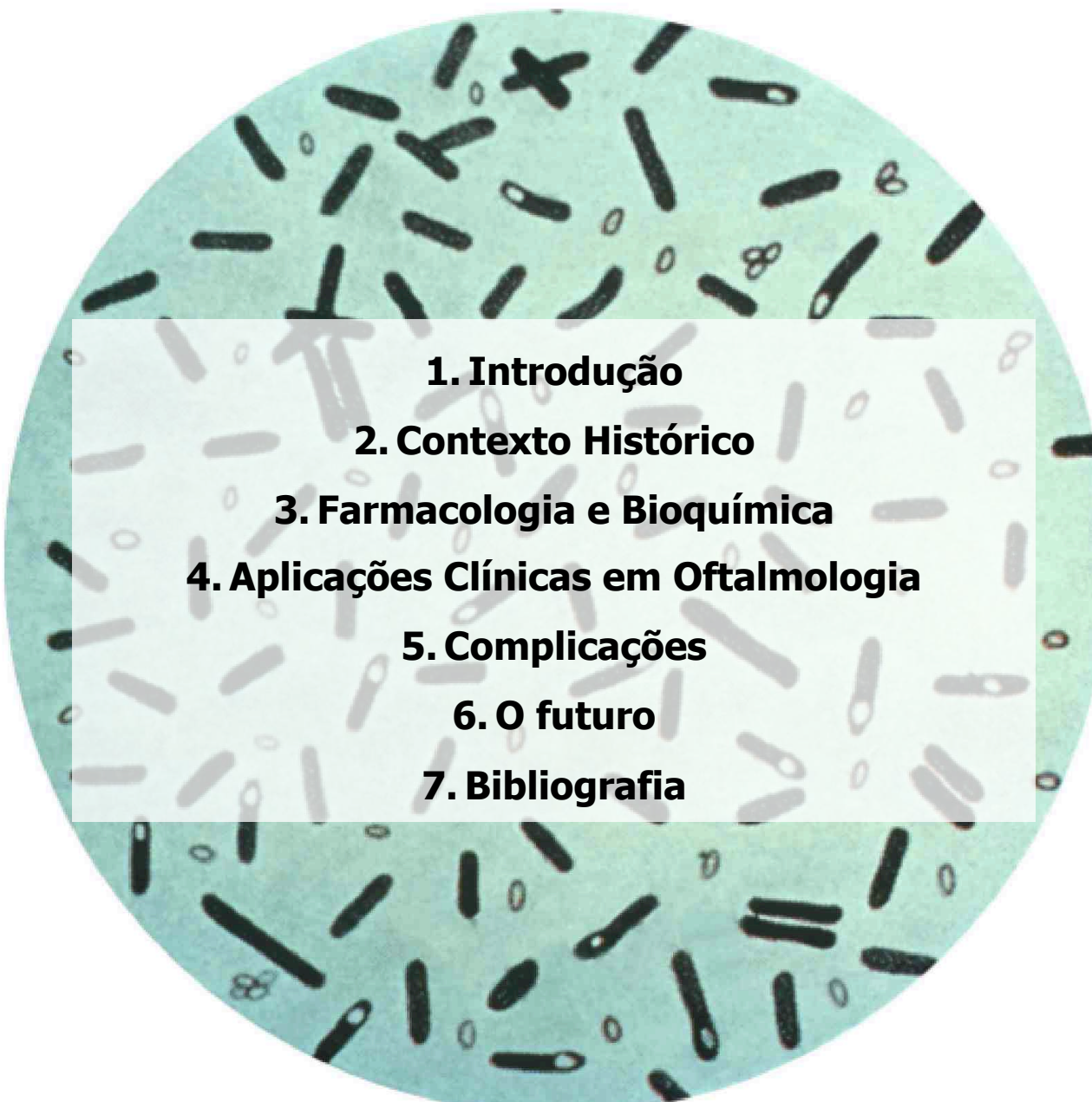




TOXINA BOTULÍNICA: **APLICAÇÕES EM OFTALMOLOGIA**

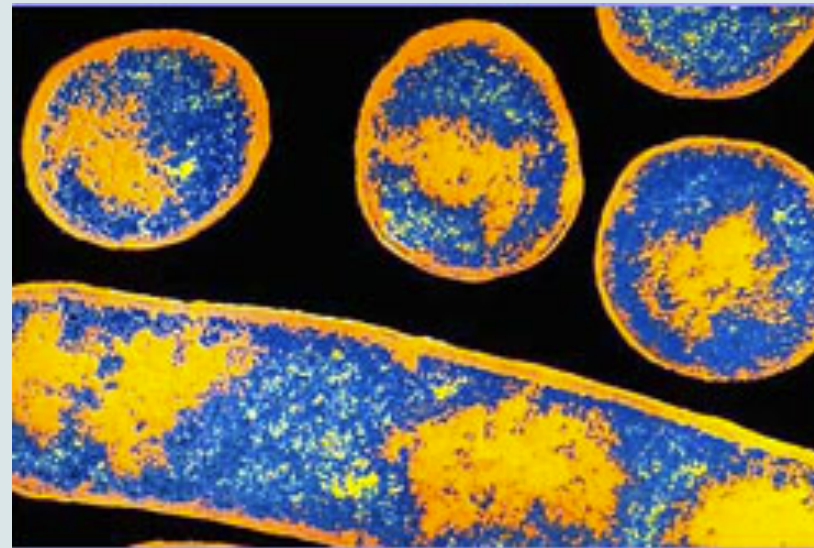
Catarina Pedrosa, Susana Pina, Cristina Santos, Mário Ramalho, Inês Coutinho
Dra. Isabel Prieto, Dra. Maria João Santos, Dra. Sara Pinto
Director de Serviço: Dr. António Melo
3 de Maio de 2013

- 
- 1. Introdução**
 - 2. Contexto Histórico**
 - 3. Farmacologia e Bioquímica**
 - 4. Aplicações Clínicas em Oftalmologia**
 - 5. Complicações**
 - 6. O futuro**
 - 7. Bibliografia**

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

INTRODUÇÃO

Clostridium botulinum



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

CONTEXTO HISTÓRICO

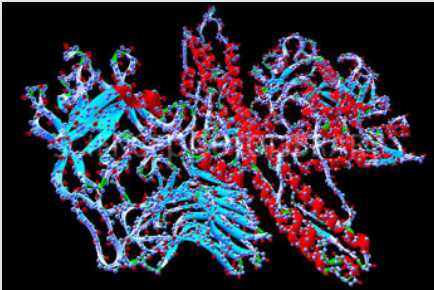


Botulus = Salsicha



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

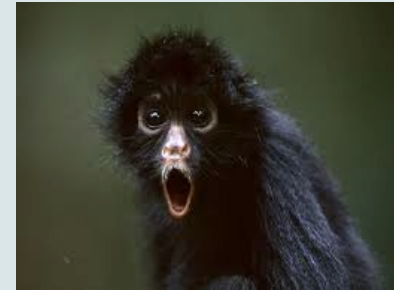
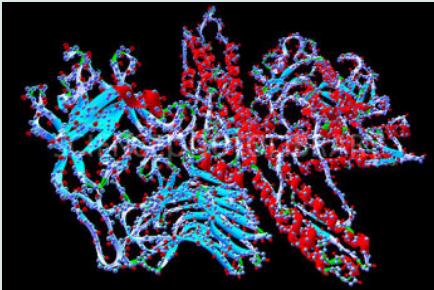
CONTEXTO HISTÓRICO



1928 - purificada pela primeira vez (EUA - Califórnia)

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

CONTEXTO HISTÓRICO



1928 - purificada pela primeira vez (EUA - Califórnia)

1970s – experiências em pintos e macacos

1980 – **primeira publicação** da utilização clínica (em estrabismo)

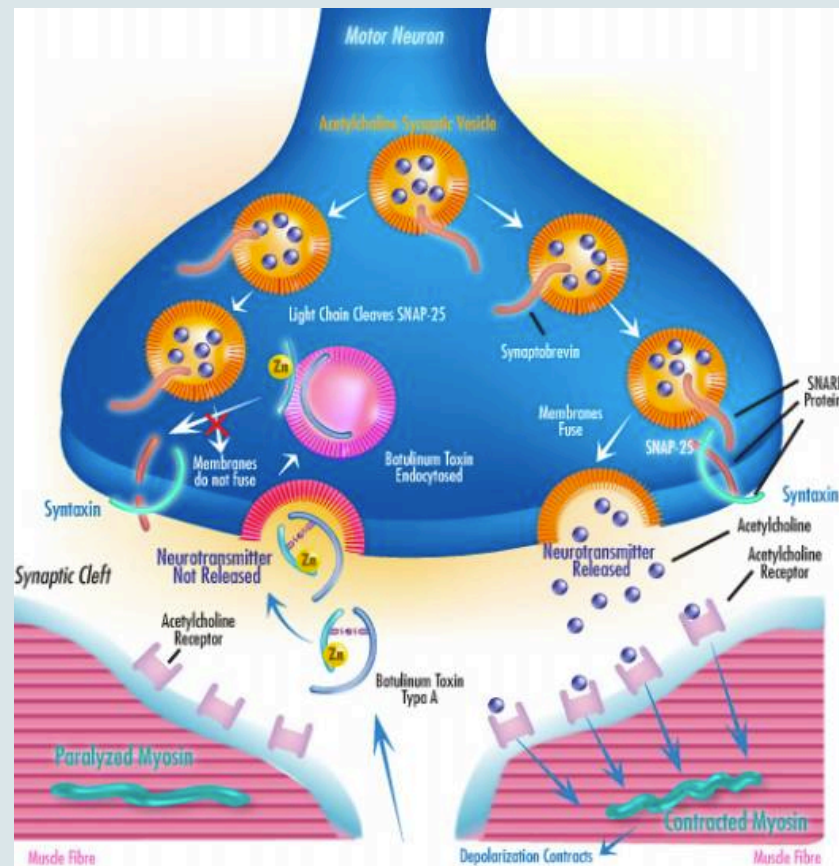
1989 – **FDA aprovou** uso do Oculinum:

- . Estrabismo
- . Blefarospasmo
- . Espasmo hemifacial

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

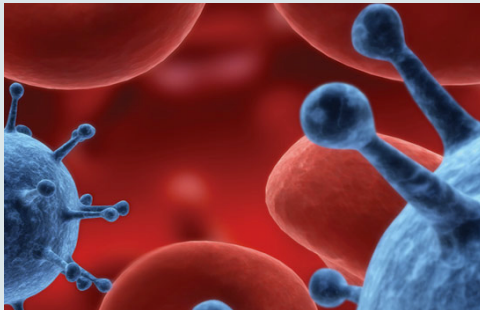
- Inibição transitória da transmissão neuromuscular
- Endopeptidase zinco-dependente



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

- Efeito biológico medido em unidades (U)
- 1U = quantidade de toxina letal em 50% dos ratinhos
- Dose letal em humanos = 1400 U



Imunogenicidade elevada e relacionada com:

- Dose individual (> 250 U por sessão)
- Intervalo entre injeções (< 3 meses)
- Dose cumulativa

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

Toxina Botulínica tipo A

NaCl e albumina humana
Desidratada
Congelada
Solução Salina
7- 10 dias



Toxina Botulínica tipo B

Solução ácida



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Mais de 100 patologias:

**Actividade muscular
involuntária**

Tónus muscular excessivo

Patologias hipersecretoras

Síndromes dolorosos

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Movement Disorders

Focal dystonias
Blepharospasm
Oromandibular dystonia
Cervical dystonia
Laryngeal
Regional dystonia Meige syndrome
Essential tremor
Myoclonus
Parkinson disease spasticity
Tic disorders
Tardive dyskinesia
Post seventh nerve palsy synkinesis

Other Neuromusc. Disorders

Myokymia
Neuromyotonia
Trismus
Cerebral palsy
Stroke

Pain Syndromes

Back Pain
Cervicogenic pain
Headache Trigeminal neuralgia Myofascial pain

Genitourinary Disorders

Achalasia
Anal fissures
Anismus
Intractable hiccups

Oromandibular Disorders

Bruxism
Masseter hypertrophy
Temporomandibular joint dysfunction

Other Disorders

Apraxia of eyelid opening
Hemifacial spasm
Hyperhidrosis
Spastic dysphagia
Spastic dysphonia
Synkinesis from facial nerve palsy

Aesthetic Applications

Wrinkle reduction
Brow elevation
Platysmal bands

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

APLICAÇÕES CLÍNICAS EM OFTALMOLOGIA

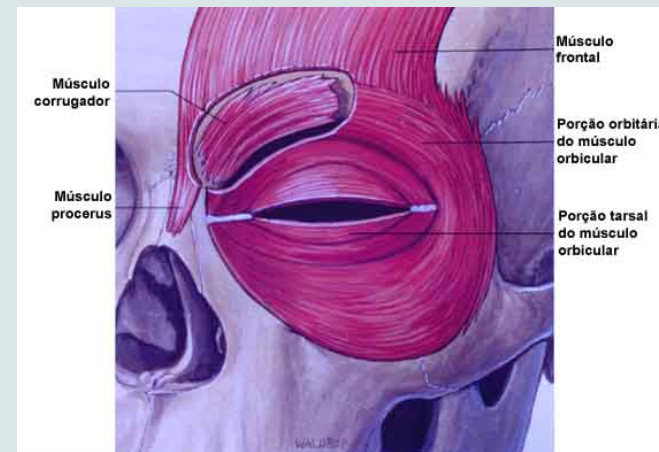
1. Patologias do movimento e Distonias focais

Blefarospasmo Essencial Benigno (BEB)

Contratura involuntária do Músculo Orbicular da Pálpebra

Etiologia desconhecida

Síndrome de Meige – BEB + distonia oromandibular



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

1. Patologias do movimento e Distonias focais

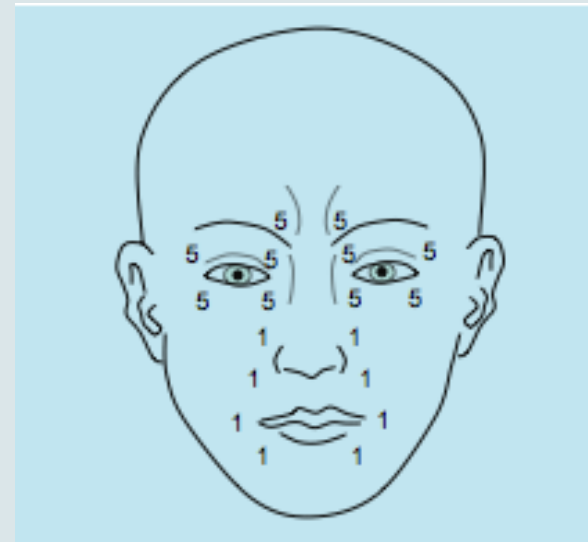
Blefarospasmo Essencial Benigno (BEB)

Toxina Botulínica tipo A: eficaz 75-100%¹

Botox®: 12.5 – 25 U por olho

Duração média: 13 semanas

Complicações transitórias em 30%



¹Dutton JJ: Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects. Surv Ophthalmol 41:51-65, 1996

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

1. Patologias do movimento e Distonias focais

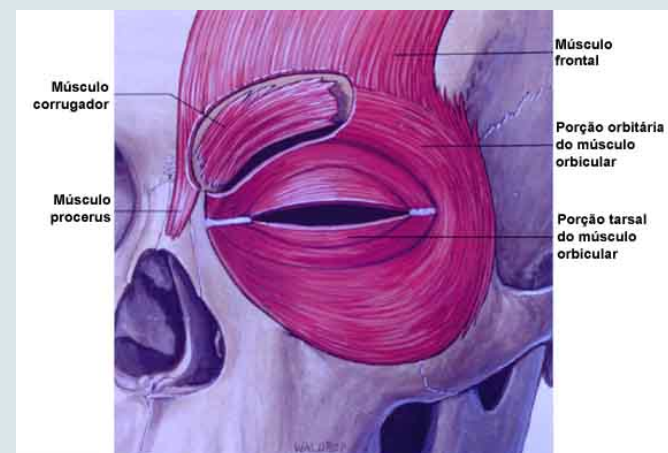
Apraxia Blefaroespástica

Tipo específico de distonia da pálpebra

Falência de relaxamento Vs Contração simultânea

Botox®: 5 U

Injeção: Porção pré-tarsal do músc orbicular da pálpebra



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

2. Estrabismo – indicação terapêutica / diagnóstica

Métodos de injeção do Botox®:

- Guiado por eletromiografia (EMG)



- Não guiado por EMG:

Visualização direta do músculo durante cirurgia de estrabismo

Visualização directa através de uma incisão conjuntival

Injeção transconjuntival após pinçamento do músculo

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

2. Estrabismo



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

2.1 Estrabismo

Endotropia - adquirida, sensorial, consecutiva, parcialmente acomodativa:

Injeção de Botox® no músculo recto interno

<15° – eficácia igual à da cirurgia

>15° – menor eficácia

> 30° - abordagem dupla

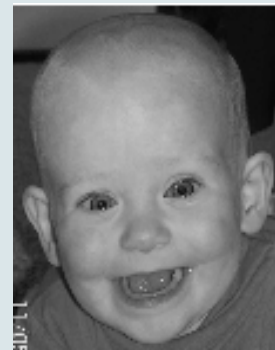


Esotropia Infantil – 58 a 89% de sucesso (>70% fusão periférica)

Pré



Pós



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

2.2 Estrabismo

Exotropia

Intermitente, consecutiva, sensorial

Injeção de Botox® no músculo recto externo

Cirurgia de estrabismo - melhores resultados



Exotropia Infantil – taxa de sucesso de 45%

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

2.3 Estrabismo

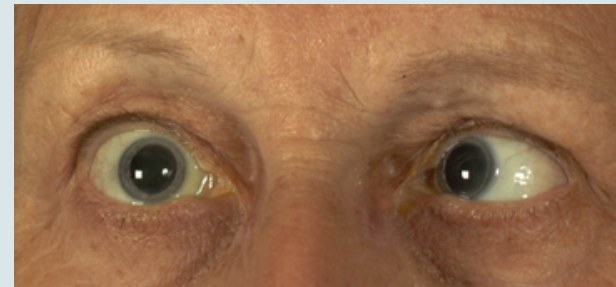
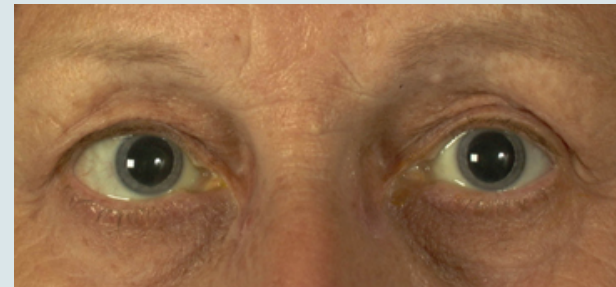
Parésia/paralisia do VI par

Causas: trauma, isquémia, inflamação, tumor

Injeção de Botox® no músculo recto interno

Taxa de sucesso de 12-54%

Maior taxa de resolução espontânea (70%)



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

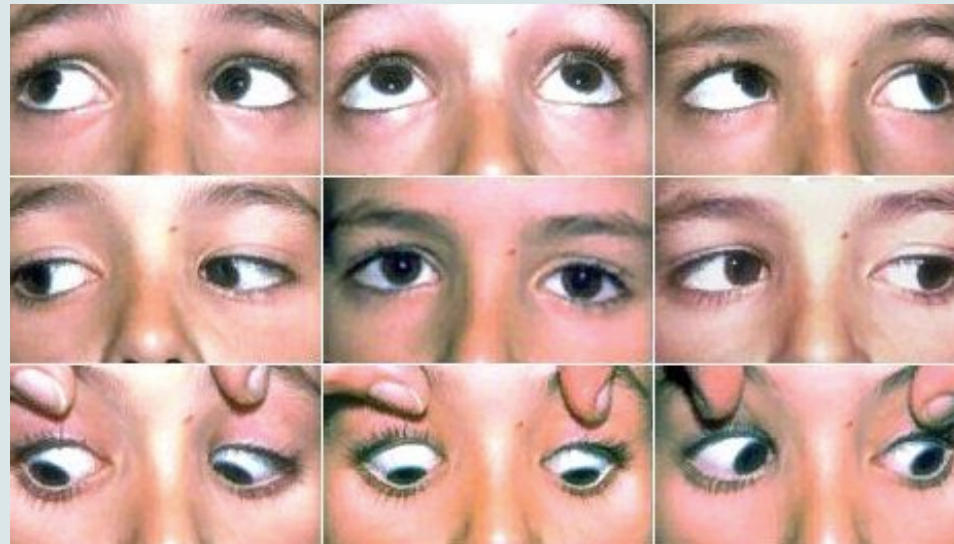
2.4 Estrabismo

Parésia/paralisia do IV par

Injeção de Botox® no músculo oblíquo inferior guiada por EMG

Taxa de sucesso baixa (83% necessária cirurgia)

Resultados controversos



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

3. Olho Seco Crônico

Am J Ophthalmol. 2000 Apr;129(4):481-6.

Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage.

Sahlin S, Chen E, Kaugesaar T, Almqvist H, Kjellberg K, Lennerstrand G.

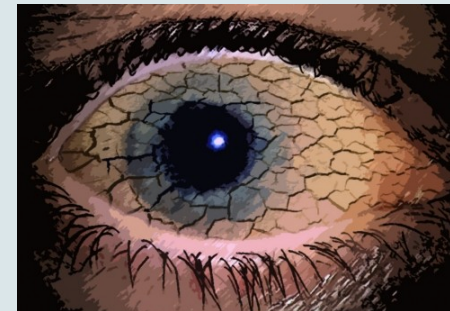
Department of Ophthalmology, Karolinska Institutet, St Erik's Eye Hospital, Stockholm, Sweden. sven.sahlin@ophste.hs.sll.se

Hiposecreção lacrimal

Injeção de Botox® 2.5-3.75 U músc orbicular inferior/superior (int)

Redução do mecanismo muscular de bomba peri-canalicular

70%: melhoria dos sintomas



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

3. Olho Seco Crônico

Dev Ophthalmol. 2008;41:187-92. doi: 10.1159/000131089.

Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye.

Sahlin S, Linderöth R.

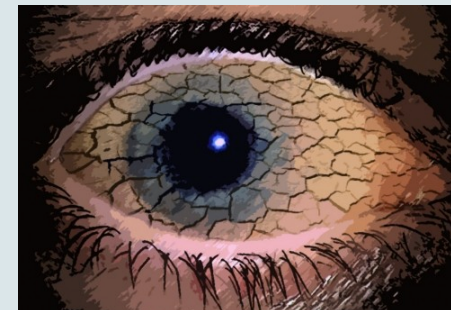
Karolinska Institute, St. Erik's Eye Hospital, Stockholm, Sweden. sven.sahlin@sankterik.se

J Rheumatol. 1997 Sep;24(9):1842-3.

Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report.

Spiers H, Asbell PA, Simpson DM.

Department of Medicine, Mount Sinai Medical Center, New York, NY 10029-6574, USA.



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

4. Nistagmo e Oscilopsia

Klin Oczna. 2004;106(4-5):625-8.

[Botulinum toxin A in the treatment of congenital nystagmus in children].

[Article in Polish]

Oleszczyńska-Prost E.

Z Centrum Okulistyki Dziecięcej w Warszawie.

Ophthalmology. 1994 Apr;101(4):783-7.

The use of botulinum toxin for treatment of acquired nystagmus and oscillopsia.

Ruben ST, Lee JP, O'Neil D, Dunlop I, Elston JS.

Western Ophthalmic Hospital, London, England.

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

5. Aumento da Pressão Intraocular por Miopatia Restrictiva

Am J Ophthalmol. 2003 Apr;135(4):427-31.

Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure.

Kikkawa DO, Cruz RC Jr, [Christian WK](#), Rikkers S, Weinreb RN, Levi L, Granet DB.

University of California, San Diego Thyroid Eye Center, San Diego, California 92093, USA. dkikkawa@ucsd.edu

8 doentes

Injeção de 10-15U de Botox® no músculo recto inferior

Redução média da PIO:

- 2 mmHg posição primária do olhar
- 5 mmHg olhar para cima

Duração de 2 a 4 meses



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

6. Retração palpebral

Em casos sem indicação cirúrgica com patologia corneana por exposição

Injeção de Botox® 5-10 U no músculo elevador da pálpebra

Posição palpebral desce em média 2-3mm

Duração 8-14 semanas

Risco 5-10% ptose e 10% diplopia transitória



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

7. Tremor e Mioquímia

Mioquímia da Pálpebra

- Isolada, benigna
- Despoletada pelo stress, fadiga, cafeína e álcool
- Injeção Botox® 5U região temporal do músculo orbicular da pálpebra (superficial)

Tremor Essencial

- Dose e Local de Injeção dependem dos músculos afectados

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

8. Sincinésia pós-paralisia facial

- Contração involuntária dos músculos inervados por um ramo do nervo facial
- Botox® é muito eficaz na redução destes movimentos
- Duração de ação do Botox®: 3-9 meses



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

9. Cefaleias

- Associação com alterações visuais (Migraine)
- Efeito anti-nociceptivo não relacionado com ação neuromuscular
- Redução da sensibilização periférica e central
- Proteína LH(N)/A-ECL inibe a libertação de neurotransmissores de dor



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

9. Cefaleias

- ↓ Frequência e intensidade das cefaleias
- Consumo de analgésicos ↓ 40-75%



Injeção Botox®:

50-100 U no músculo frontal (2cm acima das sobrancelhas)

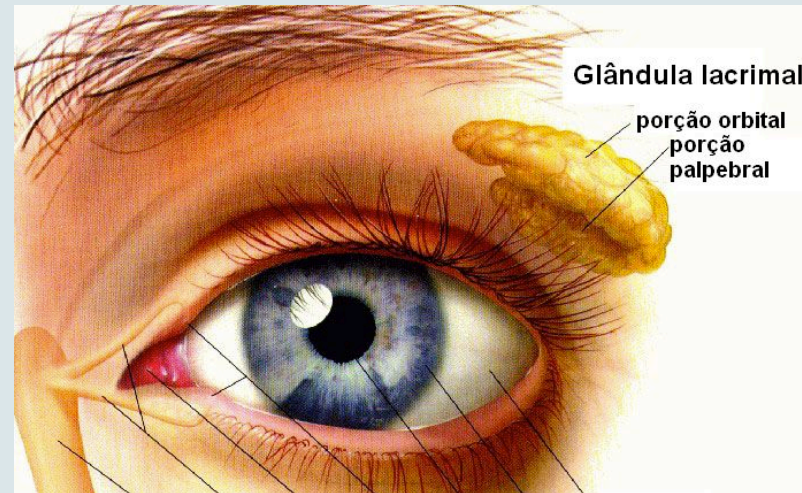
30-40 U músculo temporal bilateralmente

20 U músculo occipital

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

10. Hipersecreção lacrimal

- Independentemente da etiologia
- Injeção de Botox® 2.5-5U no lobo palpebral da glândula lacrimal
- Teste de Schirmer – redução de 4-8 mm
- Redução do lacrimejo em 75% dos casos



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

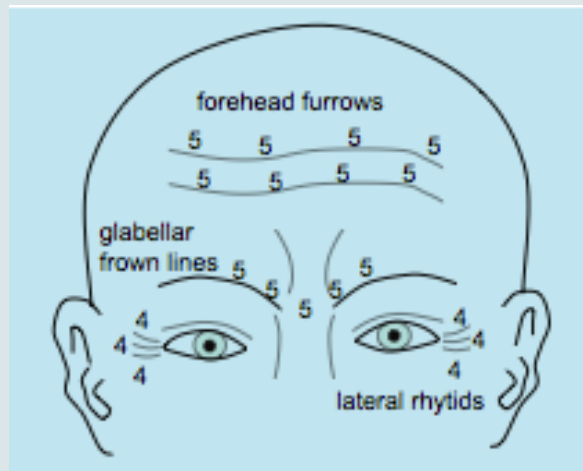
11. Entropion Espástico

- Inversão da pálpebra com elevação do músculo orbicular
- 5-10 U de toxina botulínica no músculo orbicular pre-tarsal
- Eliminação total do entropion durante 3-4 meses



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

12. Aplicações Estéticas



TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

COMPLICAÇÕES

- Maioria é ligeira e transitória
- Toxina Botulínica Tipo A – 30%
- Toxina Botulínica Tipo B – 54%

Side Effect	Mean Incidence (%)	Reported Range (%)
Ptosis	13.4	0-52.3
Keratitis	4.1	0-46.2
Epiphora	3.5	0-20.0
Dry eyes	2.5	0-18.2
Diplopia	2.1	0-17.2
Lid edema	1.6	0-30.4
Facial weakness	0.9	0-4.6
Lagophthalmos	3.0	0-63.6
Ecchymosis	0.3	0-9.0
Ectropion/entropion	0.3	0-6.7
Local pain	0.2	0-100
Blurred vision	0.2	0-2.1
Facial numbness	0.1	0-4.0

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

O FUTURO...



- ✓ Utilidade da Toxina Tipo C
- ✓ Preparações com acção mais prolongada
- ✓ Preparações com acção mais curta (lesões desportivas)
- ✓ Vacina inalatória para neutralização
- ✓ Novas aplicações clínicas

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sahlin S. Et al. Effect of eyelid botulinum toxin injection on lacrimal drainage. *Am K Ophthalmol*, 2000 Apr:129(4):481-6
2. Dutton JJ: Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and longterm, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 41:51-65, 1996
3. Sahlin S. Eyelid botulinum toxin injections for the dry eye. *Dev. Ophthalmol*, 2008; 41:187-92
4. Spiera H. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjogren's syndrome: a preliminary report. *J. Rheumatol*. 1997 Sep:24(9):1842-3
5. Botulinum toxin A in the treatment of congenital nystagmus in children. *Klin Oczna* 2004:106(4-5)625-8
6. Dutton J et al. Botulinum toxin in ophthalmology. 2007 *Surv Ophthalmol* 52(1)
7. Evidente V. An update on the neurologic applications of botulinum toxins *Curr Neurol* 2010, 10:338-344
8. Wan X et al. Minimally invasive botulinum toxin type A injection from the ocular surface to extraocular muscles. *Int J Ophthalmol* 2011.4:2
9. Gursoy H. Long-term follow-up of bilateral botulinum toxin injections versus bilateral recessions of the medial rectus muscles for treatment of infantile esotropia. *AAPOS* 2012.16:3
10. Lim et al. Accurate targeting of botulinum toxin injections: how to and why. *Parkinsonism and related disorders*. 2011. 17: 534-539

TOXINA BOTULÍNICA: Aplicações em Oftalmologia.



Obrigada!