

NILZA MINGUINI

**USO COADJUVANTE DE TOXINA BOTULÍNICA A
INTRAOPERATÓRIA NA CORREÇÃO MONOCULAR DE
ESTRABISMOS HORIZONTAIS DE ÂNGULOS GRANDES
SOB ANESTESIA LOCAL: resultados cirúrgicos**

CAMPINAS

Unicamp

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**USO COADJUVANTE DE TOXINA BOTULÍNICA A
INTRAOPERATÓRIA NA CORREÇÃO MONOCULAR DE
ESTRABISMOS HORIZONTAIS DE ÂNGULOS GRANDES
SOB ANESTESIA LOCAL: resultados cirúrgicos**

NILZA MINGUINI

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração em Oftalmologia, sob orientação do **Prof. Dr. NEWTON KARA-JOSÉ** e co-orientação da **Profa. Dra. KEILA M. MONTEIRO DE CARVALHO**

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M663u Minguini, Nilza, 1964-
Uso coadjuvante de toxina botulínica a intraoperatória
na correção monocular de estrabismos horizontais de
ângulos grandes sob anestesia local: resultados
cirúrgicos. / Nilza Minguini. -- Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Newton Kara-José
Coorientador: Keila Miriam Monteiro de Carvalho
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estrabismo-cirurgia. 2. Toxina botulínica. 3.
Exotropia. 4. Esotropia. 5. Blefaroptose. I. Kara-José,
Newton. II. Carvalho, Keila Miriam Monteiro de. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Surgery associated to intraoperative botulinum toxin-a for large angle horizontal strabismus: surgical results.

Palavra-chave em inglês:

Strabismus surgery

Botulinum toxin

Exotropia

Esotropia

Blepharoptosis

Área de concentração: Oftalmologia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Newton Kara-José [Orientador]

Keila Miriam Monteiro de Carvalho [Coorientador]

Silvana Artioli Schellini

Maria de Lourdes Veronese Rodrigues

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira

José Paulo Cabral de Vasconcellos

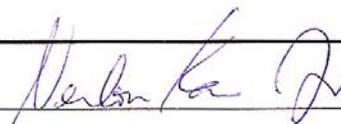
Data da defesa: 29-06-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca examinadora de Tese de Doutorado

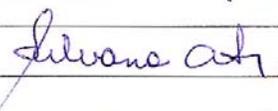
Nilza Minguini

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Newton Kara José



Membros:

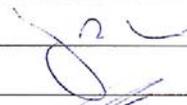
Professor (a) Doutor (a) Silvana Artioli Schellini



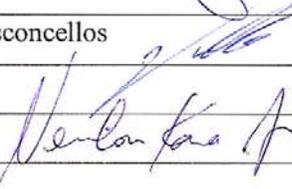
Professor (a) Doutor (a) Maria de Lourdes Veronese Rodrigues



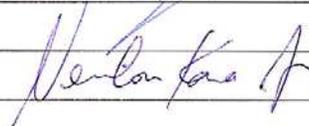
Professor (a) Doutor (a) Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira



Professor (a) Doutor (a) José Paulo Cabral de Vasconcellos



Professor (a) Doutor (a) Newton Kara José



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/06/2011

Dedico este trabalho...

À minha amada família e
a todos os grandes nomes da Ciência Médica,
cujas descobertas e contribuições
salvam preciosas vidas.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram deste estudo, pelos quais guardo profundo respeito e estima.

Ao Prof. Dr. Newton Kara-José pela oportunidade e apoio.

À Profa. Dra. Keila Monteiro de Carvalho pelas valiosas sugestões.

Ao Dr. Daniel Gustavo Faúndes Hardy pelo trabalho de revisão e apoio incondicional.

À ortoptista Stella Simões pelas avaliações motoras.

À ortoptista Stella Castro pelas sugestões e informações úteis.

Aos Drs. Elzineyde Ribeiro e José Mário Rocha de Andrade, pelo apoio fotográfico.

À amiga Olívia Moreira pelo importante trabalho de revisão do idioma.

Aos Drs. Fábio L. S. Bosso e Fábio Hirata, pelas valiosas contribuições.

Aos estatísticos Helymar da Costa Machado, Eduardo Luiz Hoehne, Cleide Ap. Moreira Silva, Maria Helena de Souza e Andrea Ferreira Semolini pelas análises e sugestões.

À Dra. Lilian Inoue pelo apoio logístico.

Aos membros da banca examinadora pela participação e profissionalismo.

Aos secretários Waltuir C. Nunes, Eliana Pinheiro e Márcia Aguiar.

"Os que se encantam com a prática
sem a ciência
são como os timoneiros que
entram no navio sem timão nem bússola,
nunca tendo certeza do seu destino".

Leonardo da Vinci



RESUMO

Os objetivos do estudo foram pesquisar a existência de efeito coadjuvante da injeção de 5U de toxina botulínica A intraoperatória em cirurgia monocular de retrocesso-ressecção para a correção de estrabismos horizontais de ângulos grandes em adultos e descrever tipos e frequências de efeitos colaterais desse tratamento.

Desenho do estudo: ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego. Vinte e três portadores de desvios horizontais de ângulos grandes foram randomizados em dois grupos: cirurgia associada à injeção intraoperatória de Toxina Botulínica A (CG+TBA) ou apenas cirurgia (CG). Os procedimentos de retrocesso-ressecção foram conduzidos sob anestesia local no olho de pior visão. A injeção de toxina botulínica A foi aplicada no músculo submetido a procedimento de retrocesso após sua tenotomia. Para a avaliação de resultados, foram comparados entre os grupos: as características clínicas, as quantidades de desvio corrigido no último retorno (6 a 12 meses) e entre o primeiro e último retornos, as porcentagens de desvios corrigidos nos retornos de 1 dia, 7 a 15 dias, 1 mês, 3 meses e 6 a 12 meses e as porcentagens de resultados satisfatórios no último retorno.

As médias e desvios-padrão dos ângulos de desvio pré-operatório para os grupos CG+TBA (12 pacientes) e CG (11 pacientes) foram, em dioptrias prismáticas (Dp), respectivamente: $65,8 \pm 14,9$ e $60,0 \pm 16,8$ ($p=0,26$) e as médias e desvios-padrão das quantidades de desvio corrigido em Dp no último retorno foram, respectivamente, $51,5 \pm 14,8$ e $41,3 \pm 14,0$ ($p=0,18$). As porcentagens de desvio corrigido foram significativamente maiores no grupo CG+TBA no retorno de 30 dias ($p=0,05$), nos demais retornos não houve diferenças significativas entre os grupos. As quantidades de desvio corrigido foram significativamente menores no último retorno em relação ao primeiro para ambos os grupos ($p=0,006$) e sem diferença entre eles ($p=0,59$). Não houve diferença significativa entre as porcentagens de resultados satisfatórios entre os grupos no último retorno ($p=0,63$). Os efeitos colaterais da toxina botulínica A mais frequentemente encontrados foram: ptose e desvio vertical transitórios (em 5 dos 12 pacientes tratados).

Assim, a injeção intraoperatória de TBA não aumentou o efeito cirúrgico da correção de estrabismos horizontais de ângulos grandes nos pacientes estudados e provocou alta incidência de ptose palpebral e desvio vertical transitórios.



ABSTRACT

Objective: To investigate the existence of adjuvant effect of botulinum toxin A (5u intraoperative injection) in monocular recess-resection procedure for correction of large angle horizontal strabismus in adults under local anesthesia and to describe types and frequencies of side effects.

Subjects and Methods: A randomized clinical trial. Twenty-three patients with large angle horizontal deviations were randomized into two groups: surgery associated with intraoperative injection of botulinum toxin A (CG+BTA) or surgery only (CG). The recess-resection procedures were performed under local anesthesia on the non-fixating eye. The clinical characteristics, amounts of corrections at the last visit (6 to 12 months) and between the first and last visits, the percentages of changes in the pre-operative deviations at 1 day, 7 to 15 days, 1 month, 3 months and 6 to 12 months, the amount of correction between the first and last post operative visits, and the percentages of satisfactory results were compared between groups at the last visit.

Results: Means and standard deviations of the preoperative angles of deviation for the groups CG+BTA and CG were $65.8 \text{ Dp} \pm 14.9$ and $60.0 \text{ Dp} \pm 16.8$ ($p=0.26$) and the means and standard deviations of the amounts of corrections at the last visit were respectively: $51,5 \text{ Dp} \pm 14,8$ and $41,3 \text{ Dp} \pm 14,0$ ($p=0.18$). The percentages of changes in the pre-operative deviations were significantly higher in the CG + TBA group at 30 days ($p=0.05$), and did not differ between groups at others post operative visits. Amounts of corrections were significantly lower at the last post operative visit in relation to the first for both groups ($p=0.006$) with no difference between them ($p=0.59$). There was no difference between groups in the percentage of satisfactory results at the last visit ($p=0,63$). Side effects of botulinum toxin A more common were: transient ptosis and transient vertical deviation both in 5 of 12 patients treated.

Conclusions: Intraoperative injection of TBA did not increase the effect of surgical correction of horizontal strabismus large angles in the patients studied and led to high incidence of ptosis and vertical deviation transitory.

ABREVIATURAS, SIGLAS E NOTAÇÕES

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AV	Acuidade Visual
CD	Acuidade visual de conta-dedos considerada equivalente ao valor 0,01 da escala decimal e zero, da escala logMAR
CG	Grupo de pacientes submetidos apenas à cirurgia
CG+TBA	Grupo de pacientes submetidos à cirurgia associada à injeção de toxina botulínica A
Delta	Diferença entre desvios inicial e final
Dp	Dioptrias prismáticas
Dp/mm	Dioptrias prismáticas de desvio pré-operatório por milímetro de cirurgia
DP	Desvio padrão
ET	Esotropia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
LogMar	<i>Logarithm of the minimum angle of resolution</i>
M	Média
ml	Mililitros

MM	Acuidade visual de movimento de mãos considerada equivalente ao valor de 0,001 da escala decimal e zero, da escala logMAR
mm	Milímetros
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
P	Significância estatística
TBA	Toxina Botulínica A
TBA+CG	Grupo de pacientes submetidos à injeção de toxina botulínica A associada à cirurgia
U	Unidade
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
XT	Exotropia
%	Porcentagem

	Pág.
Tabela 1 Comparações das características de pacientes entre os grupos.....	52
Tabela 2 Valores de acuidade visual, desvio pré-operatório, quantidades de retrocesso/ressecção e desvio pós-operatório na última visita para ambos os grupos.....	53
Tabela 3 Valores de porcentagens de correção do desvio, Delta e desvios pós-operatórios para cada visita pós-operatória em ambos os grupos.....	54
Tabela 4 Comparações das porcentagens de correção do desvio pré-operatório entre os grupos em cada visita pós-operatória.....	55
Tabela 5 Efeitos adversos e qualidade de resultados dos pacientes submetidos à cirurgia associada à TBA.....	55

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Terminação de um neurônio na junção neuromuscular.....	30
Figura 2 Despolarização da membrana neural pela ativação do complexo SNARE com fusão e exocitose das vesículas na membrana pré-sináptica.....	31
Figura 3 Abordagem do músculo reto medial.....	44
Figura 4 Sutura do músculo reto medial.....	44
Figura 5 Tenotomia do músculo reto medial.....	45
Figura 6 Aplicação de Toxina Botulínica A (ou solução salina 0,9%) no reto músculo medial.....	45
Figura 7 Comparação das médias e desvios-padrão da variável quantidade de correção do desvio entre os grupos na primeira e última visitas pós-operatórias.....	56
Figura 8 Comparação das médias e desvios-padrão da variável quantidade de correção do desvio entre os grupos nas visitas pós-operatórias de 3 meses e de 6 meses ou mais.....	56
Figura 9 Exemplo de paciente do grupo CG + TBA cujo desvio foi totalmente corrigido.....	57
Figura 10 Exemplo de paciente do grupo CG+TBA com resultado final insatisfatório.....	57
Figura 11 Exemplo de ptose incompleta.....	58
Figura 12 Exemplo de ptose quase completa.....	58

	Pág.
RESUMO	vii
ABSTRACT	x
1- INTRODUÇÃO	18
2- OBJETIVOS	22
2.1- Objetivo geral	23
2.2- Objetivos específicos	23
3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3.1- Toxina Botulínica A	25
3.1.1- Uso intraoperatório.....	25
3.1.2- Aspectos históricos e início do uso terapêutico.....	26
3.1.3- Aplicações Atuais.....	28
3.1.4- Mecanismo de ação.....	29
3.1.5- Efeitos colaterais.....	33
3.2- Tratamento do estrabismo	34
3.2.1- Aspectos históricos e gerais.....	34
3.2.2- Correção cirúrgica de estrabismos de ângulos grandes.....	36
4- SUJEITOS E MÉTODOS	38
4.1- Aspectos éticos	39
4.2- Desenho do estudo	39
4.3- Cálculo do tamanho amostral	39

4.4- Critérios de inclusão.....	39
4.5- Critérios de exclusão.....	40
4.6- Variáveis.....	40
4.7- Exame oftalmológico e de motilidade ocular.....	41
4.8- Admissão do paciente ao Centro Cirúrgico Ambulatorial e randomização.....	42
4.9- Preparo do paciente para cirurgia.....	42
4.10- Procedimento anestésico.....	42
4.11- Procedimento cirúrgico.....	43
4.12- Acompanhamento pós-operatório e coleta de dados.....	43
4.13- Análise de dados.....	44
5- RESULTADOS.....	47
5.1- Gerais.....	48
5.2- Comparações entre os grupos.....	48
5.3- Efeitos colaterais dos tratamentos.....	51
6- DISCUSSÃO.....	59
7- CONCLUSÕES.....	69
8- FUTUROS ESTUDOS.....	71
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
10- ANEXOS.....	82
11- APÊNDICES.....	95



1- INTRODUÇÃO

Trata-se de eufemismo afirmar que estrabismo é um problema estético, já que ele fere profundamente os princípios fundamentais da atratividade facial humana e, com isso, afeta muitos aspectos da vida do paciente como: encontrar um parceiro, obter um bom emprego, interagir com seus iguais, podendo até ser fator causador de transtornos psiquiátricos⁽¹⁾.

A cirurgia corretiva pode estar indicada quando a falta de alinhamento ocular for suficiente para produzir um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: diplopia, fusão motora deficiente com astenopia, torcicolo, redução do campo visual binocular e comprometimento da aparência^(2,3).

O tratamento cirúrgico tem se mostrado seguro e eficaz para os problemas funcionais do estrabismo adquirido após a maturidade visual^(4,5). Seus efeitos, enormemente positivos sobre a esfera psicossocial do indivíduo portador, estão se tornando cada vez mais aparentes⁽¹⁾ mesmo para os casos em que os benefícios funcionais advindos sejam limitados.

As técnicas e planos cirúrgicos têm, cada vez mais, enfatizado a precisão de resultados e muito se tem investido para se reduzirem as taxas de insucesso^(6,7) que, no geral, giram em torno de 10 a 30% para cirurgias primárias^(4,8), sendo maiores para re-operações^(9,10).

Incluídos na categoria de desvios que apresentam resultados cirúrgicos menos previsíveis e, por isso, maiores taxas de re-intervenções, estão os estrabismos horizontais de grande ângulo.

Tradicionalmente, o tipo de abordagem cirúrgica preferida para desvios de ângulos maiores que 50 dp tem sido o binocular, com procedimentos em mais de dois retos horizontais⁽¹¹⁾. Por utilizar menores quantidades de retrocesso-ressecção, a cirurgia binocular evita possíveis limitações da movimentação ocular, que ocorreriam com planos cirúrgicos mais generosos, necessários para as correções monoculares^(12,13).

Entretanto, há casos em que a cirurgia binocular é contra-indicada, seja pelo risco de complicações sistêmicas devido à anestesia geral, seja pela recusa do paciente em operar também o olho de melhor visão, considerando riscos de complicações operatórias.

O bloqueio anestésico local apresenta vantagens em relação à anestesia geral: menores taxas de morbidade e mortalidade, menor incidência de náuseas e vômitos, bloqueio do reflexo óculo-cardíaco, rapidez do procedimento e menores custos hospitalares^(14,15,16).

Por essas razões, cirurgiões de estrabismo têm praticado a cirurgia monocular sob anestesia local. Porém há controvérsias sobre as quantidades ideais de retrocesso-resseção, para que as cirurgias monoculares sejam eficazes e não tragam efeitos indesejáveis como limitação de ducções e hipercorreções⁽¹⁷⁾.

No setor de Motilidade Ocular do Hospital de Clínicas da Unicamp, apenas excepcionalmente são realizados retrocessos de reto medial maiores que 7mm. Para retos laterais, o retrocesso máximo praticado é de 9mm, exceto para casos de paralisia do III nervo. Para desvios grandes, são preferidas cirurgias binoculares, como concluído no estudo de Millán, et al.⁽¹⁸⁾.

Neste mesmo hospital, como na maioria dos serviços públicos, a demanda para cirurgias sob anestesia geral é bastante superior à oferta. Por isso a espera para a correção cirúrgica pode chegar a um ano. A anestesia local tem sido uma alternativa para os pacientes adultos que não apresentam contra indicação a ela e que desejam abreviar o período de espera para a correção de seus desvios.

Devido às vantagens do procedimento monocular sob anestesia local, seria desejável viabilizá-lo para a correção de desvios horizontais de grande ângulo sem o risco de ocorrência de limitações de ducções ou hipercorreções.

Um provável aumento do efeito cirúrgico, obtido com o uso intraoperatório da toxina botulínica A (TBA), foi sugerido em três estudos da literatura até o presente momento^(19,20,21). São estudos não controlados que diferem entre si quanto à metodologia e características dos pacientes tratados.

A falta de evidências científicas que permitissem a adoção do uso coadjuvante da toxina botulínica A em cirurgias de estrabismo, levou à idealização deste ensaio clínico.

Foram comparados os resultados cirúrgicos de pacientes submetidos à correção monocular de desvios horizontais de ângulos grandes associada à aplicação de TBA intraoperatória, com os resultados de pacientes submetidos apenas à cirurgia. A presença e tipos de efeitos colaterais dos tratamentos, realizados sob anestesia local, foram descritos.



2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Pesquisar a existência de efeito coadjuvante da injeção de 5U de TBA intraoperatória em cirurgia monocular de retrocesso-ressecção para correção de estrabismos horizontais de ângulos grandes.

2.2- Objetivos específicos

1- Comparar os resultados de dois tratamentos para correção de desvios horizontais de ângulos grandes em pacientes adultos:

A- cirurgia monocular de retrocesso-ressecção associada à injeção de 5U de TBA intra-operatória no músculo retrocedido e

B- cirurgia monocular de retrocesso-ressecção.

2- Avaliar a frequência de efeitos adversos com o uso de ambos os tratamentos



3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1- Toxina Botulínica A

3.1.1- Uso intraoperatório

Um provável benefício do uso adjunto da TBA à cirurgia de estrabismo foi sugerido pela primeira vez por Scott, em 1980, em conclusão de estudo⁽²²⁾ no qual aplicou 56 injeções de TBA em portadores de desvios: *A toxin into extraocular muscle to weaken the muscle appears to be a practical adjunct to surgical correction.*

Em 1998, Owens et al.⁽¹⁹⁾ submeteram três portadores de exotropias de grande ângulo (100 a 110Dp) a cirurgias de retrocesso-ressecção monoculares, utilizando grandes quantidades de retrocesso (10mm) e de ressecção (10mm) em associação à injeção de TBA no músculo reto lateral, obtendo sucesso e estabilidade em dois casos acompanhados por dois anos ou mais e desvio estável de 18 Dp no terceiro paciente.

Khan⁽²⁰⁾, em estudo piloto, apresentou resultados sobre a eficácia do tratamento cirúrgico primário para esotropias de grande ângulo, o qual consistiu em cirurgia em dois retos horizontais associada à injeção simultânea de toxina botulínica A. Sete pacientes, (adultos e crianças), portadores de esotropias foram submetidos a retrocesso bilateral de retos mediais entre 6,5 e 9mm com injeções de TBA também bilaterais. Um paciente foi submetido à cirurgia de retrocesso-ressecção monocular com injeção simultânea de TBA no reto medial. O autor concluiu que o procedimento bilateral com injeção simultânea de TBA é seguro e eficaz para esotropias de grande ângulo e que estudos mais extensivos estariam indicados para comprovar seus achados.

Öskan⁽²¹⁾ utilizou 5U de TBA intraoperatórias no reto horizontal submetido a retrocesso em 10 indivíduos adultos portadores de desvios horizontais de ângulos grandes, 7 portadores de esotropia e 3, de exotropia. O período de seguimento variou entre 8 e 40 meses. A média de desvio final para o grupo de esotropia foi de $13 \pm 9,6$ Dp e para o grupo de exotropia foi de $4,7 \pm 5$ Dp. Os resultados mostraram 70% de sucesso definido como desvio final

menor ou igual a 10 Dp de eso ou exotropia. Os autores concluíram que seus resultados sugerem que a combinação de TBA com cirurgia pode aumentar a correção esperada da cirurgia convencional sobre retos horizontais.

3.1.2- Aspectos históricos e início do uso terapêutico

A TBA é uma exotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, um gram-positivo anaeróbico, cujo nome latino *botulus*, significa salsicha⁽²³⁾. É considerada a mais potente toxina biológica da natureza⁽²⁴⁾ e um agente causador de intoxicações alimentares muitas vezes fatais (*sausage poisoning*)⁽²⁵⁾.

A toxina, como arma biológica, apresenta extrema potência e letalidade⁽²⁴⁾. Segundo Dutton e Fowler⁽²⁶⁾, durante a Segunda Guerra Mundial, Edward Schantz (1908-2005), bioquímico americano, trabalhando nos laboratórios da “US National Academy of Sciences”, em Maryland, preparou grande quantidade da droga para uso do governo e instituições acadêmicas.

Segundo Erbguth e Naumann⁽²⁷⁾, as primeiras investigações sobre a toxina botulínica foram realizadas pelo jovem médico alemão e poeta romântico Justinus Kerner (1786-1862) entre os anos de 1817 e 1822 e, alguns anos mais tarde, Müller, outro médico alemão, descreveu os sintomas do botulismo como Doença de Kerner.

Segundo Erbguth⁽²⁸⁾, Kerner coletou dados sobre 230 casos de botulismo ocorridos entre 1820 e 1830 e forneceu relevante e completa descrição do quadro clínico do botulismo: desaparecimento do fluído lacrimal, pele seca, paralisias (ocular, da deglutição, dos músculos somáticos) e supressão de saliva e muco. Ele extraiu a toxina, um ácido graxo, de enlatados, demonstrou seus efeitos em animais e concluiu corretamente que paralisava a função parassimpática. Além disso, propôs o uso da toxina em enfermidades neurológicas como coréia, que são caracterizadas por movimento motor excessivo⁽²⁸⁾.

Em 1895, o Professor Emile Pierre Marie van Ermengem, bacteriologista belga, isolou a bactéria de uma refeição de presunto preservado, que matou três músicos na Bélgica⁽²⁹⁾.

Foi somente após 160 anos dos primeiros trabalhos de Kerner que se implementou a ideia do uso terapêutico da TBA. O primeiro estudo sobre o emprego da TBA em humanos foi realizado em pacientes estrábicos e publicado por Scott et al. em 1973⁽³⁰⁾. Inspirados em experimentos do neurologista americano, Daniel B. Drachman, que usava a toxina para provocar paralisia muscular em animais^(31,32), Scott e colegas desenvolveram, entre 1972 e 1989, procedimentos que propiciaram a aprovação e aplicação médica segura do fármaco⁽³³⁾. Scott e sua equipe deram o primeiro passo na trajetória rumo ao alcance de um antigo sonho de estrabólogos: reforçar músculos hipofuncionantes e enfraquecer hiperfuncionantes, sem intervenção cirúrgica. Foram, também, os pioneiros no uso terapêutico da TBA em estrabismo, blefaroespasma, espasmo muscular de membros inferiores e torcicolo.

Para chegar à comprovação da utilidade terapêutica da TBA, iniciaram os experimentos com quatro tipos de drogas neurotóxicas em músculos extraoculares de macacos Rhesus⁽³⁰⁾: a DFP (di-isopropil-fluorofosfato), bungarotoxina A (isolada do veneno da cobra *Bungarus multicinctos*), álcool e a toxina botulínica A. Somente a última atendeu às condições para ser utilizada na correção do estrabismo: poucos efeitos colaterais oculares (ptose com duração de 6 semanas) ou sistêmicos e modificação do equilíbrio oculomotor de forma transitória ou permanente. Oito tipos de toxina botulínica foram testados, tendo sido escolhido o tipo A por ter sido o que melhor manteve o efeito.

Segundo Dutton e Fowler⁽²⁶⁾, pouco tempo depois de sua primeira publicação sobre o uso clínico da TBA, Scott formou sua própria companhia para produzir a toxina sob o nome comercial de *Oculinum* e iniciou ensaios clínicos sobre o uso de TBA em estrabismo e blefaroespasma financiados pelo FDA. Em 1989, o FDA aprovou *Oculinum* para tratamento do estrabismo, blefaroespasma e espasmo hemifacial para pacientes maiores de 12 anos⁽²⁶⁾.

Os laboratórios Allergan adquiriram o direito de comercializar a toxina em 1991 e mudaram seu nome comercial para *Botox*⁽²⁶⁾.

Observações de pacientes tratados com TBA para blefaroespasmto concluíram que um efeito adicional do fármaco era produzir uma aparência de “despreocupação”, o que inspirou estudos adicionais sobre potenciais aplicações cosméticas⁽²⁶⁾.

3.1.3- Aplicações atuais

Durante as últimas três décadas, a toxina tem sido produzida comercialmente para diversas aplicações médicas⁽³⁴⁾.

Desde os primeiros estudos sobre TBA em estrabismo realizados na década de 70, seu uso tem se difundido a muitas especialidades da Medicina, com aplicações terapêuticas⁽³⁵⁾ e cosméticas⁽³⁶⁾. Desde 1989, a TBA tem se revelado terapia efetiva para mais de 100 distúrbios clínicos caracterizados por envolvimento da atividade muscular, excessivo tônus muscular, síndromes dolorosas e condições hipersecretórias.

Alguns exemplos de suas aplicações fora da Oftalmologia são: distonias regionais e focais, tremores essenciais, distúrbios neuromusculares da paralisia cerebral, síndromes dolorosas como neuralgia do trigêmio, dores miofasciais, dores lombares, distúrbios genito-urinários como fissuras anais, oromandibulares como bruxismo, hipertrofia massetérica, disfagia espástica e aplicações estéticas como redução de rugas e elevação de sobrancelhas.

Dentre suas aplicações oftalmológicas estão: retração palpebral, hipersecreção lacrimal, nistagmo, oscilopsia, entrópio espástico e ptose protetora⁽²⁶⁾.

Em estrabismo, sua aplicação consiste em inibir transitoriamente a contração do músculo determinante do desvio. Entretanto, segundo recente revisão sistemática da literatura conduzida por Rowe e Noonan, não existe recomendação clara quanto ao uso de toxina botulínica em transtornos da

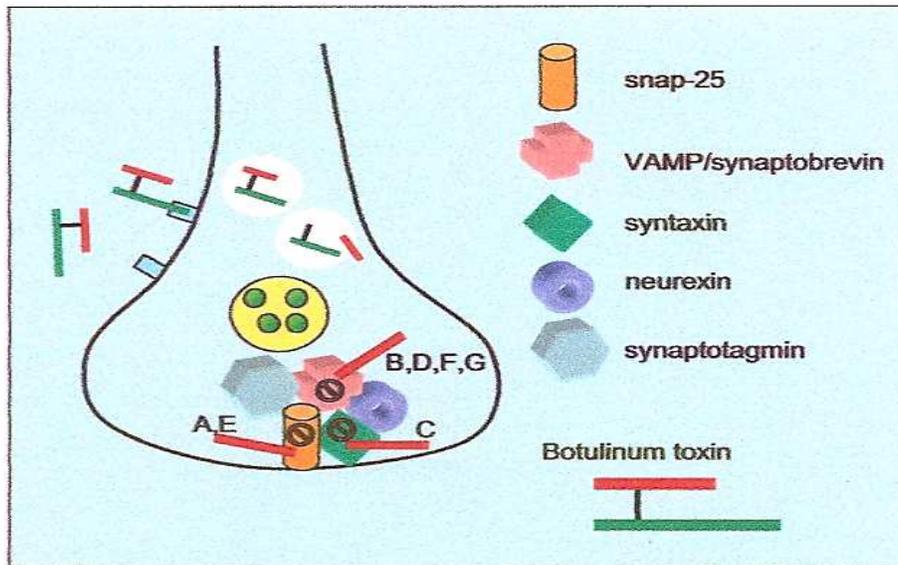
motilidade ocular⁽³⁷⁾. A revisão objetivou determinar quais os tipos de estrabismos que seriam particularmente beneficiados com o tratamento com TBA. Também investigou a existência de evidências sobre a relação dose/efeito e as taxas de complicação. Concluíram que a maioria das publicações da literatura consiste de estudos retrospectivos ou revisão de casos e que, apesar desses estudos adicionarem úteis informações descritivas, ainda há necessidade de fortes evidências a respeito do uso de TBA como modalidade independente para o tratamento do estrabismo.

Três ensaios clínicos controlados e randomizados sobre usos terapêuticos da TBA em estrabismos mostraram conclusões variadas: falta de evidência de efeito profilático na paresia aguda de VI nervo⁽³⁸⁾, respostas insatisfatórias de pacientes com desvios horizontais sem visão binocular⁽³⁹⁾ e ausência de diferença na resposta à toxina e cirurgia de pacientes que precisaram repetir tratamento para esotropias adquiridas ou infantis⁽⁴⁰⁾.

3.1.4- Mecanismo de ação

Evidências atuais indicam que a toxina age de forma pré-sináptica como um forte bloqueador da transmissão colinérgica⁽⁴¹⁾. Ela afeta diretamente a liberação de acetilcolina no nível das terminações nervosas. Esse efeito não é consequência da interferência no neurônio motor, nem causa inibição da síntese ou armazenamento da acetilcolina, não havendo, tampouco, impedimento da excitabilidade ou condução elétrica nos músculos e nervos completamente bloqueados pela toxina. A TBA bloqueia a ação do cálcio e impede a liberação de acetilcolina criando uma barreira química no nível da placa motora.

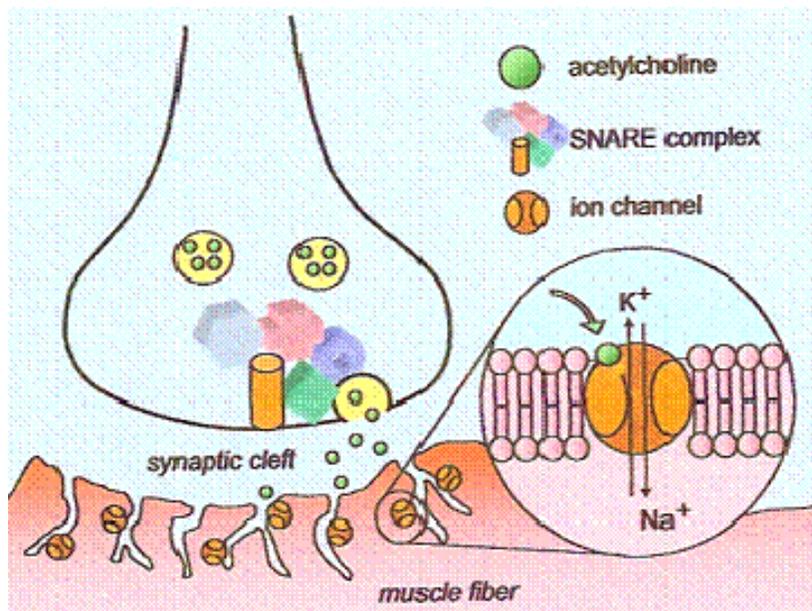
As vesículas de acetilcolina na terminação nervosa estão associadas a um complexo de proteínas agregadas chamado de SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor). (Figura 1).



Fonte: *Botulinum Toxin in Ophthalmology*⁽²⁶⁾.

Figura 1- Terminação de um neurônio na junção neuromuscular. Vesículas sinápticas contendo acetilcolina estão associadas ao complexo SNARE, agregado de proteínas requerido para a liberação do neurotransmissor para o intervalo sináptico.

A fim de realizar a transmissão através da junção neuromuscular, as vesículas de acetilcolina devem se esvaziar na fenda sináptica, onde o neurotransmissor se liga aos receptores específicos que provocam a abertura dos canais de íons, resultando em despolarização e contração do músculo estriado adjacente (Figura 2).



Fonte: *Botulinum Toxin in Ophthalmology*⁽²⁶⁾.

Figura 2- Despolarização da membrana neural pela ativação do complexo SNARE com fusão e exocitose das vesículas na membrana pré-sináptica. A acetilcolina se liga a receptores da membrana muscular abrindo os canais de íons que inicia a contração.

As moléculas de TBA são sequências de proteínas longas com três campos (posições ativas da molécula). O primeiro campo se une a receptores situados exclusivamente sobre as terminações nervosas. A endocitose leva a toxina para a terminação nervosa dentro de vesículas. O segundo campo permite que a toxina tome o citoplasma da célula nervosa a partir das vesículas.

O terceiro campo atua como uma enzima, cada tipo de toxina cortando um sítio diferente e específico sobre uma das três proteínas requeridas, a fim de unir as vesículas à membrana da célula neuronal para a exocitose de acetilcolina⁽⁴²⁾. Essa parte enzimática da molécula da toxina não é transportada por fluxo axoplasmático, ficando ativa na terminação nervosa durante um a três meses.

A inibição da exocitose da acetilcolina pela TBA é temporária e a neuro transmissão é, posteriormente, restaurada. O processo de recuperação funcional não está ainda completamente entendido, mas parece ocorrer devido a diversos mecanismos. O mais importante é o brotamento não colateral de fibras nervosas originado no axônio terminal não mielinizado, próximo ao final da terminação⁽⁴³⁾.

Frente à restauração da função sináptica, cerca de 90 dias após a exposição à TBA, existe uma retração concomitante desses brotamentos⁽⁴⁴⁾. O complexo SNARE de proteínas pode também ser regenerado no corpo celular, de onde ele migra para a terminação. Além disso, os canais de sódio e os receptores de acetilcolina extra-juncional aparecem e os níveis de acetilcolina se normalizam⁽⁴⁵⁾.

O efeito biológico da toxina é expresso em termos de unidades (U). Uma unidade (1U) é definida como a quantidade de toxina que é letal em 50% de camundongos fêmeas Swiss-Webster, após injeção intraperitoneal, a LD50. O estabelecimento de efeito clínico ocorre entre 1 e 3 dias, com benefício máximo ocorrendo em 5 dias para os casos de espasmo palpebral⁽⁴⁶⁾. Porém, é frequente que o início do efeito tenha início após 1-2 semanas ou mais, e atinja o pico por volta de 2 a 4 semanas. O benefício clínico dura ao redor de 3-4 semanas na maioria dos pacientes, mas pode variar de poucas semanas até 6 meses ou mais⁽²⁶⁾.

Scott⁽⁴⁷⁾ relatou que a placa mioneural e as fibras musculares sofrem alterações que podem ser observadas por microscopia eletrônica até o momento em que os músculos readquiram suas funções. Clinicamente, tem-se observado que os sobreviventes da intoxicação botulínica sistêmica, com paralisia total, podem recuperar função músculo-esquelética normal. As alterações dos músculos são consideradas atrofia secundárias devidas à ausência de impulsos colinérgicos. A denervação induzida pela TBA não altera contraturas decorrentes a fibrose muscular. Por isso o tratamento com a droga não traz benefícios para portadores de estrabismos secundários a doença de Graves.

Apesar de seu efeito transitório, o tratamento com a droga associada à cirurgia parece resultar em ação persistente no tratamento de alguns tipos de estrabismo⁽¹⁹⁾. Ao atuar em um músculo hiperfuncionante, a ação do fármaco reverte o desequilíbrio, provocando uma alteração da relação agonista/antagonista em direção aos níveis normais.

Segundo a teoria de Scott⁽⁴⁷⁾, os músculos mudam o alinhamento dos olhos, em sua maior parte, mediante a adaptação de sua longitude à nova posição, através da adição ou supressão de sarcômeros. Evidências dessa teoria foram obtidas anteriormente, por ele mesmo, em 1994⁽⁴⁷⁾ no seguinte experimento: em três macacos, o olho direito foi movido 30 a 45 graus lateralmente através de sutura do globo à parede da órbita. Em dois animais, sacrificados imediatamente após a sutura, o exame histológico revelou que o reto medial e seus sarcômeros estavam alongados e o reto lateral e seus sarcômeros, encurtados, comparativamente aos músculos do olho contralateral não operado. No terceiro animal, após manutenção da exotropia por dois meses, os comprimentos dos músculos mudaram, mas o comprimento dos sarcômeros era similar àqueles do olho controle. Os autores interpretaram esse fato como sendo indicativo da adição de sarcômeros ao reto medial alongado e remoção dos mesmos do reto lateral encurtado e que essa adaptação do comprimento muscular poderia explicar a persistência do reposicionamento do globo após períodos de desvios devidos a paralisias, traumas ou tratamento com TBA.

Portanto o efeito persistente da ação da TBA seria similar a de uma cirurgia: alongamento do músculo injetado e encurtamento de seu antagonista direto.

3.1.5- Efeitos colaterais

Spencer & Mc Neer⁽⁴⁸⁾ descreveram estudos histológicos em músculos extraoculares de primatas antes e depois do uso da TBA. As análises mostraram atrofia acentuada de um tipo específico de fibras, que se localizam na camada

orbitária. Esse tipo de fibra muscular é monoinervada, apresentando uma resposta rápida ao ser estimulada, resistente à fadiga e que requer grandes quantidades de oxigênio. Acredita-se que seja a responsável inicial pela quebra da inércia no início do movimento ocular, depois da contração, ainda que possa ser ativada durante qualquer movimento sacádico. Essas fibras musculares estão situadas superficialmente, não se estendem ao longo de todo o músculo, sua localização está bem posterior à inserção (a 17mm nos músculos retos) e parecem ser fibras mais sensíveis à TBA. O descobrimento desse tipo de fibra contribuiu para explicar a alta incidência de ptose palpebral com o uso da TBA. Por estar constituído de aproximadamente 90% dessas fibras, o músculo elevador da pálpebra é altamente suscetível a qualquer difusão do medicamento dos tecidos adjacentes. A porcentagem dessas fibras nos músculos retos é de 27%.

Ptose palpebral é uma das complicações mais frequentes no tratamento do blefaroespasmó com TBA e resulta da passagem da TBA através do septo orbitário, por difusão ou colocação inadvertida⁽²⁶⁾. É geralmente transitória, desaparecendo em até 8 semanas, sendo raros os casos de persistência maior do que 6 meses. A incidência relatada em ensaios clínicos varia de 24% a 55%⁽³⁷⁾. Uma das maneiras de se limitar a difusão do fármaco é manter-se baixo o volume, preconizando-se, no máximo, 0,1ml. Para aumento da dose, deve-se aumentar apenas sua concentração. Outra maneira é trazer o paciente para a posição vertical imediatamente após a injeção⁽⁴⁹⁾.

3.2- Tratamento do estrabismo

3.2.1- Aspectos históricos e gerais

Paulo de Aegina na Grécia, por volta do ano de 650 d.C., foi um dos primeiros a sugerir um tratamento para o estrabismo, utilizando-se de uma máscara com duas perfurações, uma diante de cada olho na tentativa de mudá-los para a posição correta. Buffon, na França em 1743, foi o primeiro a instituir o tratamento clínico do estrabismo, cobrindo o olho bom para estimular o uso do olho desviado. Taylor em 1736 em tentativa de restaurar o alinhamento ocular

realizava um procedimento rudimentar que consistia em tracionar a conjuntiva para o lado oposto ao desvio e cobrir o olho fixador. Parece que também seccionava o reto medial nos casos de estrabismo convergente. Em 1839, Stromeyer realizou a tenotomia no vivo, após tê-la praticado no cadáver. Prince, em 1887, realizou o primeiro retrocesso de reto medial, técnica reproduzida e aperfeiçoada por Jameson por volta de 1922⁽⁵⁰⁾.

É possível atuar cirurgicamente em qualquer dos seis músculos extraoculares e, basicamente, existem três classes de cirurgias: as debilitantes, as fortalecedoras e as transposições, que mudam a direção de ação dos músculos.

A maior parte dos desvios horizontais é corrigida por meio da técnica de retrocesso-ressecção. O retrocesso é um procedimento debilitante e a ressecção, de fortalecimento. A palavra “fortalecimento” deve ser entendida com a ressalva de que a ressecção não aumenta a força do músculo e sim, sua tensão devido ao encurtamento.

O diagnóstico e tratamento do estrabismo devem ser realizados sem atrasos, seja qual for a idade em que se inicie o desvio. Preconiza-se que o estrabismo de aparecimento até os seis meses de vida seja corrigido por volta dos 12 meses ou, no máximo, até os 18 meses⁽⁵¹⁾, para que as chances de desenvolvimento de fusão, ainda que periférica, possam existir.

Crianças e adultos com estrabismos adquiridos após a maturação da visão binocular são suscetíveis à ruptura permanente da fusão sensorial^(52,53,54). O intervalo crítico para restauração da binocularidade é curto: três meses para crianças e doze, para adultos⁽⁵²⁾. Felizmente, a correção de estrabismos adquiridos está associada à recuperação da fusão⁽⁵³⁾, sendo a duração do estrabismo e existência de estereopsia prévia, fatores associados a bom prognóstico.

Uma maior facilidade de acesso aos serviços de saúde, bem como a disseminação da informação em saúde ocular^(55,56), antecipam a procura de tratamento adequado para o estrabismo, antes que perdas visuais definitivas ocorram⁽⁵⁷⁾.

Oitenta por cento do atendimento oftalmológico da população brasileira é feito pelo SUS (Sistema Único de Saúde), que dispõe de 2.374 unidades de saúde oftalmológica. O número de oftalmologistas totaliza 5.701 profissionais⁽⁵⁸⁾. Porém a heterogeneidade de distribuição dos profissionais da Oftalmologia do SUS pelo território brasileiro é marcante. Enquanto no eixo Rio-São Paulo existe um oftalmologista para cada 10.757 habitantes, no Acre encontra-se um oftalmologista para cada 378.000 habitantes⁽⁵⁸⁾. Assim, é provável que muitos adultos ainda continuem trazendo da infância seus estrabismos e sequelas, sendo a ambliopia a mais comum⁽⁵⁵⁾.

3.2.2- Correção cirúrgica de estrabismos de ângulos grandes

Lau e et al.⁽⁵⁹⁾ mostraram que a taxa de sucesso da cirurgia em três músculos horizontais foi maior para casos de exotropias menores que 80 Dp (84.2%), em comparação com desvios maiores (40%).

Alguns cirurgiões, como Gigante e Bicas⁽⁶⁰⁾, defendem a utilização de quantidades maiores de retrocesso-ressecção. Em recente estudo, os autores aplicaram tratamento cirúrgico em uma série de 46 portadores de esotropias de 50 Dp ou mais, os quais foram submetidos a “amplos recuos” de retos mediais (6 a 10mm) e “grandes ressecções” dos laterais (8 a 10mm). Observaram que os resultados foram compatíveis com os da literatura em geral e que a motilidade do olho operado apresentou pequena limitação em adução. Suas conclusões foram: “entende-se ser possível afirmar que a cirurgia monocular de recuo-ressecção pode ser considerada opção viável para esotropias de grande ângulo, tanto para adultos quanto para crianças, bem como para amblíopes e não amblíopes”

Meireles-Teixeira et al.⁽⁶¹⁾ relataram resultados cirúrgicos de 17 pacientes portadores de esotropias não-acomodativas de grande ângulo associadas à baixa acuidade visual unilateral operados sob anestesia tópica. As cirurgias foram realizadas no olho de pior visão. Utilizaram recuos entre 6 e 9mm e ressecções entre 6 e 12mm. Nove dos 17 casos apresentavam desvios pré-operatórios maiores de 65 Dp. Destes, sete obtiveram bons resultados

cirúrgicos definidos como rotações binoculares de até -2 de reto medial e +2 de reto lateral e desvio residual dentro da faixa de 15 Dp de convergência ou divergência.

Millán et al. também relataram resultados de cirurgias monoculares sob anestesia local para desvios horizontais de ângulos grandes⁽⁶²⁾, definindo sucesso como desvio residual até 15 Dp. Os planos foram idealizados para cirurgia em dois tempos, razão pela qual as quantidades de retrocesso- ressecção não foram máximas. Mesmo assim, obtiveram sucesso em todos os pacientes com desvios menores de 65 Dp, tendo sido dispensada, para esses casos, a cirurgia do olho contralateral. Houve necessidade de re-intervenção para todos portadores com desvios de 65 Dp ou maiores (25 entre 92 casos). Para os que foram operados novamente obteve-se sucesso em todos os casos.

Diferenças entre os estudos de Meireles-Teixeira e de Millán foram as quantidades de cirurgia aplicadas e as porcentagens de desvios maiores de 65 Dp. Para estes, Meireles-Teixeira usou retrocessos entre 7 e 9mm, enquanto que Millán usou retrocessos maiores do que 6mm (7 e 8mm) somente para ângulos de 90 Dp ou mais. Para David Plager⁽⁶³⁾, recuos de retos mediais de 7mm propostos para grandes esodesvios têm sido apontados como causadores de elevadas taxas de exotropia.

Stager et al.⁽⁶⁴⁾, avaliando resultados de 88 pacientes submetidos a retrocessos de retos mediais de 7mm para o tratamento da esotropia congênita, encontraram que a taxa de exotropia tardia (com aparecimento em média aos 26.8 meses após a cirurgia) foi de 27% e consideraram necessária a realização de estudos controlados, para comprovar a influência de recuos maiores que 6mm no aparecimento de exotropia consecutiva.

Há evidências de que a cirurgia monocular possa ser mais eficaz com o aumento das quantidades de retrocesso e ressecção dos músculos horizontais, mas não existem ensaios clínicos randomizados e controlados que comprovem essas evidências.



4- SUJEITOS E MÉTODOS

4.1- Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP/CEP parecer número 427/2006 CAAE: 0334.0.146.000-06) e homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de Agosto de 2006 (Anexo 1).

O estudo foi realizado em conformidade com a resolução 196/96. Os pacientes que aceitaram participar leram, em presença do pesquisador principal, esclareceram dúvidas e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1) previamente à cirurgia.

4.2- Desenho do estudo

Ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego.

4.3- Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por profissionais estatísticos da FCM-UNICAMP, com base nos resultados cirúrgicos de 17 portadores de desvios horizontais convergentes concomitantes de ângulos grandes, operados durante o ano de 2005, no Hospital de Clínicas da UNICAMP pela técnica de retrocesso-resssecção monocular, sob anestesia local. Foram calculadas as diferenças entre os ângulos de desvios pré e pós-cirúrgicos. Utilizou-se a média e o desvio-padrão dessas diferenças, com um nível de significância de 0,01 (alfa) e 0,05 (beta)⁽⁶⁵⁾. Para detectar-se diferença de 10 Dp entre os grupos, foi determinado tamanho amostral mínimo de 11 casos para cada grupo.

4.4.- Critérios de inclusão

Adultos de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, seguidos no ambulatório de estrabismo (Departamento de Oft/ORL - Hospital de Clínicas da Unicamp), com avaliação oftalmológica completa e pelo menos

duas avaliações de motilidade ocular registradas em prontuário, portadores de estrabismos horizontais concomitantes (convergentes ou divergentes) de ângulos iguais ou maiores que 50 Dp, que aceitassem participar do estudo.

4.5- Critérios de exclusão

Tratamento cirúrgico prévio para estrabismo, doenças sistêmicas incapacitantes, transtornos neuropsicomotores, disfunção de músculos oblíquos, desvio vertical dissociado, desvios paréticos e restritivos, ausência no seguimento pós-operatório.

4.6- Variáveis

A análise comparativa entre os grupos levou em consideração as seguintes variáveis:

- idade;
- sexo;
- acuidade visual no olho fixador;
- acuidade visual no olho não fixador;
- acuidade visual menor que 0,5 no olho não fixador;
- porcentagem de acuidade visual menor que 0,5 no olho não fixador.

Para a medida da acuidade visual, utilizou-se tabela com valores decimais, e os valores obtidos nas medidas foram convertidos para unidade LogMAR antes de serem analisados estatisticamente. Fórmula de conversão utilizada⁽⁶⁶⁾:

$$\text{LogMAR} = - \log (\text{acuidade decimal})$$

- ângulo de desvio pré-operatório (Dp): medido com prismas em dioptrias prismáticas.
- quantidade de cirurgia (Dp/mm): dioptrias prismáticas de desvio pré-operatório/milímetros de retrocesso + milímetros de ressecção.
- quantidade de desvio corrigido (Delta): diferença entre desvio pré-operatório e desvio pós-operatório. Essa variável foi calculada para cinco visitas pós-operatórias: no 1º dia, entre 7 e 15 dias, aos 30 dias, aos 90 dias, aos 6 meses ou mais e comparada entre os grupos na última visita.
- porcentagem de desvio corrigido: diferença entre desvio pré-operatório e pós-operatório dividida pelo desvio pré-operatório e multiplicada por 100. Foi calculada para cada paciente em cada uma das cinco visitas pós-operatórias e comparada entre os grupos em cada visita.
- desvio pós-operatório em Dp foi registrado em cada uma das cinco visitas pós-operatórias.
- porcentagem de desvio residual satisfatório (menor ou igual a 15 Dp).

4.7- Exame oftalmológico e de motilidade ocular

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo e encaminhados ao setor de motilidade ocular. Nesse setor todos foram avaliados em, pelo menos, duas ocasiões sequenciais antes da cirurgia. Foram medidas as acuidades visuais estereoscópicas, os ângulos de desvio para perto e para distância em posição primária do olhar, nas posições secundárias e cardinais, sempre com o uso da melhor correção óptica. As medidas foram realizadas utilizando-se os testes de cobertura alternada e simultânea, ou através do método de Krimsky, quando os testes de cobertura não eram aplicáveis (em casos de baixa visão em um dos olhos).

4.8- Admissão do paciente ao centro cirúrgico ambulatorial e randomização

Foram operados dois pacientes quinzenalmente. Na admissão, eram preenchidos formulários pré-operatórios (Apêndice 2) com informações de identificação, informações clínicas e sobre a cirurgia a ser realizada. Para cada paciente foi atribuído um número extraído de sequência numérica randomizada⁽⁶⁷⁾ (Anexo 2). Se o número fosse par, o paciente receberia injeção de droga A. Se ímpar, droga B. Em cada dia cirúrgico eram operados dois pacientes, podendo ser ambos pertencentes ao grupo CG+TBA, ou ambos pertencentes ao grupo CG, ou ainda, um paciente de cada grupo.

Na manhã de cada dia cirúrgico, eram preparadas quatro seringas: duas rotuladas como droga A contendo 0,1ml de solução fisiológica e duas como droga B, contendo 5U de TBA (Prosign^R, Cristália, Campinas, Brasil) em 0,1ml de solução salina 0,9%. A diluição da TBA era feita adicionando-se 2ml de solução salina 0,9% ao frasco-ampola contendo 100U de TBA, o que resultava na concentração de 5U/0,1ml. A diluição e preparação das seringas eram feitas por colega médico colaborador, que não participava das cirurgias ou da coleta de dados. A equipe cirúrgica não tinha conhecimento da natureza das drogas A e B.

4.9- Preparo do paciente para cirurgia

Trinta minutos após terem recebido 5mg de diazepam via oral os pacientes eram admitidos à sala de cirurgia. Era obtido acesso venoso, instalados oxímetro, sistema para monitoração cardíaca e sonda nasal para administração de oxigênio.

4.10- Procedimento anestésico

A anestesia utilizada foi o bloqueio local com administração de injeções de solução composta por xilocaína 2% com epinefrina e marcaína 2% sem epinefrina, em dois pontos peribulbares - 2ml entre o terço externo e terço médio

da borda orbitária inferior e 2ml entre terço interno e o terço médio da borda orbitária superior.

4.11- Procedimento cirúrgico

Os pacientes foram submetidos a procedimento monocular de retrocesso-ressecção pela técnica convencional⁽⁶⁸⁾. As figuras 3, 4 e 5 ilustram os passos da cirurgia de retrocesso antes da aplicação de TBA. A injeção de TBA era feita na face escleral do músculo 15mm posteriormente à borda tendinosa, após a desinserção e antes de sua reinserção à esclera, utilizando-se seringa de tuberculina (de 1ml) e agulha de 13 x 0,45mm descartáveis (Figura 6).

4.12- Acompanhamento pós-operatório e coleta de dados

Os resultados foram medidos e registrados em formulários de retorno pós-operatório (Apêndice 3), por ortoptista sem conhecimento prévio sobre a qual dos grupos pertencia o paciente, exceto quando se evidenciavam efeitos colaterais específicos da TBA, como ptose palpebral ou sinais de paresia. Para cada visita pós-operatória, era preenchido um novo formulário, no qual já não havia número de protocolo do paciente.

As medidas ortópticas foram realizadas, sempre que possível, em cinco ocasiões pós-operatórias: dia 1, entre 7º e 15º dias, 30º, 90º dias e entre 6 meses e 1 ano e registradas em formulário.

A ocorrência de efeitos adversos também era registrada em formulário de retornos.

Pacientes que concluíam o seguimento recebiam alta ou, caso o resultado não fosse satisfatório, era oferecida nova cirurgia. Na última visita pós-operatória a acuidade visual estereoscópica era novamente medida.

4.13- Análise dos dados

Foram usadas tabelas de frequência para variáveis categóricas (sexo e porcentagem de AV menor que 0,5) e estatísticas descritivas para variáveis contínuas (idade, desvio pré-operatório, quantidade de cirurgia, quantidade de desvio corrigido, porcentagem de desvio).

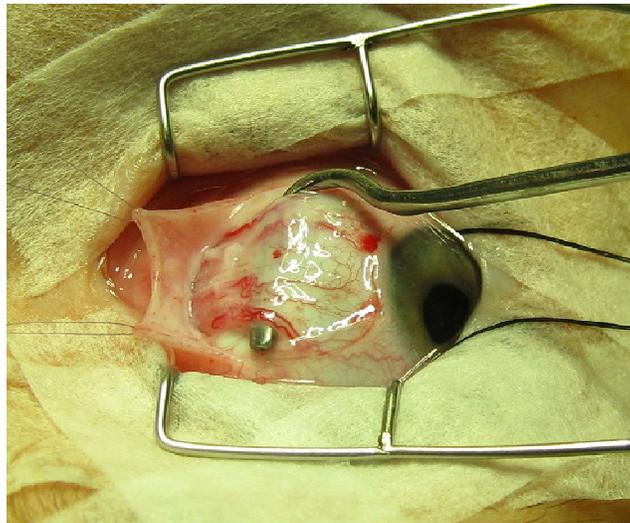


Figura 3- Abordagem do Músculo Reto Medial

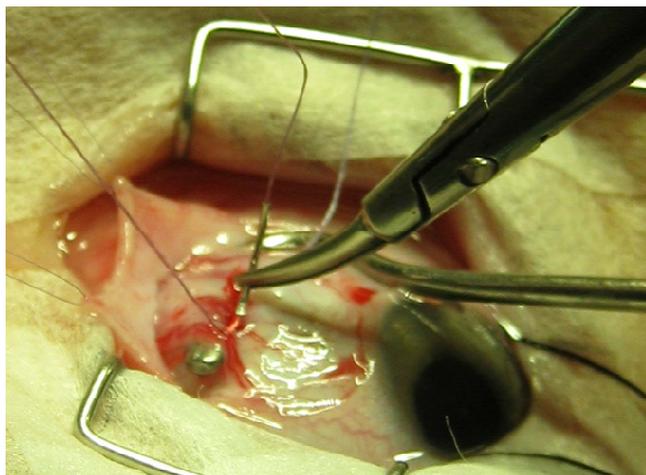


Figura 4- Sutura do Músculo Reto Medial

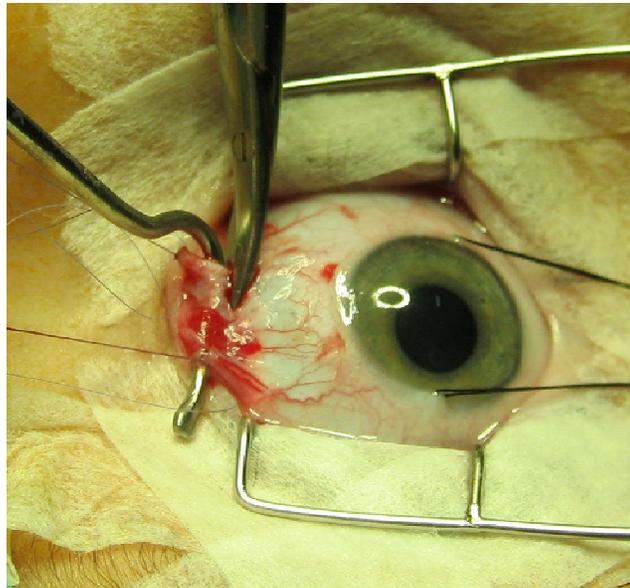


Figura 5- Tenotomia do Músculo Reto Medial



Figura 6- Aplicação de TBA (ou solução salina 0,9%) Músculo Reto Medial corrigido e desvio pós-operatório)⁽⁶⁷⁾.

Para comparação de variáveis contínuas entre grupos, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney⁽⁶⁹⁾.

Para comparação das porcentagens de resultados satisfatórios (desvio residual até 15 Dp) entre os grupos, foi utilizado o teste exato de Fisher⁽⁷⁰⁾.

Para a comparação das quantidades de desvio corrigido entre a 1ª visita pós-operatória e a última (após 6m ou mais) entre os 2 grupos, bem como para as visitas de 3m e última, foi utilizada análise de variância para medidas repetidas (*ANOVA for repeated measures*), com as variáveis transformadas em postos (*ranks*) devido à ausência de distribuição normal⁽⁶⁷⁾.

O nível de significância adotado para as comparações foi de 5%.

Programas computacionais utilizados: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3 e Microcal Origin, versão 5.0.



5- RESULTADOS

5.1- Gerais

Vinte e nove pacientes foram selecionados. Destes, 27 foram operados e dois não compareceram à cirurgia. Dentre os operados, quatro foram excluídos. Destes, o primeiro manifestou desejo de sair da pesquisa, mas teve sua cirurgia realizada normalmente segundo o plano cirúrgico previamente determinado, sob anestesia local, sem injeção de toxina ou de solução salina. O segundo foi excluído por ocorrência de complicação cirúrgica (perfuração escleral no momento da reinserção do músculo), a qual foi devidamente tratada não tendo ocorrido diminuição da visão. O terceiro, portador de esotropia, foi excluído por não ter sido realizada a ressecção do reto lateral devido ao músculo ter se mostrado exageradamente fino e o quarto foi excluído por não ter comparecido às visitas pós-operatórias.

Dos restantes, doze foram submetidos à cirurgia associada à TBA e onze, apenas à cirurgia. Todos foram acompanhados durante intervalo mínimo de 6 meses e máximo de 12 meses .

5.2- Comparações entre os grupos

Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere às variáveis: sexo ($p=0,84$), idade ($p=0,08$), acuidade visual corrigida no olho fixador ($p=0,53$), acuidade visual corrigida no olho não fixador ($p=0,93$), acuidade visual corrigida menor que 0,5 no olho não fixador ($p=0,42$) frequência de acuidade visual menor que 0,5 ($p=0,66$), tamanho do desvio horizontal pré-cirúrgico ($p=0,27$), porcentagens de eso e exotropias ($p=0,68$) e quantidade de cirurgia aplicada ($p=0,16$) (Tabela 1).

As estatísticas descritivas e análises comparativas das variáveis: idade, desvio pré-operatório, acuidade visual no olho fixador, acuidade visual no olho não fixador, frequência de acuidade visual menor que 0,5 e quantidade de cirurgia encontram-se nas tabelas A3 (1-5) do anexo 3.

A tabela 2 mostra os valores decimais de acuidade visual, desvios pré-operatórios, quantidades de cirurgia e desvios pós-operatórios dos pacientes incluídos em ambos os grupos.

Os pacientes 9 e 11 do grupo CG+TBA não compareceram à última visita pós-operatória. O paciente 9, cujo desvio convergente pré-operatório era de 70 Dp, apresentou desvios pós-operatórios de zero no primeiro dia, desvio reverso de 15 Dp aos 7 dias, e ortotropia (ausência de desvio) aos 30 dias, quando compareceu pela última vez. O paciente 11, apresentava desvio pré-operatório convergente de 65 Dp e as medidas do desvio nos retornos foram zero, 10 Dp, e 15 Dp, respectivamente, aos 15 dias, 30 dias, e 90 dias pós-operatórios.

Na tabela 3 observamos as porcentagens de correção dos desvios pré-operatórios, as quantidades de correção de desvios (Delta) e os desvios pós-operatórios medidos em cada visita para pacientes de ambos os grupos.

Não houve diferença significativa entre as porcentagens de correção do desvio em todas as visitas pós-operatórias, exceto na visita de 30 dias quando o grupo CG+TBA apresentou maior porcentagem de correção em relação ao grupo CG ($p=0,05$). As comparações das porcentagens de desvio corrigido entre os grupos, em cada visita pós-operatória estão mostradas na Tabela 4. As estatísticas descritivas da variável porcentagem de correção dos desvios estão mostradas na tabela A3.6 (Anexo 3).

Como mostra a figura 7, as quantidades de correção dos desvios foram comparadas entre o primeiro e último retornos (1^o dia e 6 a 12 meses) dentro de cada grupo (para os pacientes que compareceram nas duas ocasiões, oito do grupo CG+BTA e sete do grupo CG) e se mostraram significativamente menores no último retorno ($p=0,006$) para ambos os grupos. Não houve diferença significativa nas quantidades de correção dos desvios entre os grupos quando comparados no primeiro e no último retorno ($p=0,59$). A tabela A3.7-a (Anexo 3) mostra as análises estatísticas.

Comparações análogas foram realizadas entre os grupos nos dois últimos retornos (3 meses e 6 a 12 meses) para os pacientes que compareceram em ambos (oito do grupo CG+BTA e seis do grupo CG). Não houve diferença significativa entre as quantidades de correção dos desvios nos dois retornos dentro de cada grupo ($p=0,62$), nem quando comparadas entre os grupos em cada retorno ($p=0,10$) (Figura 8). A tabela A3.7-b (Anexo 3) mostra as análises estatísticas.

As médias e desvios-padrão da variável quantidade de correção do desvio para pacientes que compareceram na última visita pós-operatória foram: $51,5 \pm 14,8$ Dp para o grupo CG + TBA (10 pacientes) e $41,3 \pm 14,0$ Dp para o grupo CG (11 pacientes). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a esta variável no último retorno ($p=0,18$). As estatísticas encontram-se nas tabelas A3.8(a-c) (Anexo3).

Do total de 10 pacientes do grupo (CG+TBA) que compareceram à última visita pós-operatória, oito mostraram resultados satisfatórios, sendo que quatro mostraram alinhamento dentro de 8 Dp de ortoforia. Dois mostraram resultados insatisfatórios e tiveram indicação de nova cirurgia. Todos os 11 pacientes do grupo CG compareceram à última visita pós-operatória. Sete deles mostraram resultados satisfatórios, sendo que dois destes apresentaram alinhamento dentro de 8 Dp de ortoforia. Os resultados foram insatisfatórios em quatro pacientes desse grupo. (Tabelas 2 e 5). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à porcentagem de resultados satisfatórios/insatisfatórios do último retorno ($p=0,63$). Tabela A3.8 (Anexo 3).

As figuras 9 e 10 mostram, respectivamente, fotos de um paciente (caso 2 do grupo CG + TBA) com resultado satisfatório e de outro com resultado insatisfatório (caso 10 do grupo CG + TBA).

Nenhum paciente apresentou qualquer grau de visão estereoscópica em teste realizado na última visita de acompanhamento.

5.3- Efeitos colaterais dos tratamentos

Houve aparecimento de ptose palpebral no intervalo entre 7 e 15 dias pós-operatório em 5 dos 12 casos do grupo CG+TBA. Todos os pacientes com ptose palpebral tiveram o quadro revertido espontaneamente após 60 a 90 dias (Tabela 5 e Figuras 11 e 12).

Nos pacientes do grupo CG não ocorreu esse tipo de efeito colateral.

No grupo CG+TBA, registraram-se 7 casos com desvio reverso, sendo 4 deles com aparecimento entre 7 e 15 dias, dois no primeiro dia e para um deles não foi possível determinar-se o momento preciso do aparecimento, já que este não compareceu à primeira visita pós-operatória. A resolução do desvio reverso ocorreu em todos os pacientes (Tabela 1), sendo a maioria entre 30 e 90 dias. Ocorreu desvio vertical em cinco pacientes desse grupo sendo três hipotropias e duas hipertropias, todos resolvidos entre 30 e 90 dias. A tabela 5 relaciona os pacientes que receberam cirurgia associada à toxina, seus respectivos efeitos colaterais e qualidade do resultado final.

Dos onze pacientes do grupo CG, três apresentaram hipercorreções no 1º dia pós-operatório. Todos tiveram resolução espontânea, sendo um nos primeiros 7 dias, outro entre o 7º e 90º dias e outro entre o 1º e 30º dias.

Tabela 1- Comparações das características de pacientes entre os grupos

	CG+BT	CG	
	N=12	N=11	(p)
Idade no dia da cirurgia (anos) - média \pm DP	34.3 \pm 6.4	28.8 \pm 9.8	0.08
AV corrigida do olho fixador - LogMAR média \pm DP*	0.08 \pm 0.29	0.11 \pm 0.30	0.53
AV corrigida do olho não fixador - LogMAR média \pm DP*	0.87 \pm 0.76	1.03 \pm 1.14	0.93
AV corrigida <0,5 olho não fixador - LogMAR média \pm DP*	1.15 \pm 0.67	1.57 \pm 1.10	0.42
AV corrigida do olho fixador - decimal - média**	0.83	0.78	
AV corrigida do olho não fixador - decimal - média**	0.13	0.09	
AV corrigida <0,5 olho não fixador - decimal - média**	0.07	0.03	
Ângulo de desvio pré-operatório (Dp) - média \pm DP	65.8 \pm 14.9	60.0 \pm 16.9	0.27
Quantidade de cirurgia (Dp/mm) - média \pm DP	4.26 \pm 0.85	3.86 \pm 0.92	0.16
Porcentagem de pacientes do sexo masculino - %	0.5	0.45	0.84
Porcentagem AV corrigida <0,5 olho não fixador - %	0.67	0.5	0.66
Porcentagem de ET e XT	6/12 e 6/12	4/11 e 7/11	0.68

DP=desvio padrão;

LogMAR=*logarithm of minimum angle of resolution*;

Dp=dioptrias prismáticas;

Dp/mm=dioptrias prismáticas por mm de cirurgia;

%=porcentagem;

*valores negativos;

**equivalentes decimais obtidos segundo fórmula de conversão⁽⁶⁶⁾

Tabela 2- Valores de acuidade visual, desvio pré-operatório, quantidades de retrocesso-ressecção e desvio pós-operatório final dos pacientes dos grupos CG+TBA e CG.

	AV - OD/OE	Desv pré	RT/RS	Desv pós
		(dp)	(mm)	(dp)
Cirurgia + TBA				
1	1.0/0.1	XT 90	9 e 8	XT 15
2	1.0/0.3	XT 60	8 e 6	0
3	1.0/CD	ET 85	7 e 9	ET 15
4	1.0/1.0	XT 60	9 e 8	XT 25
5	1.0/1.0	ET 80	7 e 9	ET 15
6	1.0/0.8	XT 50	8 e 8	XT 10
7	1.0/0.3	ET 50	6 e 8	0
8	0.5/1.0	XT 50	8 e 7	XT 12
9	0.1/1.0	ET 70	7 e 8	*
10	1.0/CD	XT 80	9 e 7	XT 40
11	0.1/1.0	ET 65	7 e 9	*
12	0.5/1.0	ET 50	6 e 8	ET 8
Cirurgia				
1	1.0/1.0	XT 50	8 e 7	XT 5
2	1.0/MM	XT 50	9 e 6	XT 15
3	0.1/0.1	XT 65	9 e 7	XT 15
4	1.0/1.0	XT 50	8 e 8	XT 6
5	0.9/1.0	XT 50	9 e 7	XT 15
6	1.0/0.2	ET 50	6 e 8	ET 15
7	1.0/0.1	ET 90	7 e 9	ET 40
8	1.0/0.5	XT 50	8 e 7	XT 35
9	0.7/0.5	XT 50	9 e 6	XT 20
10	1.0/CD	ET 60	7 e 8	ET 15
11	1.0/0.6	ET 95	7 e 10	ET 25

AV = acuidade visual

OD = olho direito

Desv pré = desvio pré-operatório

CD = conta dedos

OE = olho esquerdo

Desv pós = desvio pós-operatório

MM = movimentos de mãos

RT= retrocesso

CG = cirurgia

ET = esotropia

RS= ressecção

XT = exotropia

CG +TBA = Cirurgia + toxina botulínica A

* ausência dos pacientes às consultas

Tabela 3- Valores de porcentagem de correção do desvio, Delta e desvio pós-operatório para cada visita pós-operatória dos pacientes dos grupos CG+TBA e CG.

Cirurgia + TBA	1 dia	7 a 15 dias	30 dias	90 dias	6 meses ou mais
Porcentagem(%) / Delta / desvio (Dp)					
1	83.3 / 75 / 15	83.3 / 75 / 15	77.7 / 70 / 20	83.0 / 75 / 15	83.0 / 75 / 15
2	100.0 / 60 / 0	150.0 / 90 / 30	133.0 / 80 / 20	100.0 / 60 / 0	100.0 / 60 / 0
3	*	114.0 / 97 / 12	111.7 / 95 / 10	*	82.3 / 70 / 15
4	80.0 / 48 / 12	90.0 / 54 / 6	75.0 / 45 / 15	58.3 / 35 / 25	58.3 / 35 / 25
5	81.2 / 65 / 15	118.7 / 95 / 15	105.0 / 84 / 4	*	81.2 / 65 / 15
6	116.0 / 58 / 8	116.0 / 58 / (8)	104.0 / 52 / 2	100.0 / 50 / 0	80.0 / 40 / 10
7	*	*	100.0 / 50 / 0	100.0 / 50 / 0	100.0 / 50 / 0
8	120.0 / 60 / 10	120.0 / 60 / 10	*	76.0 / 38 / 12	76.0 / 38 / 12
9	100.0 / 70 / 0	121.4 / 85 / 15	100.0 / 70 / 0	*	*
10	75.0 / 60 / 20	62.5 / 50 / 30	*	56.2 / 45 / 35	50.0 / 40 / 40
11	*	100.0 / 65 / 0	84.6 / 55 / 10	76.9 / 50 / 15	*
12	100.0 / 50 / 0	130.0 / 65 / 15	112.0 / 56 / 6	100.0 / 50 / 0	84.0 / 42 / 8
Cirurgia					
1	*	92.0 / 46 / (4)	92.0 / 46 / 4	*	90.0 / 45 / 5
2	100.0 / 50 / 0	*	80.0 / 40 / 10	70.0 / 35 / 15	70.0 / 35 / 15
3	*	76.9 / 50 / 15	*	*	76.9 / 50 / 15
4	112.0 / 56 / 6	100.0 / 50 / 0	92.0 / 46 / 4	84.0 / 42 / 8	88.0 / 44 / 6
5	140.0 / 70 / 20	130.0 / 65 / 15	116.0 / 58 / 8	*	70.0 / 35 / 15
6	*	120.0 / 60 / 10	100.0 / 50 / 0	*	70.0 / 35 / 15
7	77.7 / 50 / 20	61.0 / 55 / 35	66.6 / 60 / 30	55.0 / 50 / 40	55.5 / 50 / 40
8	88.0 / 44 / 6	84.0 / 42 / 8	70.0 / 35 / 15	*	30.0 / 15 / 35
9	*	92.0 / 46 / 4	60.0 / 30 / 20	60.0 / 30 / 20	60.0 / 30 / 20
10	100.0 / 60 / 0	75.0 / 45 / 15	66.6 / 40 / 20	75.0 / 45 / 15	75.0 / 45 / 15
11	95.7 / 91 / 4	*	87.4 / 83 / 12	84.2 / 80 / 15	73.7 / 70 / 25

*Valores perdidos por ausência do pacientes à consulta

Dp = dioptrias prismáticas

Delta = diferença entre desvios pré e pós-operatório

CG+TBA = Cirurgia associada à toxina botulínica A CG = cirurgia

Tabela 4- Comparações das porcentagens de desvio corrigido entre os grupos em cada visita pós-operatória

Grupos	Intervalos pós-operatórios				
	1º dia	7-15 dias	30 dias	90 dias	≥6 meses
TBA + CG	95.0±16.2 (9)	109.6±24.1 (11)	100.3±17.5 (10)	83.4±17.9 (9)	79.4±15.7 (10)
CG	101.9±19.9 (7)	92.3±21.9 (9)	83.0±17.6 (10)	71.4±12.0 (6)	69.0±16.5 (11)
P	0.63	0.15	0.05	0.19	0.10

CG+TBA = toxina botulínica A associada à cirurgia

CG = cirurgia

p = significância estatística

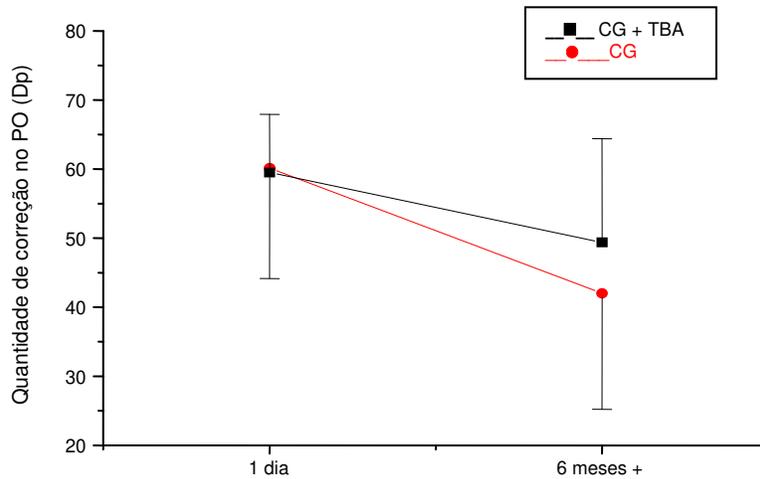
M+DP = média + desvio-padrão

Tabela 5- Descrição de efeitos adversos e qualidade de resultados dos pacientes submetidos à TBA associada à cirurgia.

	Ptose Transitória**	Desvio Vertical**	Desvio Reverso**	Limitação de Ducção**	Desvio pós- operatório
1	Não	hipertropia	Não	Não	Satisfatório
2	Sim	Não	Sim	Sim	Satisfatório
3	Não	hipertropia	Sim	Sim	Satisfatório
4	Sim	hipotropia	Não	Sim	Insatisfatório
5	Não	Não	Sim	Não	Satisfatório
6	Não	Não	Sim	Não	Satisfatório
7	Não	Não	*	*	Satisfatório
8	Não	hipotropia	Sim	Sim	Satisfatório
9	Não	Não	Sim	Não	*
10	Sim	hipotropia	Não	Sim	Insatisfatório
11	Sim	Não	Não	Não	*
12	Sim	Não	Sim	Sim	Satisfatório

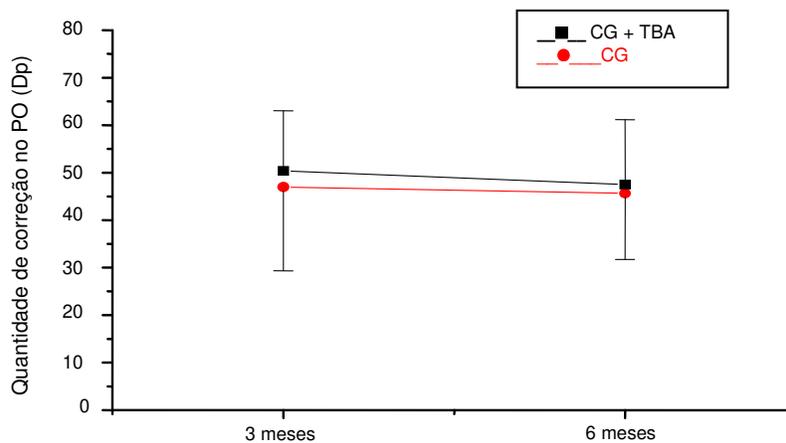
*Dados faltantes

**Durante período de ação da toxina



CG+TBA = Cirurgia associada à toxina botulínica A;
 CG = Cirurgia; PO = pós-operatório.

Figura 7- Comparação das médias e desvios-padrão da variável quantidade de correção do desvio entre os grupos na primeira e última visitas pós-operatórias.



CG+TBA = Cirurgia associada à toxina botulínica A
 CG = Cirurgia; PO = pós-operatório

Figura 8- Comparação das médias e desvios-padrão da variável quantidade de correção do desvio entre os grupos nas visitas pós-operatórias de 3 e 6 meses.



Figura 9- Exemplo de paciente (caso 2) do grupo CG + TBA cujo desvio foi totalmente corrigido. A foto superior ilustra o desvio pré-operatório. A foto inferior ilustra o alinhamento 12 meses após a cirurgia.



Figura 10- Exemplo de paciente do grupo CG+TBA (caso 10) com resultado final insatisfatório. A foto superior ilustra o desvio pré-operatório. Na foto inferior o desvio residual 11 meses após a cirurgia.



Figura 11- Exemplo de ptose incompleta com desvio reverso aos 15 dias pós-cirurgia (foto superior) com desaparecimento quase total aos 2 meses (foto inferior). Mesma paciente da figura 9.



Figura 12- Exemplo de ptose quase completa com hipotropia aos 15 dias pós-cirurgia (foto superior) com desaparecimento quase total aos 2 meses (foto inferior). Mesmo paciente da figura 10.



6- DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os resultados da cirurgia associada à TBA intraoperatória em relação aos resultados da cirurgia convencional na correção de estrabismos horizontais de ângulos grandes em adultos, sob anestesia local.

Os focos de interesse principal foram: a comparação das quantidades de desvio corrigido entre os grupos após acompanhamento mínimo de seis meses e a descrição dos tipos e frequências de efeitos colaterais dos tratamentos.

Duas características deste estudo ofereceram maior confiabilidade a seus achados: randomização dos participantes para uma das duas intervenções terapêuticas e semelhança entre os grupos. A randomização permitiu que fatores outros, que não a aplicação de TBA, conhecidos e desconhecidos, possivelmente influenciadores do resultado de interesse, fossem distribuídos de forma semelhante entre os grupos. A semelhança entre os grupos foi confirmada para todas as características pré-operatórias.

Não se demonstrou efeito cirúrgico adicional da aplicação de TBA nos pacientes tratados no que se refere à variável principal estudada, isto é, não foi encontrada diferença maior ou igual a 10 Dp entre as quantidades de desvio corrigido na última visita de acompanhamento entre os grupos. Encontrou-se ptose transitória em 5 de 12 pacientes tratados com TBA.

Não existem ensaios clínicos controlados que demonstrem um suposto efeito cirúrgico adicional da TBA intraoperatória na correção de estrabismos. Os resultados deste estudo, não nos permitem apoiar as conclusões dos três trabalhos publicados na literatura, quanto à existência de tal efeito^(19,20,21).

Apesar das diferenças metodológicas entre si, quanto às quantidades de músculos operados e doses intraoperatórias de TBA, os estudos de Owens⁽¹⁹⁾, Khan⁽²⁰⁾ e Oskan⁽²¹⁾ concluíram, de maneira semelhante, que poderia existir algum efeito coadjuvante da TBA quando associada à cirurgia para a correção de estrabismos.

Owens et al.⁽¹⁹⁾ trataram três portadores de exotropia de grande ângulo com procedimentos supramáximos de retrocesso-ressecção aplicando 10U de TBA no músculo retrocedido. Os três pacientes obtiveram alinhamentos satisfatórios e estáveis (ortotropia, exotropia residual de 8 e exotropia residual de 18 Dp). Dois pacientes apresentaram ptose transitória.

Khan⁽²⁰⁾ descreveu um estudo piloto no qual oito pacientes foram submetidos à cirurgia binocular de dois retos mediais com injeções intraoperatórias de TBA para correção de esotropia. Sete pacientes receberam cirurgia e injeções em ambos os retos mediais e um foi submetido a retrocesso-ressecção com uma injeção. Os desvios residuais no último retorno variaram entre menos de 10 até 25 Dp de esotropia. O procedimento foi considerado seguro e efetivo, mas os autores enfatizaram a necessidade de estudos controlados para a confirmação dos resultados.

Os resultados de Khan⁽²⁰⁾ não podem ser comparados aos deste estudo, já que o autor utilizou o dobro da quantidade de toxina botulínica, realizando injeções de 5U bilateralmente, com procedimento cirúrgico binocular, e quantidades de retrocessos relativamente maiores, 7 a 9mm em 7 dos 8 pacientes (o máximo retrocesso de reto medial utilizado em nosso estudo foi de 7mm). Além disso, a maior parte dos pacientes de sua série (6 entre 8) era de crianças. Esse mesmo autor expressou, posteriormente⁽⁷¹⁾, ter ficado desapontado com os resultados da injeção de TBA em apenas um músculo para o caso de retrocesso-ressecção máximos para desvios de ângulos grandes (dados não publicados) e atribuiu esses resultados à baixa visão em um dos olhos, a qual motivou o procedimento monocular. O autor não forneceu informação sobre ocorrência de ptose palpebral nos pacientes estudados.

Oskan et al.⁽²¹⁾ relataram resultados de tratamento em 10 pacientes (três crianças e sete adultos) desprovidos de fusão e portadores de exo e esotropias de ângulos grandes. Com seguimento médio de 14 meses, concluíram que a injeção de TBA no músculo submetido a retrocesso parece aumentar a correção esperada para cirurgias convencionais de músculos retos horizontais.

Utilizaram metodologia que se assemelhou à do presente estudo, tanto no procedimento cirúrgico (cirurgia monocular empregando quantidades convencionais de retrocesso-ressecção), quanto na dose de TBA, 5U, com a diferença de que foram incluídas três crianças entre os pacientes. Seus resultados foram semelhantes aos deste estudo: 70% de pacientes com desvios residuais menores ou iguais a 15 Dp. Não observaram ptose palpebral entre os 10 casos estudados.

O presente estudo registrou uma porcentagem de ptose palpebral transitória considerada alta em pacientes do grupo CG+TBA (42%). Para Dawson et al.⁽⁷²⁾ a incidência foi de 4% em 503 pacientes tratados com injeções de TBA para estrabismos secundários. Rowe e Noonan, em revisão sistemática, relataram que as incidências de ptose palpebral e desvio vertical variaram entre 24% em ensaio clínico que utilizou Dysport^R a 52,17% e 55,54% em dois outros ensaios que utilizaram Botox^{R(37)}. Todos os trabalhos mencionados utilizaram apenas injeções de TBA, não associadas à cirurgia, diferindo da presente metodologia.

O produto comercial da toxina botulínica utilizada neste estudo foi Prosign^R (Cristália, Campinas) e segundo sugerem os resultados do estudo de Rieder et al.⁽⁷³⁾ Prosigne^R e Botox^R são equivalentes com respeito à eficácia e segurança no tratamento a curto prazo dos espasmos palpebral e hemifacial. Não há informações na literatura quanto à equivalência dos produtos em relação ao efeito na musculatura extra ocular.

Talvez a incidência de ptose pudesse ser reduzida injetando-se o músculo hiperfuncionante com TBA alguns dias antes da cirurgia. Os tecidos adjacentes (bainhas musculares e septos intermusculares) não rompidos pela intervenção cirúrgica poderiam conter a toxina no interior do músculo, impedindo sua difusão. Ou ainda, injetar a toxina no final do procedimento de retrocesso-ressecção após a reinserção muscular, tentando diminuir vazamentos que seriam facilitados pela manipulação dos músculos.

Scott, observando a frequente ocorrência de ptose com o uso de TBA para o tratamento de espasmo palpebral⁽⁷⁴⁾, pesquisou efeito preventivo da imunoglobulina humana antitoxina botulínica em uma série de 33 pacientes⁽⁷⁵⁾. Injetava a imunoglobulina no músculo elevador da pálpebra de um dos olhos após injeções bilaterais de TBA e observou que, nos olhos tratados com imunoglobulina, a incidência de ptose foi de 11%, enquanto que nos olhos controles (contralaterais), foi de 37%. Demonstrou que a imunoglobulina reduz a incidência de ptose palpebral provocada por TBA, o que pode representar um recurso para evitar esse efeito adverso da droga em futuros estudos.

Neste estudo, optou-se pela utilização de 5U de TBA para cada paciente porque esta foi a dose mais comumente usada por outros autores em estudos da literatura.

Poder-se-ia questionar se a diminuição da dose de TBA contribuiria para a diminuição de seus efeitos adversos, mas há controvérsias quanto à relação entre dose e frequência de ptose. Segundo Sener e colegas⁽⁷⁶⁾ doses mais altas poderiam aumentar a incidência de efeitos adversos sem aumento dos benefícios, mas para Burns et al.⁽⁷⁷⁾ a quantidade de TBA não mostrou relação estatisticamente significativa com a incidência de ptose.

Uma recente revisão da literatura sobre o uso de TBA em estrabismo concluiu que não é possível se determinar a relação dose/efeito ideal (dose mínima de TBA que promova os melhores resultados em termos de mudança de alinhamento ocular, com máxima duração e com mínimas taxas de efeitos colaterais), devido às diferentes preparações comerciais e doses do fármaco empregados nos ensaios clínicos incluídos no estudo⁽³⁷⁾.

Mesmo que efeitos adicionais à cirurgia tivessem sido encontrados no grupo da TBA, a questão da ptose palpebral induzida pelo fármaco precisaria ser adequadamente ponderada, já que a taxa desse efeito colateral encontrada neste estudo, está entre as mais altas relatadas na literatura.

Os pacientes aceitaram participar desta pesquisa, estando cientes e esclarecidos, através da leitura e explicações do formulário de consentimento, da possibilidade de ocorrência de ptose transitória (Anexo 1). Mesmo assim, o efeito adverso causou preocupação e desconforto nos acometidos, embora tenham sido tranquilizados em cada consulta pós-operatória sobre a transitoriedade do problema.

Todos os pacientes tratados com cirurgia e TBA mostraram algum sinal clínico indicativo de ação do fármaco sobre os músculos extraoculares ou elevador da pálpebra, como, desvio reverso, limitação de ducção, desvio vertical e ptose palpebral. Mas, respostas foram diferentes entre os pacientes com relação à porcentagem de mudança dos desvios pré-cirúrgicos (Tabela 3). Dois pacientes (casos 1 e 10), diferentemente da maioria, não mostraram aumento da porcentagem de correção do desvio no intervalo entre 7 e 30 dias, pico de ação da TBA (Tabela 5). Apesar disso, o caso 1 apresentou, no retorno de 30 dias, desvio vertical e torcicolo compensador transitórios e o caso 10 apresentou ptose transitória quase completa com desvio vertical (Figura 12). Para Dawson et al., 3% dos pacientes tratados com TBA não obtiveram redução alguma do ângulo de desvio⁽⁷²⁾. Scott⁽⁷⁸⁾ relatou que o efeito de uma ou duas injeções de TBA não foi significativo em parte dos pacientes: a frequência de correção para 10 Dp ou menos entre portadores de desvios menores (10-20 Dp) foi de 73%, ou seja, 27% não obtiveram nem mesmo 10 Dp de correção.

Se ptose transitória pode ocorrer com frequência até maior que 50%⁽³⁷⁾ sem evidências significativas de efeito desejado em até 27% dos casos⁽⁷⁸⁾, estaria justificado seu uso na prática ou a realização de grandes ensaios clínicos?

Quanto ao pico de ação e tempo de duração da TBA, embora não fossem objetivos deste estudo confirmar suas ocorrências, análises complementares permitiram observá-las. Em concordância com a literatura⁽²⁶⁾, houve aumento das porcentagens de correção dos desvios entre 7 e 30 dias depois da aplicação. Em visitas subsequentes observou-se a redução dessas porcentagens. (Tabela 3).

Observou-se também uma tendência à diminuição das quantidades de desvio corrigido entre o primeiro e último retornos para ambos os grupos (Figura 7), e sem diferença entre eles, sugerindo que a TBA não teve influência na progressão do desvio pós-operatório. Além disso, observou-se que a tendência à progressão do desvio ocorreu nos primeiros três meses, pois não houve diferença entre os grupos, na comparação das quantidades de desvio corrigido entre 3 meses e o último retorno (Figura 8).

Para Elston et al.⁽⁷⁹⁾, que trataram com injeções repetidas de TBA 85 adultos com estrabismos horizontais concomitantes, a mudança máxima do ângulo de desvio horizontal ocorria na segunda e quarta semanas após injeção e a redução do desvio ocorria ao longo de seis semanas, quando então, aplicava-se nova injeção. Eles mostraram, neste mesmo estudo, que existe uma forte tendência à recorrência dos desvios em pacientes adultos estrábicos tratados apenas com o fármaco, especialmente na ausência de binocularidade motora e sensorial. Os desvios foram reduzidos, em média, em 60%, mas a mudança foi temporária, exceto em dois casos de portadores de função binocular, nos quais a fusão foi prontamente restabelecida após a primeira injeção.

Alguns estudos sugerem que a duração dos efeitos da TBA deve-se, em parte, à dosagem utilizada, com doses mais altas sendo correlacionadas à maior duração do efeito^(80,81). Porém, para Scott⁽³³⁾, não existe essa correlação.

Kimura e et al.⁽⁸⁰⁾ realizaram tratamento em 30 portadores de desvios horizontais para testar o efeito de injeções seriadas com doses gradativamente maiores de TBA, que variaram entre 0,25 e 10U. Observaram que o máximo efeito por unidade de doses mais baixas foi maior do que o máximo efeito por unidade de doses mais altas. Por outro lado observaram que quanto maior a dose, maior era a duração do efeito obtido.

Progressão de desvio pós-operatório é um problema conhecido entre estrabólogos, em especial para esotropia congênita, como documentou Forrest et al.⁽⁸²⁾ em uma série de 49 pacientes submetidos apenas à cirurgia em

três músculos horizontais. Os autores mostraram que as taxas de sucesso acumuladas foram decaindo lenta e progressivamente. A prevalência de esotropia residual maior que 10 Dp variou de 2% após uma semana até 17% ao final de 6 anos de seguimento.

Scott defendeu, baseando-se em estudo experimental de própria autoria⁽³⁰⁾, que mudanças estruturais podem persistir tanto no músculo agonista quanto no antagonista depois da resolução da paresia química da TBA e podem ser responsáveis por efeito persistente no alinhamento.

O aumento do desvio pós-operatório foi constatado em ambos os grupos deste estudo. Poderia ter sido neutralizado no grupo tratado com TBA, caso tivessem ocorrido mudanças estruturais nos músculos atribuídas a seu uso, como teorizou Scott. Talvez essas mudanças existam apenas com o efeito acumulado de injeções repetidas⁽⁸⁰⁾ ou para portadores de função binocular.

No grupo que recebeu apenas cirurgia, nenhum dos pacientes operados apresentou limitações significativas das ducções ou diplopia no olhar lateral em retornos pós-operatórios. Mesmo tendo-se utilizado quantidades convencionais de retrocesso-ressecção, ocorreram hipercorreções do desvio pré-cirúrgico em três casos, as quais se resolveram espontânea e progressivamente ao longo do seguimento (Tabela 3).

O aparecimento de sinais transitórios, como, ptose, limitação de ducção, desvio vertical e desvio reverso, após a aplicação de TBA, trouxe ao estudo risco de viés de aferição. A partir do aparecimento e até a resolução de um ou mais destes sinais, a observação de resultados deixou de ser mascarada, embora tenha sido conduzida por avaliador independente, que não participava do estudo como co-autor. O risco de viés de aferição foi considerado baixo, dada a objetividade da medida do evento final de interesse: a medida do desvio ocular.

Embora o número de casos tratados não tenha sido menor do que o mínimo estatisticamente calculado para a análise de interesse principal, houve perda de dados de dois casos do grupo CG + TBA, por ausências à última

visita pós-operatória. Cogitou-se o recrutamento de novos pacientes para randomização, porém, a ocorrência frequente de ptose palpebral, como efeito adverso da injeção de TBA, não encorajou a inclusão de novos participantes.

Todos os pacientes mostraram ótima tolerância ao bloqueio peribulbar, não tendo sido necessária a conversão para anestesia geral em nenhum dos casos. Com base em experiências, prévia⁽⁶²⁾ e atual, com esse tipo de anestesia para correção cirúrgica de estrabismos, confirmamos sua eficiência para os casos sem contra indicações.

Devida à longa permanência dos desvios que, segundo relatos dos próprios pacientes, estavam presentes desde a infância, nenhum dos participantes deste estudo apresentava, previamente à cirurgia, qualquer grau de visão estereoscópica ou potencial para visão binocular. As medidas da visão estereoscópica foram negativas para todos os casos na última visita de acompanhamento. Sabe-se que a estereopsia é um dos principais fatores de estabilidade do alinhamento cirurgicamente obtido⁽⁸³⁾.

Poder-se-ia arguir que, sendo os grupos compostos por um misto de pacientes eso e exotrópicos, poderiam ser dessemelhantes se a TBA tivesse poder de ação diferente para cada um desses tipos de desvio. Mas o tamanho amostral mantido em seu mínimo, devido ao impedimento ético de ampliá-lo, não permitiu analisar os resultados por subgrupos. Entretanto, não houve diferença significativa entre as porcentagens de eso e exotropias entre os grupos tanto para o total de pacientes, quanto para o subgrupo que compareceu na primeira e última consultas. Além disso, existe a possibilidade de não ter havido influência do tipo de desvio na ação da TBA nos pacientes tratados. Rowe et al.⁽⁸⁴⁾ aplicaram TBA em 39 pacientes com esotropia e em 27 com exotropia. Observaram que a porcentagem de correção de desvio foi de 52% a 60% tanto para eso como para exotropia e não encontraram associação entre quantidade de redução do ângulo e tipo de desvio. Em outro estudo, Sener et al.⁽⁷⁶⁾ relataram que após 1.6 injeções em média, a correção dos ângulos de desvio para menos de 10 Dp ocorreu em 32% dos 25 portadores de esotropia e em 22% dos

45 portadores de exotropia, mas a diferença não foi estatisticamente significativa, nem mesmo quando doses diferentes de TBA foram aplicadas. Santos et al.⁽⁸⁵⁾ estudaram a ação da TBA na contração isométrica de retos mediais e laterais em pacientes com eso e exotropias e concluíram que as variações médias dos pontos de equilíbrio induzidas por injeção de TBA nos músculos retos horizontais foram similares para eso e exotropias. Por outro lado, Kimura e colegas⁽⁸⁰⁾ estudando aplicações seriadas de TBA em doses gradativamente maiores, em 15 pacientes esotrópicos e 15 pacientes exotrópicos, observaram que portadores de esotropia respondiam melhor a menores doses do que portadores de exotropia. Assim, maiores estudos seriam necessários para esclarecer este questionamento.

Com base nos resultados descritos, conclui-se que não foram encontradas evidências suficientes para afirmar-se que a injeção de TBA intra-operatória trouxe efeito adicional à cirurgia monocular para correção dos desvios horizontais nos pacientes incluídos. Além disso, esse tipo de uso da TBA resultou em alta incidência de ptose palpebral transitória.



7- CONCLUSÕES

Nas condições do presente estudo:

- 1-** A cirurgia monocular, em quantidades moderadas de retrocesso-ressecção, sob anestesia local, para a correção de desvios horizontais de ângulos grandes, trouxe bons resultados de alinhamento com ou sem o uso coadjuvante intraoperatório de toxina botulínica A.

- 2-** O uso de toxina botulínica A aumentou apenas transitoriamente o efeito dos procedimentos cirúrgicos, o que foi observado durante o efeito máximo do fármaco, entre 7 e 30 dias após sua aplicação.

O uso de injeção intraoperatória de toxina botulínica A causou elevada taxa de ptose palpebral transitória, como efeito colateral.



8- FUTUROS ESTUDOS

Será dada continuidade às investigações em cirurgia monocular para correção de estrabismos.

Para testar a hipótese de que a injeção de TBA pré-operatória antecedendo em alguns dias a cirurgia monocular pode aumentar o efeito cirúrgico com mínima incidência de ptose palpebral, será iniciado novo estudo. A idéia é mudar o ponto metodológico supostamente responsável pela ocorrência do aumento de efeitos adversos os quais impediram, por razões éticas, o aumento do tamanho amostral do presente estudo. No estudo de Elston e colegas⁽⁷⁹⁾, a incidência de ptose palpebral foi mínima (três casos entre 85 tratados) com resolução espontânea em seis semanas. Se, com injeções pré-operatórias, for possível limitar a incidência de ptose ao nível mencionado, o aumento do tamanho amostral será viável e possibilitará a separação em eso e exotropias para observar-se eventuais diferenças de resposta à toxina entre eles.

Além disso, existem evidências de que a injeção de TBA previamente à cirurgia pode reduzir a quantidade de cirurgia necessária para um alinhamento bem sucedido. Em levantamento realizado por Ruiz e colegas⁽⁸⁶⁾ onde foram incluídos casos de esotropia de aparecimento precoce já tratados com cirurgia ou injeção de TBA, submetidas à segunda cirurgia, crianças tratadas inicialmente com TBA necessitaram menos cirurgia (em média 8.9mm de retrocesso ou ressecção) do que aquelas tratadas inicialmente com cirurgia (14.2mm).

Em outro estudo, serão avaliados eficácia e efeitos colaterais de planos supra-máximos em cirurgias monoculares.

Estes futuros projetos poderão trazer novas informações sobre melhores recursos cirúrgicos monoculares para correção de estrabismos de ângulos grande.



9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Durnian JM, Noonan CP, Marsh IB. The psychosocial effects of adult strabismus: a review. *Br J Ophthalmol*. 2011 abr;95(4):450-453.
- 2- Helveston EM. The value of strabismus surgery. *Ophthalmic Surg*. 1990 maio;21(5):311-317.
- 3- Gill MK, Drummond GT. Indications and outcomes of strabismus repair in visually mature patients. *Can J Ophthalmol*. 1997 dez;32(7):436-440.
- 4- Mills MD, Coats DK, Donahue SP, Wheeler DT. Strabismus surgery for adults: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004 jun;111(6):1255-1262.
- 5- Beauchamp GR, Black BC, Coats DK, Enzenauer RW, Hutchinson AK, Saunders RA, et al. The management of strabismus in adults--III. The effects on disability. *J AAPOS*. 2005 out;9(5):455-459.
- 6- Teodorescu L, Ionescu V. [Dynamic nuclear magnetic resonance in strabismus]. *Oftalmologia*. 2010;54(2):123-128.
- 7- Budning AS, Day C, Nguyen A. The short adjustable suture. *Can J Ophthalmol*. 2010 ago;45(4):359-362.
- 8- Junejo SA, Ansari MA. Outcome of monocular surgery for horizontal strabismus in Hyderabad. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:269-273.
- 9- Rajavi Z, Ghadim HM, Ramezani A, Azemati M, Daneshvar F. Lateral rectus resection versus medial rectus re-recession for residual esotropia: early results of a randomized clinical trial. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 ago;35(6):520-526.
- 10- Helveston EM. Reoperations in strabismus. *Ophthalmology*. 1979 ago;86(8):1379-1388.
- 11- Edward G. Buckley. Surgical examples and amounts. In: *Atlas of ophthalmic surgery*. St Louis, Missouri, USA: Laurel Craven; 1995. p. 16-30.

- 12- Currie ZI, Shipman T, Burke JP. Surgical correction of large-angle exotropia in adults. *Eye (Lond)*. 2003 abr;17(3):334-339.
- 13- Berland JE, Wilson ME, Saunders RB. Results of large (8-9mm) bilateral lateral rectus muscle recessions for exotropia. *Binocul Vis Strabismus Q*. 1998; 13(2):97-104.
- 14- Cheng KP, Larson CE, Biglan AW, D'Antonio JA. A prospective, randomized, controlled comparison of retrobulbar and general anesthesia for strabismus surgery. *Ophthalmic Surg*. 1992 set;23(9):585-590.
- 15- Wang HS. Peribulbar anesthesia for ophthalmic procedures. *J Cataract Refract Surg*. 1988 jul;14(4):441-443.
- 16- Schaller B, Sandu N, Filis A, Buchfelder M. Peribulbar block or topical application of local anaesthesia combined for paediatric strabismus surgery. *Anaesthesia*. 2008 out;63(10):1142-1143; author reply 1143-1144.
- 17- Gigante E, Bicas HE do A. [Monocular surgery for large-angle esotropias: review and new paradigms]. *Arq Bras Oftalmol*. 2010 ago;73(4):379-383.
- 18- Millán T, de Carvalho KM, Minguini N. Results of monocular surgery under peribulbar anesthesia for large-angle horizontal strabismus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(4):303-308.
- 19- Owens PL, Strominger MB, Rubin PA, Veronneau-Troutman S. Large-angle exotropia corrected by intraoperative botulinum toxin A and monocular recession resection surgery. *J AAPOS*. 1998 jun;2(3):144-146.
- 20- Khan AO. Two horizontal rectus eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia. A pilot study. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2005;20(1):15-20.
- 21- Ozkan SB, Topaloğlu A, Aydin S. The role of botulinum toxin A in augmentation of the effect of recession and/or resection surgery. *J AAPOS*. 2006 abr; 10(2):124-127.

- 22- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980 out;87(10):1044-1049.
- 23- Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning. *BMJ*. 1998 jan 10;316(7125):151-151.
- 24- Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res*. 2010 nov;132(5):489-503.
- 25- Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology*. 1999 nov 10;53(8):1850-1853.
- 26- Dutton JJ, Fowler AM. Botulinum toxin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2007 fev;52(1):13-31.
- 27- Erbguth FJ, Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). *J Hist Neurosci*. 2000 ago; 9(2):218-220.
- 28- Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm*. 2008;115(4):559-565.
- 29- van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis*. 1979 ago;1(4):701-719.
- 30- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973 dez;12(12):924-927.
- 31- Drachman DB. Pharmacological denervation of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Trans Am Neurol Assoc*. 1965;90:241-242.
- 32- Drachman DB. Neurotrophic regulation of muscle cholinesterase: effects of botulinum toxin and denervation. *J Physiol (Lond)*. 1972 nov;226(3):619-627.

- 33- Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin*. 2004 abr; 22(2):131-133, v.
- 34- Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2004 jul;75(7):951-957.
- 35- Charles PD. Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 nov 15;61(22 Suppl 6):S11-23.
- 36- Sepehr A, Chauhan N, Alexander AJ, Adamson PA. Botulinum toxin type a for facial rejuvenation: treatment evolution and patient satisfaction. *Aesthetic Plast Surg*. 2010 out;34(5):583-586.
- 37- Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006499.
- 38- Lee J, Harris S, Cohen J, Cooper K, MacEwen C, Jones S. Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994 out;31(5):283-286.
- 39- Carruthers JD, Kennedy RA, Bagaric D. Botulinum vs adjustable suture surgery in the treatment of horizontal misalignment in adult patients lacking fusion. *Arch Ophthalmol*. 1990 out;108(10):1432-1435.
- 40- Tejedor J, Rodríguez JM. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. *Br J Ophthalmol*. 1998 fev; 82(2):110-114.
- 41- Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*. 2000 maio;82(5):427-446.
- 42- Breidenbach MA, Brunger AT. Substrate recognition strategy for botulinum neurotoxin serotype A. *Nature*. 2004 dez 16;432(7019):925-929.
- 43- Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 maio;31(5):964-967.

- 44- Thesleff S, Molgó J, Tågerud S. Trophic interrelations at the neuromuscular junction as revealed by the use of botulinic neurotoxins. *J Physiol (Paris)*. 1990;84(2):167-173.
- 45- Bambrick L, Gordon T. Acetylcholine receptors and sodium channels in denervated and botulinum-toxin-treated adult rat muscle. *J Physiol*. 1987 jan; 382:69-86.
- 46- Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*. 1988 nov; 95(11):1529-1534.
- 47- Scott AB. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994 abr;31(2):85-88.
- 48- Spencer RF, McNeer KW. Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alterations in orbital, singly innervated muscle fibers. *Arch Ophthalmol*. 1987 dez;105(12):1703-1711.
- 49- Stavis M. Ptosis: A preventable side effect following botulinum injection for strabismus. *Am Orthopt J*. 35:53-58.
- 50- Tanganelli SP, Souza-Dias CR. O estrabismo: sua história. In: *Estrabismo - Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. São Paulo: Editora Rocca; 1993. p. 9-14.
- 51- Wong AMF. Timing of surgery for infantile esotropia: sensory and motor outcomes. *Can J Ophthalmol*. 2008 dez;43(6):643-651.
- 52- Fawcett SL. Disruption and reacquisition of binocular vision in childhood and in adulthood. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 out;16(5):298-302.
- 53- Fawcett SL, Stager DR, Felius J. Factors influencing stereoacuity outcomes in adults with acquired strabismus. *Am J Ophthalmol*. 2004 dez;138(6):931-935.
- 54- Fatima T, Amitava AK, Siddiqui S, Ashraf M. Gains beyond cosmesis: Recovery of fusion and stereopsis in adults with longstanding strabismus following successful surgical realignment. *Indian J Ophthalmol*. 2009 abr;57(2):141-143.

- 55- Bechara SJ, Kara-José N. [Detection and treatment of patients with amblyopia in the city of São Paulo, SP, Brazil]. Rev Saude Publica. 1987 ago;21(4):326-330.
- 56- Brik M. [Prevention of amblyopia. Contribution to the study of the problem]. Arq Bras Oftalmol. 1971;34(4):155-218.
- 57- Metz HS, Scott AB. Innervational plasticity of the oculomotor system. Arch. Ophthalmol. 1970 jul;84(1):86-91.
- 58- TabWin/DATASUS - 2005 - Ministério da Saúde.
- 59- Lau FHS, Fan DSP, Yip WWK, Yu CBO, Lam DSC. Surgical outcome of single-staged three horizontal muscles squint surgery for extra-large angle exotropia. Eye (Lond). 2010 jul;24(7):1171-1176.
- 60- Gigante E, Bicas HEA. [Monocular surgery for large-angle esotropias: a new paradigm]. Arq Bras Oftalmol. 2009 fev;72(1):47-56.
- 61- Meireles-Teixeira JA, da Cunha RP, Mendonça TS. Resultados da correção cirurgica de esotropias de grande ângulo em portadores de baixa de acuidade visual unilateral. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2000 out;65(5):365-368.
- 62- Millán T, de Carvalho KM, Minguini N. Results of monocular surgery under peribulbar anesthesia for large-angle horizontal strabismus. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(4):303-308.
- 63- David A Plager. Esotropic deviations. In: strabismus surgery: basic and advanced strategies. Oxford New York: David A Plager; p. 6.
- 64- Stager DR, Weakley DR, Everett M, Birch EE. Delayed consecutive exotropia following 7-millimeter bilateral medial rectus recession for congenital esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1994 jun;31(3):147-150; discussion 151-152.
- 65- Hulley, SB & Cummings. Designing Clinical Research. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.

- 66- Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2004 fev; 30(2):287-290.
- 67- Bernard Rosner. *Fundamentals of biostatistics.* third edition. Boston, Massachusetts: Michael R Payne; 1990.
- 68- Marshall M. Parks. *Atlas of Strabismus Surgery.* [Internet]. Philadelphia, Pennsylvania: William Burgower; 1983. Available from: Harper & Row Publishers
- 69- Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics.* New York, NY. USA: 1971.
- 70- Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* second edition. New York, NY, USA: John Wiley & Sons; 1981.
- 71- Khan AO. Botulinum toxin a as an intraoperative adjunct to horizontal strabismus surgery. *J AAPOS.* 2006 out;10(5):494; author reply 494-495.
- 72- Dawson ELM, Sainani A, Lee JP. Does botulinum toxin have a role in the treatment of secondary strabismus?*. *Strabismus.* 2005 jun;13(2):71-73.
- 73- Rieder CRM, 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 fev; 30(1):39-42.
- 74- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* 1985 mar;103(3):347-350.
- 75- Scott AB. Preventing ptosis after botulinum treatment. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997 jun;13(2):81-83.
- 76- Sener EC, Sanaç AS. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye (Lond).* 2000 dez;14(Pt 6):873-878.

- 77- Burns CL, Gammon JA, Gemmill MC. Ptosis associated with botulinum toxin treatment of strabismus and blepharospasm. *Ophthalmology*. 1986 dez; 93(12):1621-1627.
- 78- Scott AB, Magoon EH, McNeer KW, Stager DR. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology*. 1990 nov;97(11):1434-1438.
- 79- Elston JS, Lee JP, Powell CM, Hogg C, Clark P. Treatment of strabismus in adults with botulinum toxin A. *Br J Ophthalmol*. 1985 out;69(10):718-724.
- 80- Kimura H, Arai N, Oka M, Sakai N, Fukai S, Tabuchi A. [The dose-response relationship in treatment of strabismus with botulinum toxin]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996 mar;100(3):213-218.
- 81- Frueh BR, Musch DC. Treatment of facial spasm with botulinum toxin. An interim report. *Ophthalmology*. 1986 jul;93(7):917-923.
- 82- Forrest MP, Finnigan S, Gole GA. Three horizontal muscle squint surgery for large angle infantile esotropia. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2003 dez; 31(6):509-516.
- 83- Birch EE, Stager DR, Berry P, Leffler J. Stereopsis and long-term stability of alignment in esotropia. *J AAPOS*. 2004 abr;8(2):146-150.
- 84- Rowe FJ, Noonan CP, Batra R. Dose effect of botulinum toxin a in heterotropia and heterophoria. *Strabismus*. 2010 mar;18(1):3-7.
- 85- Santos EA, Lira RPC, Bicas HEA, Gaete MIL. Action of botulinum toxin on isometric contraction of medial and lateral rectus muscles in esotropic or exotropic patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011 jan 1;48(1):38-44.
- 86- Ruiz MF, Alvarez MT, Sánchez-Garrido CM, Hernáez JM, Rodríguez JM. Surgery and botulinum toxin in congenital esotropia. *Can J Ophthalmol*. 2004 out;39(6):639-649.



10- ANEXOS

Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 22/08/06.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 427/2006 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0334.0.146.000-06

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "TOXINA BOTULÍNICA A (TBA) COMO COADJUVANTE CORREÇÃO CIRÚRGICA MONOCULAR DE ESTRABISMOS DE GRANDE ÂNGULO SOB ANESTESIA LOCAL"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Nilza Minguini

INSTITUIÇÃO: HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/08/2006

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/08/07 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Medir o efeito coadjuvante da toxina botulinica A na Cirurgia para correção de estrabismos de grande ângulo sob anestesia local, monocular em pacientes adultos.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo, controlado, randomizado e mascarado. Serão incluídos neste estudo pacientes adultos, entre 20 e 60 anos ambos os sexos portadores de estrabismos horizontais convergentes e divergentes maiores de 50 dp (dioptrias prismáticas), acompanhados no Setor de motilidade ocular do Serviço de Oftalmologia do HC, que apresentam pelo menos duas consultas. Os pacientes serão alocados aleatoriamente em dois grupos. Grupo 1 serão submetidos a cirurgia convencional de retrocesso/ressecção associada a injeção de 5U de TBA no músculo a ser retrocedido. Analogamente, os pacientes do grupo 2 receberão cirurgia convencional associada a injeção de solução fisiológica. Os pacientes admitidos terão seus dados de interesse para o estudo registrados em ficha pré-operatória.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A estrutura do protocolo esta metodologicamente adequada. Por se tratar de estudo prospectivo controlado e testado estatisticamente, trará informações de grande confiabilidade para a área de Oftalmológica. A toxina botulinica A não é uma droga nova a ser testada. Ela já é utilizada no ambulatório de Oftalmologia do HC para fins terapêuticos. Os procedimentos e métodos estão bem descrito no protocolo. O TCLE esta adequado com critério de inclusão e exclusão, riscos e benefícios. Consta um orçamento no valor de US\$ 454,00 para o material de consumo a ser custeado pela pesquisadora.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6112
13084-971 Campinas - SP

FGNE (019) 3788-8936
FAX (019) 3788-7147
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de agosto de 2006.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Anexo 2- Tabela de randomização utilizada no estudo

01	32924	22324	18125	09077	26	96772	16443	39877
02	54632	90374	94143	49295	27	52167	21038	14338
03	88720	43035	97081	83373	28	69644	37198	00028
04	21727	11904	41513	31653	29	71011	62004	81712
05	80985	70799	57975	69282	30	31217	75877	85366
06	40412	58826	94868	52632	31	64990	98735	02999
07	43918	56807	75218	46077	32	48417	23569	59307
08	26513	47480	77410	47741	33	07900	65059	48592
09	18164	35784	44255	30124	34	74526	32601	24482
10	39446	01375	75264	51173	35	51056	04402	58353
11	16638	04680	98617	90298	36	39005	93458	63143
12	16872	94749	44012	48884	37	67883	76343	78155
13	65419	87092	78596	91512	38	06014	60999	87226
14	05207	36702	56804	10498	39	93147	88766	04148
15	78807	79243	13729	81222	40	01099	95731	47622
16	69341	79028	64253	80447	41	89252	01201	58138
17	41871	17566	61200	15994	42	41766	57239	50251
18	25758	04625	43226	32986	43	92736	77800	81996
19	06604	94486	40174	10742	44	45118	36600	68977
20	82259	56512	48945	18183	45	73457	01579	00378
21	07895	37090	50627	71320	46	49465	85251	42914
22	59836	71148	42320	67816	47	15745	37285	23768
23	57133	76610	89104	30481	48	28760	81331	78265
24	76964	57126	87174	61025	49	82193	32787	70451
25	27694	17145	32439	68245	50	89664	50242	12382

Anexo 3- Quadros e Tabelas Estatísticas

Tabela A3.1-a- Estatísticas descritivas da variável Idade

IDADE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21	2	8,7	9,5	9,5
	22	1	4,3	4,8	14,3
	24	1	4,3	4,8	19,0
	25	1	4,3	4,8	23,8
	26	2	8,7	9,5	33,3
	27	1	4,3	4,8	38,1
	28	1	4,3	4,8	42,9
	32	2	8,7	9,5	52,4
	33	1	4,3	4,8	57,1
	34	1	4,3	4,8	61,9
	35	1	4,3	4,8	66,7
	36	2	8,7	9,5	76,2
	37	1	4,3	4,8	81,0
	38	1	4,3	4,8	85,7
	42	2	8,7	9,5	95,2
	44	1	4,3	4,8	100,0
	Total	21	91,3	100,0	
Missing	System	2	8,7		
Total		23	100,0		

Tabela A3.1-b- Comparação da variável Idade entre os grupos

GRUPO	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
caso	12	34.33	6.44	24.00	34.00	44.00
contr	11	28.82	9.18	19.00	26.00	49.00

Teste de Mann-Whitney, p-valor = 0.0845

Tabela A3.2- Comparação entre as porcentagens de sexo feminino/masculino entre os grupos

SEO	GRUPO		
	Frequency,	Percent ,	Row Pct ,
Col Pct,	caso,	controle,	Total
	-----^-----^-----^		
F	, 6 ,	6 ,	12
	, 26.09 ,	26.09 ,	52.17
	, 50.00 ,	50.00 ,	
	, 50.00 ,	54.55 ,	
	-----^-----^-----^		
M	, 6 ,	5 ,	11
	, 26.09 ,	21.74 ,	47.83
	, 54.55 ,	45.45 ,	
	, 50.00 ,	45.45 ,	
	-----^-----^-----^		
Total	12	11	23
	52.17	47.83	100.00
Statistic		Prob	

Chi-Square		0.8274	

Tabela A3.3-a- Estatísticas descritivas da variável desvio pré-operatório

DESV_PRE				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 50	11	47,8	47,8	47,8
60	3	13,0	13,0	60,9
65	2	8,7	8,7	69,6
70	1	4,3	4,3	73,9
80	2	8,7	8,7	82,6
85	1	4,3	4,3	87,0
90	2	8,7	8,7	95,7
95	1	4,3	4,3	100,0
Total	23	100,0	100,0	

Tabela A3.3-b- Estatísticas descritivas resumidas da variável desvio pré-operatório

GRUPO	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
caso	12	65.83	14.90	50.00	62.50	90.00
controle	11	60.00	16.88	50.00	50.00	95.00

Teste de Mann-Whitney, p-valor = 0.266

Tabela A3.4-a- Estatísticas descritivas da variável Acuidade Visual em valores LogMAR

Report

GRUPO		IDADE	AV_FIX	AV_NFIX	DESV_PRE	DIOP_PRE
caso	N	12	12	12	12	12
	Mean	34,33	,08	,87	65,83	4,25667
	Median	34,00	,00	,74	62,50	4,17400
	Std. Deviation	6,443	,289	,765	14,899	,847489
	Minimum	24	0	0	50	3,125
	Maximum	44	1	2	90	5,625
controle	N	9	11	11	11	11
	Mean	27,67	,11	1,03	60,00	3,85709
	Median	26,00	,00	,70	50,00	3,33300
	Std. Deviation	6,403	,302	1,143	16,882	,918499
	Minimum	21	0	0	50	3,125
	Maximum	37	1	3	95	5,625
Total	N	21	23	23	23	23
	Mean	31,48	,10	,95	63,04	4,06557
	Median	32,00	,00	,70	60,00	3,57100
	Std. Deviation	7,118	,288	,945	15,793	,885575
	Minimum	21	0	0	50	3,125
	Maximum	44	1	3	95	5,625

Tabela A3.4-b- Estatísticas resumidas da variável Acuidade Visual em valores LogMAR

Ranks

	GRUPO	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IDADE	caso	12	13,33	160,00
	controle	9	7,89	71,00
	Total	21		
AV_FIX	caso	12	11,50	138,00
	controle	11	12,55	138,00
	Total	23		
AV_NFIX	caso	12	11,88	142,50
	controle	11	12,14	133,50
	Total	23		
DESV_PRE	caso	12	13,42	161,00
	controle	11	10,45	115,00
	Total	23		
DIOP_PRE	caso	12	13,88	166,50
	controle	11	9,95	109,50
	Total	23		

Tabela A3.4-c- Análise comparativa da variável acuidade visual em valores LogMAR

Test Statistics^b

	IDADE	AV_FIX	AV_NFIX	DESV_PRE	DIOP_PRE
Mann-Whitney U	26,000	60,000	64,500	49,000	43,500
Wilcoxon W	71,000	138,000	142,500	115,000	109,500
Z	-1,993	-,631	-,093	-1,110	-1,395
Asymp. Sig. (2-tailed)	,046	,528	,926	,267	,163
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,049 ^a	,740 ^a	,928 ^a	,316 ^a	,169 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUPO

Tabela A3.4-d- Estatística descritiva da variável AV menor que 0,5

AMBLIOPIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid não	7	30,4	30,4	30,4
sim	16	69,6	69,6	100,0
Total	23	100,0	100,0	

Tabela A3.5-b- Estatísticas de comparação entre os grupos da variável
Quantidade de Cirurgia

Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
caso	12	4,26	0,85	3,12	4,17	5,62
controle	11	3,86	0,92	3,12	3,33	5,62

Teste de Mann-Whitney, p-valor=0,16

Tabela A3.6- Análise descritiva da porcentagem de correção do desvio, em cinco
momentos, por grupo

Grupo		porc1d	porc7-15d	porc30d	porc90d	porc6m+
1	N	9	11	10	9	10
	Mean	95,056	109,627	100,300	83,378	79,480
	Median	100,000	116,000	102,000	83,000	81,750
	Std. Deviation	16,1760	24,1356	17,5418	17,9209	15,6912
	Minimum	75,0	62,5	75,0	56,2	50,0
	Maximum	120,0	150,0	133,0	100,0	100,0
2	N	7	9	10	6	11
	Mean	101,914	92,322	83,060	71,450	69,009
	Median	100,000	92,000	83,700	72,500	70,000
	Std. Deviation	19,9087	21,8891	17,6517	12,0023	16,4613
	Minimum	77,7	61,0	60,0	55,5	30,0
	Maximum	140,0	130,0	116,0	84,2	90,0
Total	N	16	20	20	15	21
	Mean	98,056	101,840	91,680	78,607	73,995
	Median	100,000	100,000	92,000	76,900	76,000
	Std. Deviation	17,6194	24,2147	19,2761	16,4788	16,5831
	Minimum	75,0	61,0	60,0	55,5	30,0
	Maximum	140,0	150,0	133,0	100,0	100,0

Tabela A3.7-a- Comparação da quantidade de correção do desvio entre 1 dia e 6 meses pós-operatório, e entre os 2 grupos (com e sem toxina botulínica).

GRUPO	VARIÁVEL	N	MÉDIA	D.P.	MÍN	MEDIANA	MÁX
CG	po1d	7	60.14	15.98	44.00	56.00	91.00
	po6m	7	42.00	16.77	15.00	44.00	70.00
CG + TBA	po1d	8	59.50	8.42	48.00	60.00	75.00
	po6m	8	49.38	15.02	35.00	41.00	75.00

P-VALOR GRUPOS: P=0.590
P-VALOR TEMPOS: P=0.006 (a quantidade diminui com o tempo no 2 grupos)
P-VALOR INTERAÇÃO GRUPOS vs TEMPOS: P=0.586

*Valor-P referente à ANOVA para medidas repetidas nos ranks.

Tabela A3.7-b- Comparação da porcentagem de correção do desvio e do desvio residual entre 90 dias e 6 meses pós-operatório, e entre os 2 grupos (com e sem toxina botulínica).

GRUPO	VARIÁVEL	N	MÉDIA	D.P.	MÍN	MEDIANA	MÁX
CG	qtdecorrecao3	6	47.00	17.66	30.00	43.50	80.00
	qtdecorrecao6	6	45.67	13.95	30.00	44.50	70.00
CG + TBA	qtdecorrecao3	8	50.38	12.64	35.00	50.00	75.00
	qtdecorrecao6	8	47.50	13.67	35.00	41.00	75.00

P-VALOR GRUPOS: P=0.624
P-VALOR TEMPOS: P=0.105
P-VALOR INTERAÇÃO GRUPOS vs TEMPOS: P=0.165

Tabela A3.8-a- Análise descritiva da variável quantidade de desvio corrigido (delta) na última visita pós-operatória

grupo	N	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
1 Caso	10	51,50	46,00	14,759	35	75
2 Controle	11	41,27	44,00	13,958	15	70
Total	21	46,14	44,00	14,927	15	75

Tabela A3.8-b- Análise descritiva das posições (ranks) da variável quantidade de desvio corrigido (Delta) na última visita pós-operatória

	grupo	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Delta	1 Caso	10	12,90	129,00
	2 Controle	11	9,27	102,00
	Total	21		

Tabela A3.8-c- Análise comparativa dos ranks da variável quantidade de desvio corrigido na última visita pós-operatória

	Delta
Mann-Whitney U	36,000
Wilcoxon W	102,000
Z	-1,345
Asymp. Sig. (2-tailed)	,179
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,197(a)

Tabela A3.9- Comparação de porcentagem de resultados satisfatórios entre os grupos

PO6m	GRUPO		Frequency,
Col Pct,	CONTROLE,	CASO,	Total
SATISFAT,	7,	8,	15
, 63.64,	80.00,		
INSATISF,	4,	2,	6
, 36.36,	20.00,		
Total	11	10	21

TESTE EXATO DE FISHER: P=0.635



11- APÊNDICES

Apêndice 1 – Formulário de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,
portador do documento de identidade nº _____ residente a
Rua _____ nº _____
Cidade _____ Estado _____ CEP _____
com telefone para contato _____ fui informado, em relação ao
procedimento ao qual serei submetido, sobre os itens abaixo:

- 1- Esta pesquisa se justifica pelo fato de a toxina botulínica A ser uma droga já utilizada, com benefícios bem conhecidos, para o tratamento do estrabismo e poder eliminar a chance de uma segunda cirurgia por aumentar o efeito da primeira.
- 2- A probabilidade de vir a necessitar de uma segunda cirurgia não é nula, sendo assim, estou ciente de que poderei precisar de nova cirurgia.
- 3- Poderão ocorrer efeitos colaterais como queda da pálpebra (ptose), e inversão do desvio sendo ambos transitórios com duração aproximada de 4 a 8 semanas. Já ocorreram casos raros em que estes efeitos permaneceram por mais de 6 meses. Não se conhecem casos em que estes efeitos foram permanentes.
- 4- Poderá ocorrer visão dupla após a cirurgia, o que permanecerá por aproximadamente 4 a 8 semanas.
- 5- Poderão ocorrer complicações, referentes ao ato cirúrgico, como perfuração ocular e hemorragias. Essas complicações podem, em raros casos, ameaçar a visão, mas são passíveis de tratamento.

6- O procedimento de anestesia local implica em riscos (baixos) de bradicardia e perfuração ocular, que ocorrendo, serão devidamente tratados.

7- O paciente tem o direito de recusar o tratamento ou de se retirar do grupo de pesquisa em qualquer momento, sem sofrer qualquer tipo de penalização ou prejuízo e podendo realizar a correção cirúrgica normalmente, segundo a rotina do serviço.

8- Todas as informações obtidas referentes ao paciente e seu tratamento serão guardadas em sigilo médico.

9- Após a cirurgia o paciente deverá ser acompanhado com visitas de retornos no 1º, 15º, 30º, 90º e 180º dias. Deverá fazer uso de medicação tópica de rotina de cirurgia de estrabismo conforme orientação médica.

10- O paciente terá garantia de esclarecimentos em qualquer momento antes ou durante o tratamento. Em caso de dúvidas, orientações adicionais ou reclamações ligar para (19) 3788-7936, falar com Dra. Nilza ou com Comitê de Ética em Pesquisa, (19) 3788-8936.

Declaro que fui suficientemente esclarecido e estou de acordo com a realização do procedimento

Paciente

Testemunha

Campinas, de 200_.

Médica Responsável pela Pesquisa:
Dra. Nilza Minguin

Comitê de Ética

Apêndice 2 - Ficha pré-operatória

Nome _____

Nº do protocolo _____

HC _____ Data _____ Data de Nascimento _____

AVcc: _____

Medidas do Desvio:

P= _____

Método de Medida: _____

Versões:

Plano Cirúrgico: _____

Data da Cirurgia: _____

Intercorrências: _____

Apêndice 3 - Ficha Pós-operatória

Nome: _____

HC: _____ data: _____

() 1º PO () 15º PO () 30º PO () 90º PO () 180º PO

Medidas do Desvio:

P _____

Método de Medida

Observações: _____

Examinador: _____
