A & CARRUTHERS J. Botulinum Toxin A. **American journal of clinical dermatology**, 4(9), 609-616; 2003.

SCHELLINI S.A., et al. Blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 23-26; 2006.

SHAPIRO, R. L.; HATHEWAY, C., & SWERDLOW, D. L. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. **Annals of internal medicine**, 129(3), 221-228; 1998.

SOLAND, V. L.; BHATIA, K. P; MARSDEN, C.D. Prevalência sexual de distonias focais. **J. Neurol. Neurocirurgia. Psiquiatria** 1996, 60, 204-205.

TAMURA, B. M. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica-Parte I. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 2(3); 2010.

VOGT, T; LÜSSI, F; PAUL, A. & URBAN, P. Long-term therapy of focal dystonia and facial hemispasm with botulinum toxin A. **Der Nervenarzt**, 79(8), 912-917; 2008.

WENZEL, R. G. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. **American journal of health-system pharmacy**, 61(22_suppl_6), S5-S10; 2004.

ANEXOS

ANEXO 1. APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA

FACULDADE INGÁ / UNINGÁ/PR	FACULDADE INGÁ / UNINGÁ/PR																														
Continuação de Parecer 5.757.954	Continuação de Parecer 5.757.954																														
o objetivo geral deste trabalho será fundamentar a viabilidade e efetividade da toxina botulínica como alternativa de tratamento de blefaroespasmos, baseado no que é encontrado na literatura.	2- A bibliografia apresentada é de 1994 a 2003; 3- TCLE retificado com os riscos e destino final dos dados; 4- cronograma atualizado; 5- Metodologia delimitada; 6- Orçamento de 1.500,00 reais é próprio; 7- Inclui carta resposta.																														
Avaliação dos Riscos e Benefícios: De acordo com as informações apresentadas na PB_Informações Básicas do projeto apresentado pelo pesquisador ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA, no projeto intitulado: TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO PARA O BLEFAROSPASMO, versão 3, submetido dia 11/10/2022, os riscos são raros e transitórios, podendo ocorrer inchaço, hematoma e, caso o músculo elevador da pálpebra superior seja atingido com a toxina durante a aplicação, ocasionando a queda da pálpebra superior, temporariamente (por aproximadamente 30 dias). Quanto aos benefícios, com menor efeito colateral, mais duradoura e não invasiva, esta terapia promove relaxamento dos movimentos musculares orbitculares, permitindo ao paciente voltar a uma vida normal e com mais estética devido a harmonia entre os dois olhos, elevando a autoestima.	Recomendações: Não. Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: De acordo com as informações apresentadas na PB_Informações Básicas do projeto apresentado pelo pesquisador ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA, no projeto intitulado: TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO PARA O BLEFAROSPASMO, versão 3, submetido dia 11/10/2022, este projeto encontra-se aprovado.																														
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: De acordo com as informações apresentadas na PB_Informações Básicas do projeto apresentado pelo pesquisador ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA, no projeto intitulado: TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO PARA O BLEFAROSPASMO, versão 3, submetido dia 11/10/2022, este estudo contará com a aplicação de questionário EVA antes e após a terapia com Toxina Botulínica SpA (Alergan - Iltand), onde foram incluídos 10 pacientes com blefaroespasmos. Estes pacientes irão fazer uma aplicação única da toxina em acompanhamento ambulatorial, para que possamos avaliar a eficácia/melhora com o tratamento, assim como a satisfação do paciente. A aplicação da toxina ocorrerá no músculo orbicular do olho na região da pálpebra superior em dois locais e região da pálpebra inferior em dois locais, Músculos Pítreo e Cangulador, apenas no olho afetado, de acordo com a figura a seguir, nas quantidades de 2 Unidades em cada um desses pontos. Financiamento próprio: 1500,00 reais. Início previsto 01/11/22 a 15/12/22.	Considerações Finais a critério do CEP: Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação "relatório" para que sejam devidamente apreciados no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, Item XI, 2.d.																														
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Conforme considerações da versão 2, do projeto já aprovado anteriormente, segue as mesmas considerações: 1- Folha de rosto preenchida e assinada:	Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:																														
Endereço: Rodovia BR 317, n. 6114 - Bloco G, Sala 24 Bairro: Saldão para Atzipa CEP: 87.035-510 UF: PR Município: MARINGÁ Telefone: (41)3033-5040 Fax: (41)3225-5009 E-mail: comitedetica@uninga.edu.br	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="839 898 933 907">Tipo Documento</th> <th data-bbox="933 898 1013 907">Arquivo</th> <th data-bbox="1013 898 1077 907">Postagem</th> <th data-bbox="1077 898 1141 907">Autor</th> <th data-bbox="1141 898 1211 907">Situação</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="839 907 933 918">Informações Básicas do Projeto</td> <td data-bbox="933 907 1013 918">PB_INFORMACOES_BASICAS_202304 9_EI.pdf</td> <td data-bbox="1013 907 1077 918">11/10/2022 12:18:45</td> <td data-bbox="1077 907 1141 918">ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA</td> <td data-bbox="1141 907 1211 918">Aceito</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 918 933 929">Projeto Detalhado / Brochura</td> <td data-bbox="933 918 1013 929">projeto06pesquisamestrado.docx</td> <td data-bbox="1013 918 1077 929">18/08/2022 17:53:30</td> <td data-bbox="1077 918 1141 929">ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA</td> <td data-bbox="1141 918 1211 929">Aceito</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 929 933 940">Recurso Anexado pelo Proprietário</td> <td data-bbox="933 929 1013 940">carta.docx</td> <td data-bbox="1013 929 1077 940">18/08/2022 17:53:37</td> <td data-bbox="1077 929 1141 940">ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA</td> <td data-bbox="1141 929 1211 940">Aceito</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 940 933 952">TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Justificativa</td> <td data-bbox="933 940 1013 952">TCLÉ.docx</td> <td data-bbox="1013 940 1077 952">18/08/2022 17:49:38</td> <td data-bbox="1077 940 1141 952">ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA</td> <td data-bbox="1141 940 1211 952">Aceito</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 952 933 963">Folha de Rosto</td> <td data-bbox="933 952 1013 963">folhadorsto.pdf</td> <td data-bbox="1013 952 1077 963">08/06/2022 17:23:12</td> <td data-bbox="1077 952 1141 963">ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA</td> <td data-bbox="1141 952 1211 963">Aceito</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação	Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_202304 9_EI.pdf	11/10/2022 12:18:45	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito	Projeto Detalhado / Brochura	projeto06pesquisamestrado.docx	18/08/2022 17:53:30	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito	Recurso Anexado pelo Proprietário	carta.docx	18/08/2022 17:53:37	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito	TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Justificativa	TCLÉ.docx	18/08/2022 17:49:38	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito	Folha de Rosto	folhadorsto.pdf	08/06/2022 17:23:12	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação																											
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_202304 9_EI.pdf	11/10/2022 12:18:45	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito																											
Projeto Detalhado / Brochura	projeto06pesquisamestrado.docx	18/08/2022 17:53:30	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito																											
Recurso Anexado pelo Proprietário	carta.docx	18/08/2022 17:53:37	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito																											
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Justificativa	TCLÉ.docx	18/08/2022 17:49:38	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito																											
Folha de Rosto	folhadorsto.pdf	08/06/2022 17:23:12	ANA SILVIA NOGUEIRA GARCIA	Aceito																											
Página 02 de 04	Página 03 de 04																														

FACULDADE INGÁ / UNINGÁ/PR
Continuação de Parecer 5.757.954
Aprovado Necessita Apreciação da CONEP: Não
MARINGÁ, 15 de Novembro de 2022
Assinado por: Dalene Pereira Camacho (Coordenadora)
Endereço: Rodovia BR 317, n. 6114 - Bloco G, Sala 24 Bairro: Saldão para Atzipa CEP: 87.035-510 UF: PR Município: MARINGÁ Telefone: (41)3033-5040 Fax: (41)3225-5009 E-mail: comitedetica@uninga.edu.br
Página 04 de 04

ANEXO 2 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE JARKOVIC (JRS) PARA MENSURAR A SEVERIDADE E FREQUÊNCIA DO BLEFAROESPASMO.

ESCALA JRS

SEVERIDADE

0	SEM SINTOMAS
1	AUMENTO DO PISCAR, PRODUZIDO PELA AÇÃO DE ESTÍMULOS EXTERNOS (LUZ, VENTO, LEITURA)
2	PISCAR LEVE E ESPONTÂNEO, CLARAMENTE VISIVEL E AS VEZES INCÔMODO
3	ESPASMOS MODERADOS E CLARAMENTE VISÍVEIS
4	ESPASMOS GRAVES, PODENDO COMPROMETER OUTROS MUSCULOS DA FACE

FREQUÊNCIA

0	SEM SINTOMAS
1	LIGEIRAMENTE AUMENTANDO A FREQUENCIA DE INTERMITÊNCIA
2	DURAÇÃO DO PISCAR INDIVIDUAL INFERIOR A UM SEGUNDO
3	ESPASMOS DA PÁLPEBRA COM DURAÇÃO SUPERIOR A UM SEGUNDO, MAIS DE 50% DO TEMPO ACORDADO COM OLHOS ABERTOS
4	CEGUEIRA FUNCIONAL CAUSADA PELO FECHAMENTO PROLONGADO DOS OLHOS POR MAIS DE 50% DO TEMPO DE VIGILIA

A AVALIACAO MEDE A GRAVIDADE E A FREQUÊNCIA EM CADA CASO EM UMA ESCALA DE 5 ÍTENS.

O TOTAL É CORRESPONDENTE A SOMA DAS DUAS SUBPONTUAÇÕES:

Nome paciente: _____

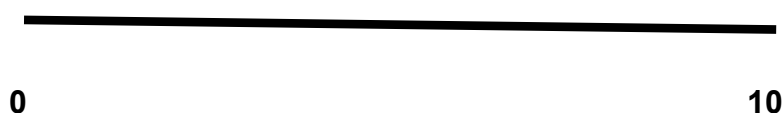
Assinatura paciente: _____

Pesquisador: _____

ANEXO 3. ESCALA VISUAL ANALÓGICA UTILIZADA PARA VERIFICAR O BEM-ESTAR DO PACIENTE ANTES E APÓS A APLICAÇÃO COM TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.

EVA

Utilização da escala visual analógica (EVA) para mensurar sensação de bem-estar relacionadas a estética facial do paciente devido ao Blefaroespasma.



A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor, e neste estudo usaremos para mensurar a sensação de bem-estar relacionadas a estética facial do paciente quanto as contrações musculares (blefaroespasmos) no paciente. É útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora do acometimento. A EVA será utilizada no início e no final da terapia, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar o paciente quanto ao seu grau de satisfação estético, sendo que **0** significa **AUSÊNCIA de bem-estar devido aos espasmos**, e **10** **COMPLETO bem-estar MESMO COM OS ESPASMOS**.

Nome paciente: _____

Assinatura paciente: _____

Pesquisador: _____

ANEXO 4. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Número do CAAE: 59992722.5.0000.5220

APRESENTAÇÃO DA PESQUISA:

TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMENTO DO BLEFAROESPASMO

Você está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa , que será realizada pela Uningá sob a responsabilidade da pesquisadora Dra Ana Sílvia Nogueira Garcia CROMG 26479. As informações presentes neste documento foram fornecidas pela pesquisadora Dra Ana Sílvia Nogueira Garcia Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que ficará com você e outra que ficará com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se tiver perguntas antes ou mesmo depois assinar o Termo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, você pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá qualquer tipo de penalização ou prejuízo se você não quiser participar ou se retirar sua autorização em qualquer momento, mesmo depois de iniciar sua participação na pesquisa. É importante realizar esta pesquisa porque se trata de um tratamento minimamente invasivo, seguro e eficaz, o qual reduz consideravelmente os espasmos devolvendo a sociabilidade e com isto elevando a autoestima dos pacientes acometidos pelos espasmos hemifaciais.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivos: O objetivo desta pesquisa será a aplicação de Toxina Botulínica em pacientes com BLEFAROESPASMOS

Procedimentos e metodologias: Participando do estudo você está sendo convidado a utilizar de forma injetável a Toxina Botulínica Tipo A (marca botox – Allergan- Irlanda) nos músculos ao redor do olho acometido pelo blefaroespasmo. A aplicação será única e sem custos

Você **não** deve participar deste estudo se estiver grávida ou amamentando.

Métodos alternativos: Importante ressaltar que existem outros métodos alternativos para o tratamento de blefaroespasmos, como o medicamentoso, e até cirúrgicos. a Toxina Botulínica corresponde a um dos tratamentos disponíveis.

Desconfortos e riscos previstos: Os riscos previstos e descritos na literatura, embora raros, incluem inchaço ou hematomas transitórios no local da injeção (Carruthers e colaboradores) e ptose da pálpebra superior (Wolfgang H. Jost André Kohl). Para sanar os eventos adversos e intercorrências descritos, usam-se os seguintes recursos: As injeções devem ser mais superficiais e evitar a injeção próxima ao músculo elevador da pálpebra superior.

Benefícios: Por ser um paralisador de movimentos musculares, espera-se que a toxina Botulínica lhe beneficie com a diminuição dos blefaroespasmos

Acompanhamento e assistência: o acompanhamento durante a pesquisa deverá ocorrer através do contato telefônico ou presencialmente no consultório com agendamento da consulta.

Forma de contato com os pesquisadores: Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores: Ana Garcia (31) 98807-0000 ou Andrea Sisnando (91) 98826-1352[

Forma de contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos, protegendo os participantes em seus direitos e dignidade. **Em caso de dúvidas, denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre seus direitos como participante da pesquisa, entre em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) UNINGÁ/PR.**

GARANTIAS AOS PARTICIPANTES:

Esclarecimentos: Você será informado e esclarecido sobre os aspectos relevantes da pesquisa, antes, durante e depois da pesquisa, mesmo se esta informação causar sua recusa na participação ou sua saída da pesquisa.

Direito de recusa a participar e direito de retirada do consentimento: Você tem o direito de se recusar a participar da pesquisa e de desistir e retirar o seu consentimento em qualquer momento da pesquisa sem que isso traga qualquer penalidade ou represálias de qualquer natureza e sem que haja prejuízo ao seu tratamento iniciado ou por iniciar

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e as informações obtidas durante a pesquisa só serão acessadas pelos pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, informações que possam identificá-lo não serão mostradas ou publicadas

Ressarcimento: Você será ressarcido de todas as despesas causadas pela participação na pesquisa.

Indenização e medidas de reparação: Não há previsão de indenização ou de medidas de reparo, pois não há previsão de risco ou de dano pela participação na pesquisa, mas você tem o direito de buscar indenização e reparação se se sentir prejudicado pela participação na pesquisa

Entrega de via do TCLE: Você receberá uma via deste Termo assinada e rubricada pelo pesquisador.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e desconfortos que esta pode acarretar, aceito participar e declaro ter recebido uma via original deste documento rubricada em todas as folhas e assinada ao final, pelo pesquisador e por mim:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico:

e-mail (opcional):

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL
LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Destino final dos dados obtidos pelo TCLE:

Os dados do TCLE serão mantidos com a pesquisadora principal em arquivo pessoal, e não acessível a outras pessoas, durante 30 anos.

_____ Data: ____/____/____.
(Assinatura do pesquisador)