

Blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial: características dos pacientes, tratamento com toxina botulínica A e revisão da literatura

Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review

Silvana Artioli Schellini¹
Olivia Matai²
Thais Zamudio Igami³
Carlos Roberto Padovani⁴
Carlos Pereira Padovani⁵

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

¹ Professora e Livre Docente do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

² Residente de Oftalmologia do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

³ Graduanda do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

⁴ Professor Titular do Instituto de Biociências da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

⁵ Mestrando pela Faculdade de Ciências Agronômicas da Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

Endereço para correspondência: Silvana Artioli Schellini. Dep. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho” (UNESP). Botucatu (SP) CEP 18618-970
E-mail: sartioli@fmb.unesp.br

Recebido para publicação em 30.03.2005
Versão revisada recebida em 22.08.2005
Aprovação em 27.10.2005

RESUMO

Objetivo: Conhecer as características dos portadores de blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial, assim como a resposta ao tratamento utilizando toxina botulínica A. **Métodos:** Trinta e quatro portadores de blefarospasmo essencial ou espasmo hemifacial foram avaliados quanto a idade, sexo, queixas oculares, tempo de existência da doença, tipo de comprometimento, complicações e resultado do tratamento com toxina botulínica A. **Resultados:** A mediana da idade dos pacientes foi de 63 anos e a média, de 61 anos, sem diferença quanto ao sexo; 66,66% possuíam espasmo hemifacial e 33,33%, blefarospasmo essencial. Vários pacientes apresentavam também olho seco. A melhora com a utilização da toxina botulínica A ocorreu em 91,30% dos pacientes tratados. As complicações com o tratamento foram ptose palpebral (8,33%) e desvio da rima bucal (8,33%). **Conclusão:** O blefarospasmo essencial e o espasmo hemifacial geralmente acometem idosos, de ambos os sexos. O tratamento com a toxina botulínica A é eficiente, com índice muito baixo de complicações.

Descritores: Blefaroespasmo/quimioterapia; Espasmo hemifacial/quimioterapia; Toxina botulínica tipo A/uso terapêutico; Potenciais de ação; Músculos oculomotores

INTRODUÇÃO

O mecanismo fisiológico do blefarospasmo (espasmo do orbicular) e da síndrome de Meige (afeta também a face inferior e pescoço) ainda não é conhecido⁽¹⁾. O blefarospasmo essencial e os espasmos faciais foram muitas vezes confundidos com doenças oculares ou distúrbios psíquicos⁽²⁾. Apesar do blefarospasmo não implicar em alterações oculares, algumas doenças dos olhos podem desencadeá-lo⁽³⁾ e lesões oculares podem preceder o quadro, o que ocorre em cerca de 12,1% dos casos⁽⁴⁾.

As alterações psíquicas, como comportamento obsessivo compulsivo⁽⁵⁾ e esquizofrenia⁽⁶⁾ podem estar presentes em portadores de blefarospasmo essencial.

Apesar do blefarospasmo essencial estar presente em indivíduos sem qualquer alteração neurológica, disfunção de gânglios da base⁽⁵⁾ ou lesão em núcleos da base, observadas por ressonância nuclear magnética⁽²⁾, já foram relatadas.

O blefarospasmo pode ser desencadeado por medicamentos, como os neurolépticos⁽⁷⁾ e pode haver predisposição genética em 9,5%⁽⁴⁾. É caracterizado por movimentos involuntários das pálpebras, por vezes com dificuldade de abertura palpebral (apraxia).

O espasmo hemifacial é caracterizado por contrações tônicas e clônicas dos músculos inervados pelo facial ipsilateral. É importante distinguir o espasmo hemifacial do espasmo psicogênico, tics, mioquimia, blefarospasmo e discinesia tardia. Ressonância magnética pode mostrar compressão vascular da raiz do 7º nervo⁽⁸⁾.

O tratamento do blefarospasmo essencial e do espasmo hemifacial passou por várias fases. Entretanto, desde o ano de 1984, quando se usou a toxina botulínica A em alguns pacientes já submetidos a cirurgia com boa resposta e duração média do efeito de 10 semanas, com diminuição da força muscular em cerca de 10%⁽⁹⁾ e também em pacientes resistentes a outros tratamentos, com bons resultados e com efeitos colaterais locais, pequenos e transitórios⁽¹⁰⁾, este é o tratamento mais empregado para este fim; atualmente a toxina botulínica é considerada o melhor tratamento para o blefarospasmo essencial e síndrome de Meige⁽¹¹⁾, a ponto de se dizer: "Botulinum isn't just a poison anymore"⁽¹²⁾.

A toxina botulínica age por bloqueio seletivo e reversível da junção neuro-muscular, causando relaxamento da musculatura envolvida⁽¹³⁾. A toxina inibe a liberação de acetilcolina das vesículas pré-sinápticas da placa neural, provocando uma neurectomia transitória⁽¹⁴⁾.

O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de conhecer as características dos portadores de blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial, assim como a resposta ao tratamento com toxina botulínica A, em nosso meio.

MÉTODOS

Foram estudados 34 portadores de blefarospasmo essencial ou espasmo hemifacial, atendidos no Serviço de Plástica Ocular da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, de 1999 até 2003, avaliando-se: idade, sexo, queixas oculares, tempo de existência da doença, tipo de comprometimento, tratamento efetuado, complicações e resultado do tratamento.

O tratamento empregado foi a toxina botulínica tipo A, tendo se utilizado o Botox® (100U) (diluição de 1 ampola em 4 ml de soro fisiológico, com injeção de 0,1 ml por sítio) ou o Dysport® (500 U) (diluição de 1 ampola em 2,5 ml de soro fisiológico, com injeção de 0,1 ml por sítio). As injeções foram aplicadas na musculatura orbicular, na região imediatamente superior ao supercílio e na pálpebra inferior. No caso do espasmo hemifacial, também outros sítios receberam aplicação, conforme a necessidade de cada paciente.

Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística descritiva, teste do Qui-quadrado para uma amostra e teste de Fisher.

RESULTADOS

A mediana de idade dos 34 pacientes foi de 63 anos e a média, de 61 anos (Tabela 1). Quanto ao sexo, os pacientes não diferiram ($X^2=0,12$ ($p>0,05$)). Dos portadores, 66,66% possuíam espasmo hemifacial e 33,33%, blefarospasmo essencial ($X^2=3,00$ ($p>0,05$)).

Os pacientes, além dos movimentos involuntários nas pálpebras, apresentavam queixas compatíveis com olho seco ($X^2=34,25$ ($p<0,0001$)).

O problema estava presente há menos de 1 ano (22,58%), de 1 a 5 anos (32,26%) ou mais do que 5 anos (16,13%), sem diferença estatística ($X^2=1,90$ ($p>0,05$)).

A melhora com a utilização da toxina botulínica A ocorreu em 91,30% dos pacientes tratados ($X^2=15,70$ ($p<0,0001$)).

Com este tipo de utilização, observaram-se complicações como: ptose (8,33%) e desvio da rima (8,33%) ($X^2=27,00$ ($p<0,0001$)). A maioria dos pacientes não apresentou reações adversas.

DISCUSSÃO

O uso de toxina botulínica está se ampliando nos últimos anos, sendo utilizada para tratamento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, distonias, espasticidade muscular, tremores, aplicações cosméticas, "migraine", cefaléia tensional, distonia oromandibular e cervical, proctalgia, disfagia, gastroparesia, espasticidade cerebral, nistagmo, entrópico espástico, distonias⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, hiperidrose palmar, axilar ou plantar⁽¹³⁾. O tratamento de linhas hiperfuncionais da face está sendo feito desde 1992⁽¹⁷⁾, aumentando exponencialmente⁽¹⁸⁾.

Este estudo se refere à utilização desta medicação em portadores de blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial. A média de idade dos pacientes foi de 61 anos, semelhante ao observado por outros⁽⁴⁾, cujos pacientes apresentavam média de 55,8 anos.

Homens e mulheres tiveram a mesma chance de acometimento, ao contrário do que foi observado por outros que tiveram maior acometimento em mulheres (1,8/1,0)⁽⁴⁾.

A queixa de olho seco foi bastante freqüente dentre os pacientes aqui estudados, tendo sido esta associação já relatada por outros, que referiram que o blefarospasmo melhora após a administração da toxina, mas que o olho seco pode até piorar⁽¹⁹⁾. Parece que o olho seco, lacrimejamento e ptose transitória ocorrem mais em indivíduos que já tiveram cirurgia prévia de pálpebra⁽²⁰⁾.

É comum que o indivíduo com blefarospasmo apresente também fotofobia, o que se explica por estimulação simpática⁽²¹⁾.

Tabela 1. Distribuição dos portadores de blefarospasmo e espasmo hemifacial conforme faixa etária

Faixa etária	31 - 45	46 - 60	61 - 75	> 75	Total
Número de pacientes	4 (13,3%)	7 (23,3%)	13 (43,4%)	5 (16,7%)	30* (100%)
*Idade de quatro pacientes não informada					

O problema pode estar presente há vários anos, como foi observado na amostra estudada. Também se observou o espasmo hemifacial como mais freqüente que o blefarospasmo essencial.

O tratamento empregado foi a toxina botulínica A, tendo sido utilizado o Botox® em alguns pacientes e, em outros, o Dysport®, sem que houvesse uma seleção prévia da medicação a ser empregada.

Existem diferenças entre a toxina de origem inglesa (Dysport®) e americana (Botox®). A concentração das medicações é diferente, o que leva a necessidade de diluição de forma diversa. Utiliza-se no Serviço a diluição de 4:1 para o Botox e de 2,5:1 do Dysport. Desta forma, aplicou-se em média o total de 1 ml de substância na região periocular dos pacientes que apresentavam o problema bilateralmente.

Um estudo comparou ambas as drogas em diluição de 4 (Botox®):1 (Dysport®) e foi visto que o Dysport tem efeito médio por 13 semanas e o Botox, por 11. Os efeitos adversos foram notados em 47% com Botox e 50% com Dysport⁽²²⁾. Portanto, ambas as drogas possuem efeito semelhante, da mesma forma que nos pareceu quando utilizadas nos nossos pacientes.

A dose a ser empregada difere entre os autores. Bons resultados foram relatados usando-se 12,5 unidades de Dysport® por aplicação, a cada lado⁽²³⁾.

As drogas foram utilizadas na região superior do supercílio. Porém, também foi sugerida a injeção pré-tarsal (no músculo de Riolan, na extremidade medial e lateral da pálpebra superior) e pré-septal, reportando-se como vantagens a necessidade de quantidade menor da droga⁽²⁴⁾, com poucos efeitos colaterais⁽²⁵⁻²⁷⁾, tais como a ptose palpebral.

Apesar dos relatos sobre a necessidade de se aumentar em cerca de 50% a quantidade da droga a ser administrada com o passar do tempo⁽²⁸⁾, os pacientes deste estudo continuam respondendo a mesma quantidade de medicamento usada no início do tratamento.

A eficácia do tratamento é alta. Os resultados aqui obtidos mostraram que a toxina botulínica foi efetiva para 91,3% dos pacientes. Para outros, a eficácia esteve por volta de 70%⁽²⁹⁾, 85%⁽³⁰⁻³¹⁾ e até 97% dos pacientes⁽³²⁾. A chance de melhora com o tratamento está também relacionada com o tipo de problema que o paciente apresenta, sendo pior nas distonias⁽²⁹⁾.

Não foi aqui avaliado o intervalo de duração do efeito. A nossa conduta tem sido reaplicação da medicação a cada 90 dias (em média), não se tendo como rotina a avaliação do efeito neste momento. Porém, sabe-se que a droga pode ter duração do efeito de 2,6 até 4,3 meses⁽²³⁾, ou até 170 dias⁽²⁰⁾. A duração difere com relação ao problema apresentado, de forma que para o blefarospasmo a duração pode ser de até 24 semanas e para o espasmo hemifacial, de 32⁽³⁰⁾. Também a severidade do quadro influencia a duração do tratamento⁽³³⁾.

A resposta ao tratamento pode ter intensidades diferentes, podendo-se utilizar a escala de Jankovic para quantificar a resposta ao tratamento com a toxina⁽³⁴⁾.

As complicações mais freqüentes nos nossos pacientes

foram a ptose palpebral e o desvio da rima bucal. A complicação mais freqüentemente relatada é mesmo a ptose (3,8%)⁽³¹⁾, podendo-se também ter diplopia, fraqueza das pálpebras, disfagia e pneumonia aspirativa (na síndrome de Meige)⁽²⁹⁾, fraqueza na musculatura da face, vômito, edema e/ou equimose⁽³¹⁾.

Apesar de não se ter observado resistência ao tratamento, este fato existe em cerca de 10% dos pacientes e outras toxinas que não a toxina A tem sido empregadas, como a toxina botulínica sorotipo F⁽³³⁾ e a toxina B⁽³⁵⁾.

Levantamento feito por meio de questionários, aplicado à 1.653 portadores de blefarospasmo, mostrou que a toxina, assim como o tratamento cirúrgico, dão bons resultados – 87% de melhora com miectomia total e 96% com toxina; o uso combinado de miectomias parciais, associadas com a administração da toxina, fornece excelentes resultados⁽³²⁾.

Apesar da toxina botulínica ser bastante efetiva e de melhorar a qualidade de vida dos portadores de blefarospasmo e espasmo hemifacial⁽³⁶⁾, o custo é ainda considerado alto⁽³⁶⁻³⁷⁾. O Dysport® possui concentração recomendada pelo fabricante de 50 U/ml. Porém, acrescentando-se albumina abaixa-se sua concentração em cerca de 30%, com o mesmo efeito e com redução do custo e menor chance de desenvolver anticorpos⁽³⁸⁾.

A avaliação da qualidade de vida por questionário com o uso da toxina botulínica revelou melhora, mas acompanhada do medo de que a medicação perca efeito e depressão⁽³⁹⁾.

Apesar da remissão da doença ser possível, não foi por nós observada⁽⁴⁰⁾.

Tendo em vista a alta eficácia, os poucos e transitórios efeitos colaterais e a segurança de aplicação⁽⁴¹⁾, mesmo a longo prazo⁽⁴²⁾, acredita-se ser esta droga ainda de larga utilização no arsenal de tratamento do blefarospasmo e do espasmo hemifacial.

CONCLUSÃO

O blefarospasmo e o espasmo hemifacial geralmente acometem idosos, de ambos os sexos. O tratamento com a toxina botulínica é eficiente, com índice muito baixo de complicações.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the characteristics of the essential blepharospasm and hemifacial spasm patients and the feasible treatment with botulinum toxin A. **Methods:** Thirty-four essential blepharospasm or hemifacial spasm patients were evaluated according to gender, ocular complaint, time of disease, treatment outcome and complications. **Results:** Age median was 63 years and the mean was 61 years, with no difference regarding sex; 66.66% of the patients had hemifacial spasm and 33.33%, essential blepharospasm. Many patients complained of dry eye associated with involuntary spasm. Botulinum toxin A showed a positive outcome in 91.30% of the treated patients and complications observed after treatment were eyelid ptosis (8.33%) and buccal angle deviation (8.33%). **Conclusion:** Essential blepha-

ropasm and hemifacial spasm occurred in the elderly, of both sexes. Treatment with botulinum toxin A was useful, with very low complication rates.

Keywords: Blepharospasm/drug therapy; Hemifacial spasm/drug therapy; Botulinum toxin type A/therapeutic use; Action potentials; Oculomotor muscles

REFERÊNCIAS

- Faulstich ME, Carnrike CL Jr, Williamson DA. Blepharospasm and Meige syndrome: a review of diagnostic, aetiological and treatment approaches. *J Psychosomat Res.* 1985;29(1):89-94.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):221-8.
- Elston JS, Marsden CD, Grandas F, Quinn NP. The significance of ophthalmological symptoms in idiopathic blepharospasm. *Eye.* 1998;2(Pt 4):435-9.
- Grandas F, Elston J, Quinn NP, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychol.* 1998;51(6):767-72.
- Broocks A, Thiel A, Angenstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry.* 1998;155(4):555-7.
- Sachdev P. Tardive blepharospasm. *Mov Disord.* 1998;13(6):947-51.
- Levin H, Reddy R. Clozapine in the treatment of neuroleptic-induced blepharospasm: a report of 4 cases. *J Clin Psychol.* 2000;61(2):140-3.
- Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM.* 2002;95(8):493-500.
- Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(10):1464-8.
- Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(2):176-9.
- Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yepes MC. Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(12):1073-6.
- Cibis GW, Waeltermann J. Botulinum isn't just a poison anymore. Botulinum toxin in treatment of strabismus and essential blepharospasm. *Mo Med.* 1985; 82(3):145-7.
- Kohler A, Ochsner F. Current indications for the treatment with botulinum toxin. *Rev Med Suisse Romande.* 2001;121(6):471-4.
- Zajacz M. [Applications of the botulinum A toxin]. *Orvosi Hetilap.* 2003; 144(18):837-42. Hungarian.
- Johnson EA. Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. *Annu Rev Microbiol.* 1999;53:551-75.
- Singer C. [Indications and management of botulinum toxin]. *Rev Neurol.* 1999; 29(2):157-62. Spanish.
- Sarrabayrouse MA. Indications and limitations for the use of botulinum toxin for the treatment of facial wrinkles. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(4):233-8.
- Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1198-205.
- Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):54-6.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(3):347-50.
- McCann JD, Gauthier M, Morschbacher R, Goldberg RA, Anderson RL, Fine PG, et al. A novel mechanism for benign essential blepharospasm. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1999;15(6):384-9.
- Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, et al. Dysbot: a single blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A – Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord.* 1997;12(6):1013-8.
- Shorr N, Seiff SR, Kopelman J. The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(5):542-6.
- Mackie IA. Riolan's muscle: action and indications for botulinum toxin injection. *Eye.* 2000;14(Pt 3A):347-52.
- Jankovic J. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychol.* 1995;59(3):309-11.
- Jankovic J. Pretarsal application of botulinum toxin for blepharospasm and apraxia of eyelid opening. *J Neurol Neurosurg Psychol.* 1996;60(6):704-7.
- Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol.* 2002;249(1):64-8.
- Snir - Young JDH. Handbook of Botulinum Toxin Treatment. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(9):854.
- Andrade LA, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. [Botulinum toxin A: experience in the treatment of 115 patients]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;55(3B): 553-7. Portuguese.
- Chang LB, Tsai CP, Liao KK, Kao KP, Yuan CL, Yen DJ, et al. Use of botulinum toxin A in the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1999;62(1):1-5.
- Wang J, Lin S, Zhang X. [Blepharospasm and hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1998;33(5): 291-3. Chinese
- Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present and future. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1998;14(5):305-17.
- Chen RS, Lu CS, Tsai CH. Botulinum toxin A injection in the treatment of hemifacial spasms. *Acta Neurol Scand.* 1996;94(3):207-11.
- Thussu A, Barman CR, Prabhakar S. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: objective response evaluation. *Neurol India.* 1999; 47(3):206-9.
- Cardoso F. [Botulinum toxin type B in the management of dystonia non-responsive to botulinum toxin type A]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3A): 607-10. Portuguese.
- Osaki MH, Belfort Jr R. Qualidade e vida e custos diretos em pacientes com blefarospasmo essencial e espasmo hemifacial, tratados com toxina botulínica. *Arq Bras Oftalmol.* 67(1):43-9.
- Schnider P, Birner P, Moraru E, Auff E. [Long-term treatment with botulinum toxin: dosage, treatment schedules and costs]. *Wiener Klin Wochensh.* 1999; 111(2):59-65. German.
- Bigalke H, Wohlfarth K, Irmer A, Dengler R. Botulinum A toxin: Dysport improvement of biological availability. *Exp Neurol.* 2001;168(1):162-70.
- Tucha O, Naumann M, Berg D, Alders GL, Lange KW. Quality of life in patients with blepharospasm. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(1):49-52.
- Bradley EA, Hodge DO, Bartley GB. Benign essential blepharospasm among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1995: an epidemiologic study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2003;19(3):177-81.
- Cunha MC, Aguirre OP, Souza-Dias CR. Tratamento do espasmo facial unilateral com toxina botulínica tipo A. *Arq Bras Oftalmol.* 1998;61(1):54-60.
- Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, Gagliardi V, Magli A, et al. Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13(4):331-6.

**Ao enviar um artigo para publicação,
leia ATENTAMENTE as instruções para autores,
constante no final de cada fascículo.**