

ARTIGOS DE REVISÃO

Blefaroptose induzida por toxina botulínica: anatomia, etiologia, prevenção e opções terapêuticas

Mark S. Nestor MD, PhD^{1,2,3} | Haowei Han DO¹ | Anita Gade DO¹ |
Daniel Fischer DO, MA¹ | Yves Saban MD, PhM^{4,5,6} | Roberto Polselli MD⁷

¹Centro de Pesquisa Clínica e Cosmética, Aventura, Flórida, EUA

²Dr. Phillip Frost Departamento de Dermatologia e Cirurgia Cutânea, Universidade de Miami Miller School of Medicine, Miami, Flórida, EUA

³Divisão de Cirurgia Plástica, Departamento de Cirurgia, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Flórida, EUA

⁴Cirurgia Plástica Facial e Maxilofacial, Anatomista Facial, Nice, França

⁵Academia Europeia de Cirurgia Plástica Facial (EAFPS), Lübeck, França

⁶Grupo Focal de Rinoplastia, Chennai, Índia

⁷Ouvido, Nariz, Garganta, Cirurgia Plástica Facial, Consultório Privado em Marina di Carrara, Marina di Carrara, Itália

Correspondência

Mark S. Nestor, Centro de Pesquisa Clínica e Cosmética, 2925 Aventura Blvd., Suite 205, Aventura, FL 33180, EUA. E-mail: nestormd@admcorp.com

Abstrato

Fundo:A toxina botulínica A (BoNT-A) cresceu tremendamente na dermatologia estética desde 2002, quando a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou pela primeira vez seu uso para o tratamento de linhas glabélares moderadas a graves. A blefaroptose, devido à disseminação local da toxina, é um efeito colateral relatado da BoNT-A que, embora raro, ocorre com mais frequência entre profissionais inexperientes.

Objetivos.O objetivo desta revisão é destacar as causas e o manejo da ptose palpebral secundária à administração de BoNT-A, incluindo novas vias anatômicas para a disseminação da BoNT-A da área da sobrancelha para o músculo levantador da pálpebra superior. **Métodos:**Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas (PubMed, Science Direct, MEDLINE, Embase, CINAHL, EBSCO) sobre a anatomia palpebral e a patogênese subjacente, apresentação, prevenção e tratamento da ptose palpebral secundária à BoNT-A. A dissecação anatômica foi realizada para avaliar o papel dos pedículos neurovasculares e das variações anatômicas do forame supraorbital.

Resultados:A blefaroptose ocorre devido à fraqueza do músculo levantador da pálpebra superior. O início médio ocorre de 3 a 14 dias após a injeção e eventualmente se resolve após o efeito paralítico da BoNT-A diminuir. A administração de medicamentos, como cloridrato de oximetazolina ou colírio de cloridrato de apraclonidina, agentes anticolinesterásicos ou injeções transdérmicas de BoNT-A no orbicular pré-tarsal, pode reverter pelo menos parcialmente a ptose palpebral. O estudo anatômico mostra que um forame supraorbital pode estar presente em alguns pacientes e constitui um atalho da área da sobrancelha diretamente para o teto orbital, seguindo o pedículo neurovascular supraorbital.

Conclusão:Os profissionais de saúde devem compreender a anatomia e estar cientes das causas e do tratamento da blefaroptose ao injetar BoNT-A para redução de rugas faciais. O conhecimento anatômico completo da área supraorbital e do teto orbital é fundamental para prevenir a injeção incorreta em “zonas de perigo”, que aumentam o risco de ptose palpebral.

PALAVRAS-CHAVE

anatomia, blefaroptose, toxina botulínica, pálpebra, ptose, revisão

Este é um artigo de acesso aberto nos termos da Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial, que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado e não seja utilizado para fins comerciais.

© 2021 Os Autores. *Revista de Dermatologia Cosmética* publicada pela Wiley Periodicals LLC.

1 | INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é um neuromodulador injetável derivado da bactéria bacilo Gram-positiva, anaeróbica, formadora de esporos, *Clostridium botulinum*. Atua inibindo a liberação de acetilcolina dos nervos periféricos na junção neuromuscular.¹A injeção de uma pequena quantidade de toxina botulínica em uma região específica paralisa os músculos alvo ou próximos, resultando na melhora das linhas faciais e em uma aparência mais jovem.²Até agora, oito sorotipos distintos (tipo A–H) de *C.botulinica* foram identificados quais sorotipos A e B são aprovados para uso clínico. A Food Drug and Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou pela primeira vez o uso de neurotoxina botulínica para o tratamento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial e estrabismo em 1989.³Em 2002, o FDA dos EUA anunciou a aprovação do uso da neurotoxina botulínica para o tratamento de linhas glabulares (rugos de expressão entre as sobrancelhas).²Desde a sua descoberta, a toxina botulínica evoluiu de um veneno para uma ferramenta versátil no tratamento de uma infinidade de condições clínicas e cosméticas.⁴

Atualmente, o FDA dos EUA licenciou quatro marcas comercialmente disponíveis de neurotoxina botulínica tipo A (BoNT-A):

OnabotulinumtoxinA (Botox), AbobotulinumtoxinA (Dysport), IncobotulinumtoxinA (Xeomin) e PrabotulinumtoxinA (Jeuveau). Enquanto Dysport, Xeomin e Jeuveau são aprovados para o tratamento de linhas glabulares, o Botox é aprovado para o tratamento adicional de linhas cantais laterais (LCL) e linhas frontais da testa (Figura 1).⁵

As indicações cosméticas off-label da BoNT-A incluem tratamento de linhas de coelho, linhas periorais, dobras mentais e covinhas no queixo, boca franzida, faixas platismais e linhas horizontais do pescoço.⁶

Os possíveis efeitos colaterais da BoNT-A nos locais de injeção incluem sangramento, hematomas, inchaço, eritema e dor, que podem ser minimizados usando agulhas mais finas e diluindo a BoNT-A com solução salina. Efeitos sistêmicos como dores de cabeça também podem ocorrer, mas geralmente desaparecem após 2–4 semanas. A dor de cabeça pode ser tratada com analgésicos sistêmicos. Outros efeitos colaterais induzidos pela disseminação local do botox incluem ectrópio no tratamento de regiões próximas à pálpebra inferior, estrabismo no tratamento de pés de galinha ou linhas de coelho e, mais comumente, blefaroptose após injeção na glabella.⁷

2 | BLEFAROPTOS É

A blefaroptose (ptose palpebral) ocorre quando o músculo levantador da pálpebra superior (LPS) está enfraquecido no compartimento intraorbital superior devido à BoNT-A. Essas duas áreas, frontal superficial (terceira camada anatômica facial) e intraorbital profunda (profundamente à quinta camada facial), são separadas pelas inserções fibrosas do septo orbital na crista orbital superior. O septo orbital constitui uma verdadeira barreira anatômica apresentando alguns pontos fracos que poderiam permitir a disseminação involuntária da toxina: os pedículos neurovasculares superiores (isto é, pedículos supratrocleares, supraorbitais e lacrimais; Figuras 2 e 3).

A blefaroptose, ou ptose palpebral, é um dos efeitos colaterais potenciais significativos mais comuns da injeção de BoNT-A e é definida como

queda da pálpebra superior. A blefaroptose pode levar à diminuição ou obstrução da visão, interferindo assim nas funções diárias.⁸Embora a definição exata varie ligeiramente entre a literatura, é geralmente aceito que uma pálpebra posicionada 1,5–2,0 mm abaixo do limbo, a borda na qual a córnea e a esclera se encontram, é considerada como tendo sofrido ptose.⁹Também foi definida como uma distância reflexa marginal superior (DRM) abaixo de 2 mm ou uma assimetria de mais de 2 mm entre os dois olhos.

A blefaroptose em geral tem etiologia multifatorial e pode ser congênita ou adquirida (isto é, síndrome de Horner e miastenia gravis). Também ocorre devido à fraqueza do músculo levantador da pálpebra superior, que pode ser induzida por meio de injeções cosméticas de BoNT-A. Existem cinco classificações de ptose: neurogênica, miogênica, aponeurótica, mecânica e traumática.^{10,11}A ptose induzida pela BoNT-A é classificada como miogênica, pois se deve ao comprometimento da transmissão de impulsos elétricos na junção neuromuscular.

A ptose palpebral foi documentada como evento adverso em numerosos ensaios clínicos de BoNT-A, com incidência variável nos grupos de tratamento. É importante ressaltar que a ptose palpebral não ocorreu em nenhum grupo placebo, ilustrando que ela é diretamente atribuível à injeção de toxina botulínica (Tabela 1). Em um estudo multicêntrico da FDA nos Estados Unidos conduzido pela Allergan, a incidência de blefaroptose induzida por BoNT-A foi estimada em 5,4% entre usuários inexperientes e <1% entre usuários experientes.^{8,12}Cavallini et al.^{4,13,14,15,16}revisaram 35 artigos, com mais de 8.000 pacientes, concluindo que a taxa de blefaroptose era de cerca de 2,5%. A incidência parece ter diminuído ao longo dos anos à medida que os profissionais se tornam mais experientes com a administração de BoNT-A. Até onde sabemos, existem apenas alguns relatos de casos e séries de casos detalhando esse evento adverso. O número total de pacientes estudados e episódios de blefaroptose estão resumidos na Tabela 1.^{12,17-29}Mesmo com resolução espontânea, os pacientes relatam muito desconforto estético e visual devido à diminuição da abertura palpebral, tornando o tempo de espera para resolução extremamente incômodo.

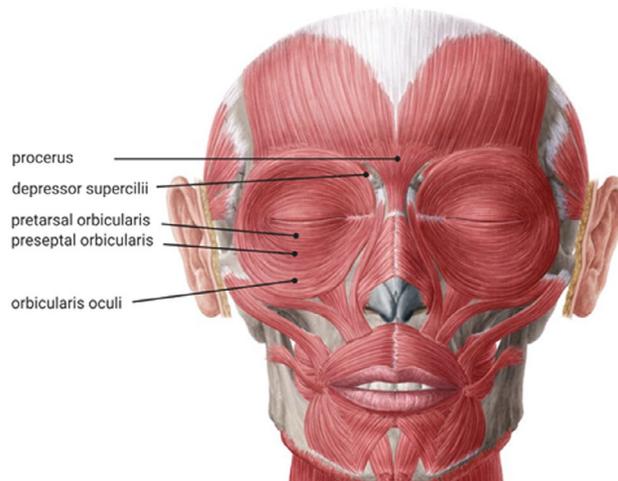


FIGURA 1 Anatomia muscular facial

FIGURA 2 Peça anatômica do crânio mostrando variações anatômicas do pedículo supraorbital: forame supraorbital (A) ou incisura supraorbital (B)

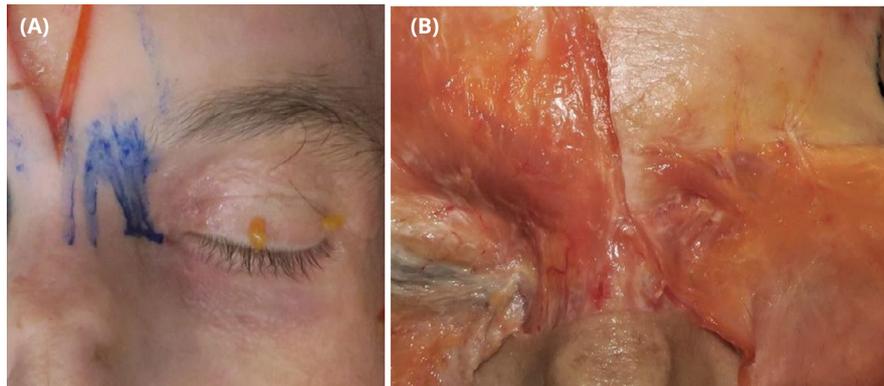
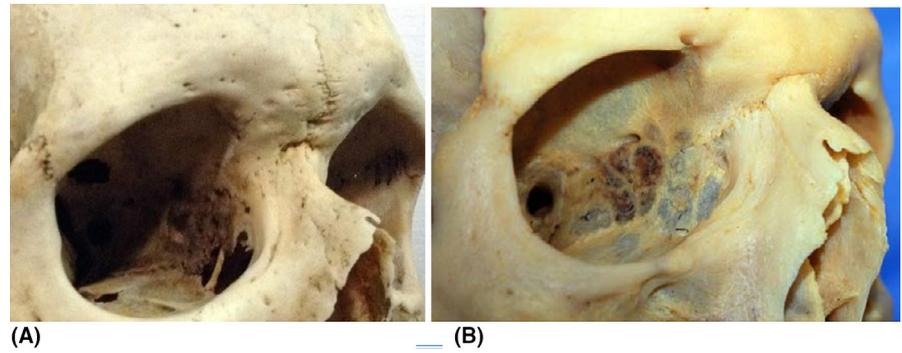


FIGURA 3 (A, B) Dissecção anatômica da região periorbital superior. A localização anatômica da sobrancelha acima da crista orbital superior é vista aqui (Figura 3A). Elevação da pele da camada supraperiosteal (Figura 3B) com o retalho frontal puxado para baixo, mostrando a inserção óssea da cabeça do músculo Corrugator Supercilii na glabella, logo abaixo da eminência óssea superciliar do osso frontal. Essa eminência óssea é sempre palpável e constitui um marco importante para a injeção de BoNT-A no local adequado que fica entre o ângulo orbital súpero-medial e a eminência frontal. Lateralmente à inserção do músculo corrugador, são visíveis dois pedículos neurovasculares: medialmente o supratrocLEAR e lateralmente o supraorbital. Neste caso, o pedículo neurovascular supraorbital passa pelo forame ósseo frontal. Como mostrado aqui, uma injeção de BoNT-A realizada perto da área média da sobrancelha pode fornecer acesso direto da toxina através do forame supraorbital ao teto ósseo intraorbital

3 | ESTUDO ANATÔMICO DA IDENTIFICAÇÃO DO OLHO SUPERIOR E ESTRUTURAS ENVOLVENTES

A blefaroptose é classicamente atribuída à disseminação da toxina botulínica através da fásia do septo orbital até o músculo levantador da pálpebra superior na pálpebra superior, muitas vezes devido à aplicação de toxina botulínica fora da zona segura ou à dispersão acentuada da toxina devido à manipulação excessiva de a região. No entanto, novas investigações anatômicas realizadas por Saban e Polselli³¹ sugerem que existe mais de um mecanismo único de disseminação da neurotoxina da área superficial da sobrancelha para o conteúdo anatômico intraorbital profundo. Ainda não está claro se a disseminação da toxina através do septo orbital é a única maneira pela qual a BoNT-A consegue acessar o músculo LPS ou se a toxina é capaz de atravessar uma barreira fibrosa dentro do septo orbital. Se os pedículos neurovasculares forem responsáveis pela disseminação intraorbital da BoNT-A, então a área ao redor do pedículo supratrocLEAR pode ser uma possível zona de perigo. Embora esta zona tenha sido classicamente considerada limitada à área supraorbital média, ela pode na verdade constituir uma região maior do que se pensava anteriormente (Figuras 2–5).

A elevação da pálpebra superior é amplamente controlada por dois músculos: o músculo levantador da pálpebra superior e o músculo tarsal superior (STM), ou músculo de Müller (Figura 6; Tabela 2).³² O LPS tem formato triangular, medindo aproximadamente 40 mm de comprimento total, e se estende ao longo do teto da órbita, desde o ápice orbitário até a pálpebra superior.^{32,33} É também o principal músculo antagonista do orbicular do olho que controla o fechamento das pálpebras.³² Origina-se na superfície inferior da asa menor do esfenóide no ápice orbital, a parte posterior da órbita onde todas as quatro paredes orbitais convergem e formam o canal óptico.^{32,34} O ramo superior do nervo craniano III, ou nervo oculomotor, inerva o LPS e, portanto, pode ser inativado pela BoNT-A.^{32,35} O LPS se insere na placa tarsal superior e na pele da pálpebra superior no septo orbital, uma região de tecido fibroso fino que separa a gordura intraorbital da gordura palpebral e do músculo orbicular do olho (Figuras 7-10).³⁶ Como o LPS é composto de músculo esquelético e liso, ele está sob controle voluntário e involuntário. Quando contraído, pode levantar a pálpebra entre 12 e 20 mm.³⁷

Localizado logo abaixo do LPS e na superfície inferior da conjuntiva da pálpebra superior, o músculo-STM de Müller é um movimento involuntário

TABELA 1 Literatura existente sobre blefaroptose induzida por toxina botulínica cosmética.^{4,12,14-30}

Nome do autor	Tipo de pesquisa	Nº de pacientes no estudo
Carruthers et al. 2002	Multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-ensaio controlado	203 BoNT-A, 61 placebo (5,4% com blefaroptose leve em Somente grupo BoNT-A)
Carruthers et al. 2003	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	202 BoNT-A, 71 placebo (1,0% com blefaroptose em Somente grupo BoNT-A)
Rzany et al. 2006	Multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, teste aleatório	146 BoNT-A e 75 placebo (1,4% com blefaroptose)
Rzany et al. 2007	Revisão retrospectiva e transversal do prontuário do paciente	945 BoNT-A (0,51% com blefaroptose)
Monheit et al. 2007	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	279 BoNT-A e 94 placebo (0,8% com ptose)
Harii et al. 2008	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	91 BoNT-A, 49 placebo (2,2% com blefaroptose em Somente grupo BoNT-A)
Kawashima et al. 2009	Ensaio multicêntrico, randomizado e aberto	363 BoNT-A (3,3%–4,4% com blefaroptose)
Brandt et al. 2009	Ensaio randomizado e controlado por placebo	105 BoNT-A e 53 placebo (3% com ptose em BoNT-A somente grupo)
Cohen et al. 2009	Ensaio aberto de fase III	1415 BoNT-A (1% com blefaroptose no grupo fixo, 2% com blefaroptose em grupo variável)
Rubin et al. 2009	Aberto, seguido de multicêntrico, randomizado, ensaio duplo-cego controlado por placebo	311 BoNT-A e 155 placebo (3,2% com blefaroptose em Somente grupo BoNT-A)
Kane et al. 2009	Fase randomizada, duplo-cega, controlada por placebo III julgamento	544 BoNT-A e 272 placebo (2% com blefaroptose em Somente grupo BoNT-A)
Moy et al. 2009	Ensaio aberto de fase III	1200 BoNT-A (4% com blefaroptose)
Ascher et al. 2009	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-ensaio controlado com variação de dose	164 BoNT-A e 54 placebo (0,6% com blefaroptose em Somente grupo BoNT-A)
Wu et al. 2010	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	170 BoNT-A, 57 placebo (0,6% com ptose no grupo BoNT-A apenas)
Karami et al. 2007	Relato de caso	1
Akkaya et al. 2015	Relato de caso	1
Steinsapir et al. 2015	Série retrospectiva de revisão de casos	7

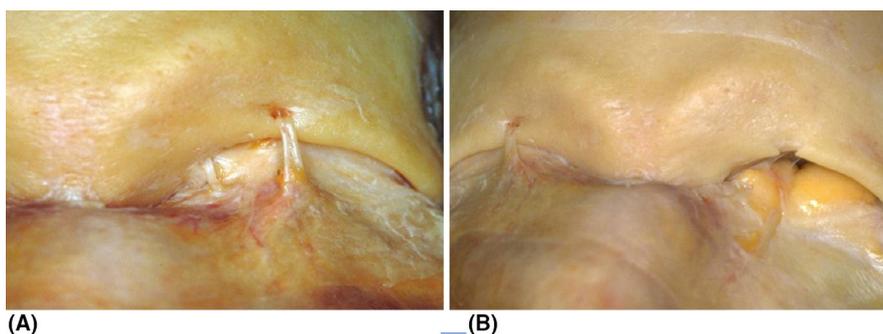


FIGURA 4(A, B) Dissecção anatômica da região periorbital superior (Parte II). Após a elevação subperiosteal, o retalho frontal é puxado para baixo, mostrando os pedículos supraorbitais e a crista orbitária superior. É importante observar como o pedículo supraorbital pode sair da órbita por duas vias diferentes: o forame supraorbital no lado esquerdo (A) e a incisura supraorbital no lado oposto (B). Assim, a disseminação da BoNT-A pode ser diferente no mesmo paciente dependendo desta variação óssea anatômica: maior distância no “lado do entalhe” e atalho no “lado do forame”. Isto demonstra diferenças significativas na disseminação intraorbital da toxina dependendo da variação anatômica

músculo adrenérgico ativado com cerca de 12 mm de comprimento médio.¹⁶ Embora o músculo contribua para a elevação da pálpebra, ele atua em grande parte como uma força auxiliar para o LPS.³⁸O STM origina-se no ventre muscular do LPS e se insere na placa tarsal superior da pálpebra superior.³⁸O STM contém fibras musculares lisas e recebe inervação do gânglio simpático cervical superior que

coloca-o em grande parte sob controle involuntário.³⁸Danos ao gânglio cervical que alimenta impulsos a esse músculo resultariam em ptose leve, como observado na síndrome de Horner.³⁸

A principal função do STM é manter a elevação da pálpebra superior.³⁸O STM auxilia na elevação da pálpebra superior até 2,5 mm adicionais após a elevação iniciada pelo LPS devido a



FIGURA 5 Anatomia do septo orbital. Lado esquerdo, vista frontal. A pele e o músculo orbicular do olho foram ressecados para mostrar o septo orbital subjacente; os pedículos neurovasculares foram ressecados juntamente com os tecidos moles periorbitais. O septo orbital superior está ligado à crista orbital seguindo uma junção fibrosa contínua. Os pedículos supratroclear, supraorbital e lacrimal são as únicas passagens que permitem a propagação da toxina da área da sobrancelha para o conteúdo intraorbital. O maior pedículo neurovascular é o pedículo supraorbital que se conecta ao músculo LPS

resposta do sistema nervoso simpático.^{39,40} Esta inervação adrenérgica responde à estimulação da gota oftálmica de apraclonidina. Os colírios anticolinesterásicos ou alfa-adrenérgicos melhoram indiretamente a transmissão colinérgica ao inibir a destruição da acetilcolina, mediador químico fundamental na transmissão dos impulsos nervosos, aumentando ou prolongando seus efeitos. Eles fazem com que o músculo de Müller se contraia, levando à retração palpebral de 1–2 mm.

A margem superior da pálpebra normalmente fica cerca de 1–2 mm abaixo do limbo superior, o ponto em que a córnea e a esclera se encontram, o que ajuda a medir o grau de atraso da pálpebra.⁴¹ A altura da fatura palpebral (APF) também é importante observar pelo mesmo motivo. O PFH é a distância da margem palpebral superior à margem palpebral inferior na linha médio-pupilar em milímetros. O PFH varia entre os indivíduos e, no entanto, parece ter uma média de cerca de 11–12 mm, com uma variação de cerca de 2 mm.⁴² Não foram observadas diferenças significativas no PFH com a idade; no entanto, diferenças foram observadas em relação à genética e à etnia.^{43,44}

4 | MECANISMO DE AÇÃO E FATORES DE RISK

O mecanismo subjacente à ptose induzida por BoNT-A baseia-se no efeito molecular nas terminações nervosas dos músculos que o

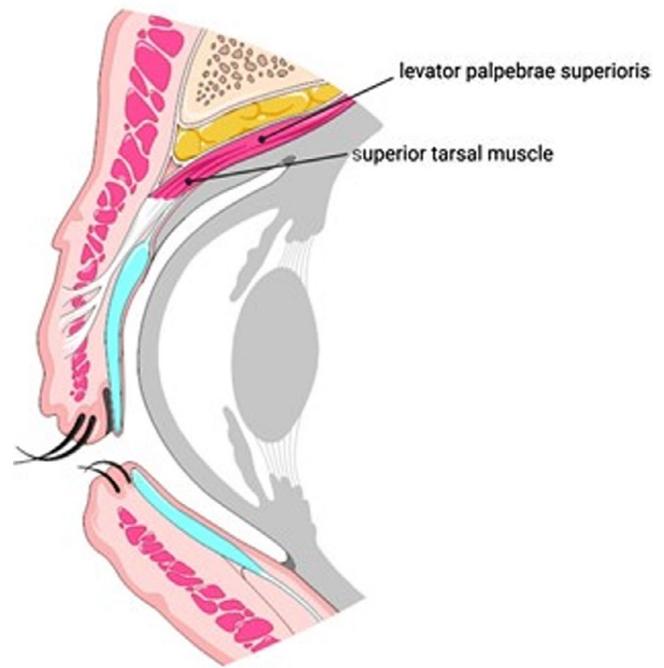


FIGURA 6 Anatomia da pálpebra

o profissional não pretende atingir. No caso do tratamento das linhas cantais laterais, os músculos alvo são as faces laterais do orbicular do olho. A única diferença entre um paciente que desenvolve ptose palpebral induzida por BoNT-A e outro que não desenvolve é que o paciente que recebe um efeito terapêutico tem a toxina ligada apenas às terminações nervosas do músculo alvo pretendido. Em contraste, o paciente com ptose palpebral também tem a toxina ligada às terminações nervosas de um músculo alvo não intencional. No que diz respeito à ptose palpebral, o músculo alvo não intencional é o LPS, pois o músculo adrenérgico STM não é tão acessível pela BoNT-A.

A toxina botulínica A atua ligando-se às proteínas de transporte nas células nervosas e bloqueando a liberação de acetilcolina das terminações nervosas; este neurotransmissor é responsável pela contração muscular. Ao bloquear este efeito, a BoNT-A reduz a capacidade de um músculo gerar contração e manter a tensão.¹⁶ Infelizmente, não há meios de garantir que a BoNT-A se ligue apenas aos músculos que o administrador pretende atingir. O grau em que a toxina injectada pode transbordar de uma região alvo para uma região alvo não intencional é largamente determinado pela distribuição física activa da suspensão ou propagação da toxina.⁵ Isto depende de fatores como local de injeção (massa muscular), volume de reconstituição, volume de injeção, profundidade, velocidade de injeção e calibre da agulha, que compõem a técnica de injeção.⁵ Quanto menor a propagação da toxina, maior a precisão no tratamento dos alvos pretendidos e menor a chance de provocar efeitos colaterais, como ptose.⁵

O desenvolvimento de ptose ocorre mais frequentemente com a injeção de BoNT-A por profissionais inexperientes que podem exibir técnica inadequada, errar o alvo pretendido ao injetar a toxina ou administrar um volume muito grande, o que pode levar à disseminação excessiva da toxina para alvos musculares não intencionais. É classicamente sugerido

MESA 2 Características dos afastadores de tampa^{32,38}

Nome do músculo	Inervação nervosa	Origem	Inserção	Músculo Fibra	Função
Levantador da pálpebra superior	Ramo superior do oculomotor (nervo somático sistema), colinérgico inervação	Fornecimento de sangue	Ramo do ar oftálmico	Esqueleto	Elevação e retração de
Músculo tarsal superior	Simpático pós-ganglionar fibras originadas do gânglio cervical simpático superior (sistema nervoso simpático), inervação adrenérgica			er e al do o	

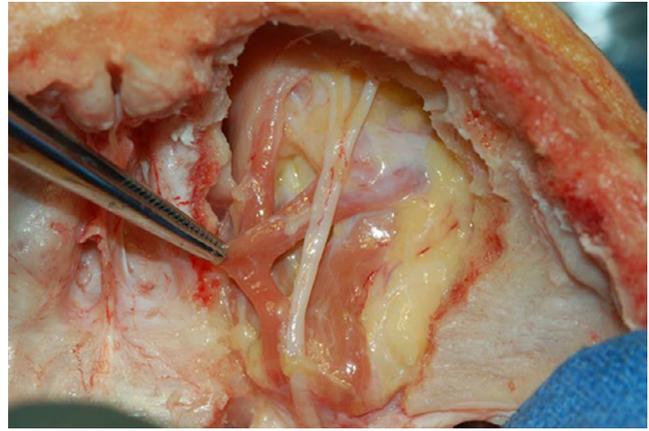


FIGURA 7 Telhado orbital, vista superior. A pinça está puxando medialmente o músculo LPS. O ligamento de Whitnall é apresentado como uma estrutura transversal branca que corresponde à junção entre o músculo LPS e sua aponeurose. O músculo reto superior é visível logo abaixo do músculo LPS

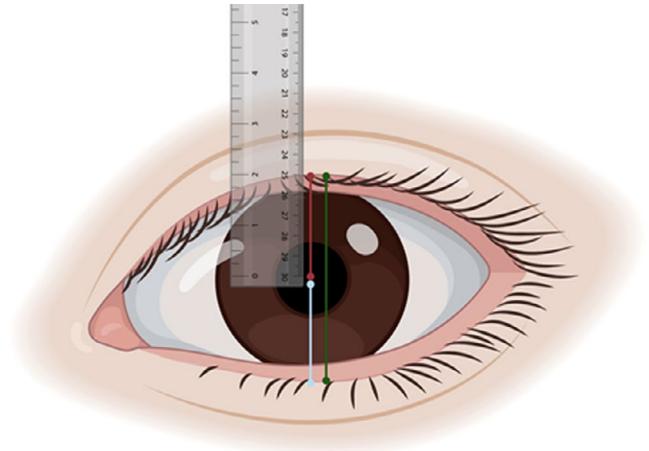


FIGURA 8 Medição da distância reflexa marginal 1 (vermelha), distância reflexa marginal 2 (azul) e fissura palpebral (verde)

que se a BoNT-A for inadvertidamente injetada nos músculos frontal inferior ou orbicular do olho localizados medialmente à linha médio-pupilar, pode ocorrer ptose. O mecanismo subjacente envolve a propagação da toxina através do septo orbital e a ligação a receptores nas terminações nervosas do músculo levantador da pálpebra superior, à medida que atravessa o plano pré-periosteal ou as tributárias da veia oftálmica superior.⁸

A variação anatômica também pode alterar a propensão ao desenvolvimento de blefaroptose. Variações no ponto de saída do pedículo neurovascular supraorbital são um exemplo. Embora esse pedículo saia de uma incisura supraorbital na superfície interna da borda orbital superior em cerca de 74% dos pacientes, ele sai de um forame supraorbital na superfície externa do osso orbital superior nos 26% restantes (Figura 4).⁴⁵ Uma vez que a última via torna o nervo supraorbital mais exposto superficialmente e fornece uma rota mais curta para o nervo (e BoNT-A) viajar antes de inervar o LPS,

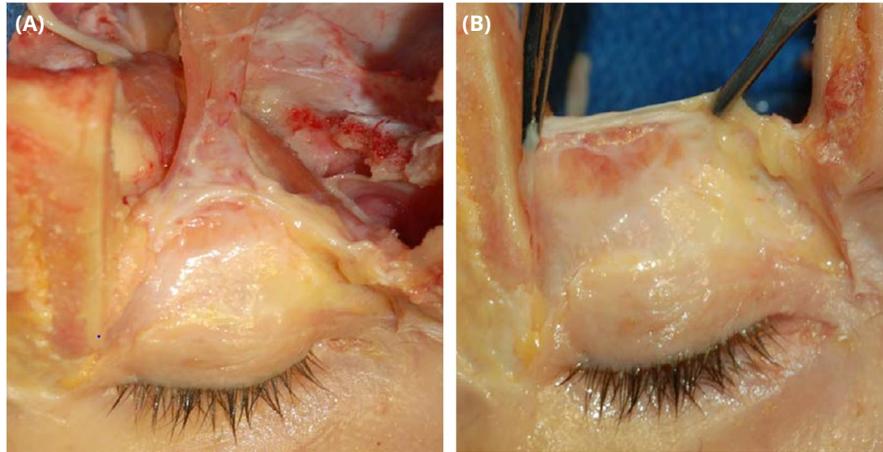


FIGURA 9(A, B) Dissecção anatômica da órbita esquerda. A estrutura óssea superior foi ressecada juntamente com o septo orbital e os compartimentos de gordura para mostrar o músculo LPS, o ligamento de Whitnall e a aponeurose do LPS que se estende do ligamento de Whitnall ao tarso da pálpebra superior e à pele próxima aos cílios. O músculo LPS foi liberado de sua inserção posterior e é puxado para cima e se espalha transversalmente em forma de leque. Na Figura 8B, ampliada na aponeurose do LPS, o ligamento de Whitnall é traçado com duas pinças. Pela transparência através da aponeurose do LPS, o STM de Müller apresenta coloração laranja com fibras musculares longitudinais

isso pode tornar os pacientes com essa variante mais propensos a desenvolver blefaroptose. Diferenças nas frequências observadas desses entalhes e forames foram observadas em certas populações. Dissecções anatômicas indicaram que os entalhes supraorbitais são mais frequentes entre as populações europeias de climas mais quentes e o forame supraorbital mais frequente entre as populações europeias de climas mais frios.⁴⁶

Os fatores de risco dependentes do paciente incluem idade mais jovem, vida profissional ao ar livre, danos causados pelo sol, perda de elasticidade da pele e pele mais espessa (Tabela 3).^{8,47} Os fatores de risco dependentes do médico incluem procedimentos cirúrgicos faciais prévios, condições neurológicas, como esclerose múltipla ou miastenia gravis, e história prévia de paralisia de Bell ou outra ptose palpebral induzida.⁸ O risco de desenvolver ptose também pode ocorrer com base na diluição e na qualidade do produto. Pode-se esperar que toxinas com maior potência molecular reduzam o limiar para o desenvolvimento de ptose. Finalmente, a técnica de injeção é provavelmente o fator mais importante nos pacientes que desenvolvem ptose. Isso inclui a colocação e administração de injeção e dosagem de BoNT-A.⁸

5 | EXAME CLÍNICO

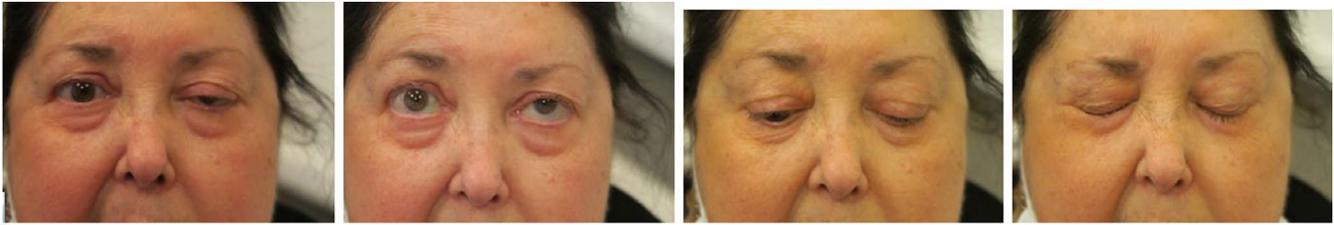
Embora a ptose palpebral afete aproximadamente 2,5% dos pacientes que recebem BoNT-A, há poucos relatos de casos na literatura. O início dos sintomas ocorre cerca de 3 a 14 dias após a injeção e pode ser unilateral ou bilateral, geralmente regredindo em 3 a 4 semanas. A ptose pode ser leve e imperceptível, mas o paciente provavelmente relatará uma sensação de peso na sobrancelha ou pálpebra e poderá não conseguir abrir totalmente o olho afetado. O peso ao redor dos olhos geralmente piora ao longo do dia do início. Em casos raros, a ptose pode ser grave e obstruir a visão.⁸ A coocorrência de midríase e ptose também foi relatada.¹⁴ Foi relatado que a reversão total da ptose leva até 3 meses.⁴⁸ Steinsapir et al¹⁵ relataram sete casos com

ptose persistente após injeção cosmética de BoNT-A que durou cerca de 6–13 semanas. Racette et al.⁴⁹ documentou um paciente com distonia cervical, previamente tratado com BoNT-A, que desenvolveu ptose bilateral após injeção de BoNT-B; é possível que o reflexo de acomodação tenha sido afetado pela administração de BoNT. Crist relatou uma mulher de 57 anos com histórico de paralisia de Bell que desenvolveu ptose após tratamento com Botox nas rugas da testa. Além disso, a paciente teve que elevar a pálpebra enquanto dirigia e sentiu diminuição da percepção de profundidade.⁵⁰

O exame clínico deve começar com a cabeça do paciente em posição de queixo para cima, para que o examinador possa observar objetivamente e medir a altura da fissura palpebral (FAP). A HPF é medida na linha médio-pupilar e graduada em uma escala da seguinte forma: leve (1–2 mm), moderada (3–4 mm) ou grave (> 4 mm).⁵¹ A posição da pálpebra deve ser anotada após a medição do PFH. Deve-se pedir aos pacientes que relaxem as sobrancelhas, evitem qualquer tentativa de levantar voluntariamente as pálpebras e olhem para frente. Isto dá ao examinador um olhar neutro para avaliar e fazer medições objetivas.

Outras ferramentas para medir a gravidade da ptose incluem a distância reflexa marginal 1 (MRD-1) e a distância reflexa marginal 2 (MRD-2), que é medida como a distância vertical entre o reflexo ocular da córnea e a pálpebra superior e inferior, respectivamente.⁵² A faixa normal para MRD-1 é 4,0–4,5 mm. Normalmente, a assimetria palpebral é medida quando a diferença relativa no MRD-1 entre ambas as pálpebras é de 1 mm ou mais. A função levantadora mede a distância da margem palpebral superior do olhar máximo para baixo ao olhar para cima, enquanto o músculo frontal é mantido imóvel pelo médico (o normal é 14 mm ou mais). A fissura palpebral é a distância entre a margem palpebral superior e inferior, enquanto o paciente está em olhar primário (faixa normal: 7–12 mm; Figura 9).⁵³

À primeira vista, a pálpebra afetada pode parecer apresentar uma gravidade de ptose maior do que uma medição objetiva revelaria, porque a pálpebra contralateral pode parecer retraída. Isto ocorre em



Visit 2: 17 days post BoNT-A injection;

(A) patient looking forward; (B) looking upward; (C) looking downward; (D) frowning



Visit 2: 17 days post BoNT-A injection; 30 minutes post-apraclonidine 0.5% ocular drops



Visit 3: 30 days post BoNT-A injection; the patient feels improved but not fully resolved.



Visit 4: 45 days post BoNT-A injection; the patient returned to quasi-normal life.

FIGURA 1 Paciente apresentando ptose palpebral após injeção de BoNT-A para espasmo hemifacial esquerdo. Visita 2: 17 dias pós-injeção de BoNT-A; (A) paciente olhando para frente; (B) olhando para cima; (C) olhando para baixo; e (D) franzindo a testa. Visita 2: 17 dias pós-injeção de BoNT-A; 30 min pós-apraclonidina colírio a 0,5%. Visita 3: 30 dias após a injeção de BoNT-A; o paciente se sente melhorado, mas não totalmente resolvido. Visita 4: 45 dias pós-injeção de BoNT-A; o paciente voltou à vida quase normal

Fatores do Paciente	Idade mais jovem, tempo excessivo ao ar livre, sobrancelhas pesadas, sobrancelhas curtas, exposição excessiva ao sol, perda de elasticidade da pele, pele mais espessa/pesada, aumento da atividade do músculo frontal Variação anatômica: forame supraorbital
Fatores do Produto	Má diluição, qualidade inferior
Fatores de Tratamento	Técnica de injeção ou colocação de injeção inadequada, excesso dosagem unitária ou volume
Médico subjacente Condições	Cirurgia facial anterior, doenças neurológicas (ou seja, miastenia gravis, esclerose múltipla), história prévia de ptose ou paralisia de Bell

TABELA 3 Fatores de risco de blefaroptose induzida por toxina botulínica^{8,47}

cerca de 10% a 20% dos casos de ptose unilateral e pode ser explicado pelo fato de que ambos os músculos LPS são inervados por um único núcleo do tronco cerebral na linha média que fornece débito central bilateral igual.⁵⁴ Na ptose unilateral, o paciente tenta superar o atraso da pálpebra através

estimulação excessiva do LPS do olho afetado que pode induzir retração do olho contralateral. Isso é conhecido como lei de Hering.⁵⁵ Isto explica por que pode ser útil fazer medições não apenas da pálpebra afetada, mas também da pálpebra não afetada, em

para ajustar a retração palpebral contralateral ao determinar a gravidade do atraso palpebral. Medições objetivas também podem ser úteis no caso de ptose bilateral que, se assimétrica, pode fazer com que a pálpebra menos afetada pareça normal. Isto é importante quando se trata de tratamento, pois medições objetivas podem nos dizer se um paciente deve receber tratamento em um olho ou em ambos. Uma maneira de verificar a ptose bilateral é elevar manualmente a pálpebra que apresenta o grau mais óbvio de ptose e observar uma queda correspondente da pálpebra contralateral. Este reflexo é novamente explicado pela lei de Hering.⁵⁶ À medida que a estimulação excessiva da pálpebra ptótica diminui com a sua elevação manual, a pálpebra contralateral experimenta a mesma diminuição na estimulação e diminui reflexivamente o seu grau de retração.

Os profissionais também devem observar a função dos músculos extraoculares circundantes, uma vez que compartilham a mesma inervação dos nervos cranianos que os elevadores da pálpebra. A fraqueza na capacidade de um paciente olhar para cima, para baixo ou medialmente pode indicar disseminação inadequada da toxina para outros músculos e maior dispersão ao longo do III nervo craniano.

6 | MINIMIZANDO RISK

Em geral, os profissionais podem e devem tomar certos cuidados para minimizar o risco de ptose palpebral ou qualquer outro tipo de ptose ao administrar toxina botulínica para fins estéticos. Como sempre, um histórico médico abrangente deve ser obtido para explicar quaisquer condições pré-existentes, como miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica ou medicamentos farmacêuticos, como aminoglicosídeos, varfarina e medicamentos para Alzheimer, que possam afetar o desempenho ou a eficácia da BoNT-A. Os pacientes devem ser questionados sobre a administração prévia de BoNT-A e quaisquer efeitos colaterais que tenham experimentado no passado, se houver. Os pacientes devem sempre ser informados de que, embora a incidência de ptose palpebral seja incomum, ainda é uma possibilidade. Eles também devem ser educados sobre comportamentos pós-injeção adequados, como evitar massagear as áreas tratadas ou deitar-se, certos exercícios físicos, por 3 a 4 horas após o tratamento, para evitar maior disseminação da toxina.^{57,58}

Os profissionais também devem levar em consideração a anatomia e a musculatura individual do paciente, que podem influenciar o local e a técnica do tratamento. O posicionamento anatômico inicial das sobrancelhas ou pálpebras antes do tratamento também deve ser anotado, a fim de obter uma linha de base objetiva para comparação após o tratamento. Fotografias pré-tratamento são uma ferramenta essencial na obtenção de uma linha de base objetiva. Isto é particularmente importante em pacientes com assimetria das pálpebras ou sobrancelhas, pois estima-se que cerca de 90% da população apresenta assimetria das sobrancelhas.⁵⁹

Rei e outros⁶⁰ fornecem quatro recomendações principais para minimizar o risco de ptose palpebral com o uso de toxina botulínica:

1. No tratamento da glabella, injetar 1 cm acima da sobrancelha.
2. Aplique pressão digital sobre a borda supraorbital com a mão que não aplica a injeção enquanto injeta o supercílio corrugador.
3. Aponte a agulha superiormente para longe da órbita ao injetar ao redor do complexo glabellar.

4. Não injetar medialmente à linha médio-pupilar e permanecer a pelo menos 1 cm de distância da margem da órbita ao injetar na parte inferior do olho durante o tratamento de pés de galinha. Não injete diretamente abaixo do olho se o paciente apresentar exposição escleral significativa, tiver sido submetido a cirurgia frontal anterior (ou seja, elevação do retalho frontal até a borda supraorbital durante a decompressão orbital ou levantamento endoscópico da testa) ou tiver um teste de retração palpebral negativo (atraso na pele abaixo do olho, retornando à sua posição normal após ser puxado manualmente para baixo).⁶⁰

Ramey et al. sugeriu ainda apontar a agulha superficialmente, utilizando volume baixo e adequado. Devem ser evitadas injeções profundas com possível envolvimento do nervo supraorbital ou ramos da veia oftálmica superior.⁶¹

Halankarpour et al. administraram BoNT-A (Dysport; Ipsen) a quinze pacientes com histórico de ptose após injeção de BoNT-A. 10 U no músculo prócer e 20 U na face média superior de cada músculo corrugador, em vez de injetar no ventre dos músculos corrugadores. Excelente resposta foi observada em 10 pacientes. Os resultados foram melhorados ainda mais com a injeção de 5 U de BoNT-A (Dysport; Ipsen) no corrugador contrátil em pacientes com boa resposta e 5 U em cada corrugador (total de 10 U) em pacientes com resposta moderada.⁶²

Brown et al. demonstraram uma técnica de uso de injeções de lidocaína a 1% para prever os resultados do tratamento com BoNT-A. Foram injetados 0,1 ml (cinco unidades equivalentes) de lidocaína a 1% × cinco locais na glabella e 0,05 ml (2,5 unidades equivalentes) foram injetados × três locais no frontal.⁶³ Após 10 min, foi observada melhora nas rítmicas glabellares e frontais com “spocking” nas sobrancelhas laterais. Os profissionais posteriormente administraram 0,05 ml adicionais (2,5 unidades equivalentes) de lidocaína a 1% mais lateralmente para liberação do frontal contraído com resolução de manchas na sobrancelha e determinaram a colocação ideal de BoNT-A.⁶³

7 | GERENCIAMENTO

Existem vários tratamentos médicos para o tratamento da ptose palpebral:

7.1 | Gotas oftálmicas de cloridrato de oximetazolina

Oximetazolina HCl 0,1% (Upneeq, Osmotica Pharmaceuticals) é atualmente o único tratamento farmacológico aprovado pela FDA para blefaroptose adquirida em adultos. A oximetazolina foi indicada para o tratamento da congestão nasal há mais de 50 anos e funciona como um potente agonista α_1 e α_2 -adrenérgico, estimulando o STM a elevar a pálpebra.⁶⁴ Em baixas concentrações, pode ser aplicado como descongestionante nasal tópico, e a administração ocular de menos de 0,025% de oximetazolina demonstrou reduzir a hiperemia.⁶⁵ Os efeitos colaterais comuns incluem ceratite pontilhada, hiperemia conjuntival, olho seco, visão embaçada, irritação ocular e dor de cabeça.

Em dois ensaios principais de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, oximetazolina HCl 0,1% demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no campo visual superior e na elevação das pálpebras entre indivíduos com blefaroptose adquirida, conforme medido pelo Leicester Peripheral Field Test (LPFT) e Teste de Distância Reflexa Marginal (MRD-1), respectivamente.^{65,66} O ensaio 1 consistiu em 94 pacientes tratados com oximetazolina HCl 0,1% e 46 pacientes tratados com placebo, enquanto o ensaio 2 consistiu em 109 pacientes tratados com oximetazolina HCl 0,1% e 55 pacientes tratados com placebo. Todos os indivíduos em ambos os ensaios receberam tratamento uma vez por dia em cada olho durante 6 semanas e toleraram bem o medicamento do estudo com efeitos secundários mínimos.^{65,66} Os desfechos primários e secundários foram medidos 2 horas após a dose no dia 1 e 6 horas após a dose no dia 14, ambos demonstrando melhora nas pontuações MRD-1 e LPFT em comparação com a linha de base. Um terceiro estudo de desenho semelhante também demonstrou tolerabilidade bem-sucedida do medicamento quando aplicado uma vez ao dia pela manhã em ambos os olhos durante 12 semanas, com um número mínimo de eventos adversos, a maioria dos quais leves ou autolimitados.⁶⁶

Com o desenvolvimento da oximetazolina HCl 0,1%, existe agora um tratamento conveniente, eficaz, seguro, rápido e não invasivo para blefaroptose adquirida devido à BoNT-A.

7.2 | Gotas oftálmicas de apraclonidina

Antes do advento da oximetazolina HCl 0,1%, um dos tratamentos mais comumente usados para a ptose induzida por BoNT-A era o colírio de apraclonidina a 0,5%, com 1–2 gotas administradas três vezes ao dia.⁸ Este agonista α_2 -adrenérgico estimula simpaticamente o músculo tarsal superior, fazendo com que a pálpebra superior se eleve 1–2 mm.⁸ É indicado para pacientes com glaucoma com terapia médica maximizada e é eficaz no tratamento da ptose da síndrome de Horner.^{67,68} Os riscos do uso de apraclonidina incluem midríase e glaucoma de ângulo fechado, mas estes são incomuns e de escopo limitado. É mais provável que a apraclonidina cause dermatite de contato e irritação ocular.^{69,70}

Em um relato de caso, uma mulher de 47 anos desenvolveu ptose palpebral 3 dias após ter sido injetada com BoNT-A nos músculos frontal, orbicular do olho, corrugador do supercílio, músculo temporal e próceros para tratar

enxaquecas crônicas. Isto foi acompanhado por hemorragia conjuntival e dor no mesmo olho e desenvolvimento de ptose e sintomas semelhantes também no olho contralateral. O tratamento com solução oftálmica de apraclonidina 0,5% e suspensão oftálmica de dexametasona 0,1%/tobramicina 0,3% em ambos os olhos resultou na resolução da ptose bilateral após 9 dias.¹⁶

Em outro relato de caso, uma paciente do sexo feminino de 76 anos com histórico de glaucoma e espasmos hemifaciais recebeu injeções de BoNT-A. Aproximadamente 2 semanas depois, ela apresentou blefaroptose esquerda com perda visual incapacitante (Figura 10). Após avaliação oftalmológica que confirmou não haver contra-indicações à terapia com apraclonidina, o paciente foi tratado com gotas de apraclonidina 0,5%. Foi realizada avaliação imediata da eficácia do medicamento (Figura 10). A paciente retornou 30 dias e 45 dias após as injeções de BoNT-A para avaliação visual e acompanhamento, onde sua blefaroptose melhorou, mas não foi completamente resolvida. (Figuras 11 e 12).

Embora a aplicação de apraclonidina para tratar a ptose seja apoiada em alguns recursos on-line, há uma quantidade limitada de literatura publicada sobre seu uso, provavelmente devido à relutância dos médicos em usar o medicamento devido ao seu perfil de efeitos colaterais.^{71–73} Embora alguns dermatologistas recomendem manter o medicamento à mão no consultório para administrar a pacientes que apresentam blefaroptose induzida por BoNT-A, a apraclonidina não é facilmente utilizada ou não está disponível em todo o mundo.⁷⁴

7.3 | Gotas oftálmicas de cloridrato de fenilefrina

A resposta pré-operatória à fenilefrina tópica é um indicador útil para o sucesso do reparo da ptose por ressecção muscular de Müller (MMR).^{75,76} Durante o teste de fenilefrina, uma solução tópica de cloridrato de fenilefrina a 2,5% ou 10% é aplicada no fórnice conjuntival superior. A exposição a esse agonista α_1 -adrenérgico seletivo causa contração do músculo de Müller, innervado simpaticamente, e elevação da pálpebra, independente da função do elevador. Pacientes nos quais a pálpebra ptótica se eleva são considerados candidatos ideais para correção cirúrgica de MMR. Dado o seu mecanismo de ação, o colírio de fenilefrina também tem sido recomendado na reversão da ptose induzida pela BoNT-A, isoladamente ou

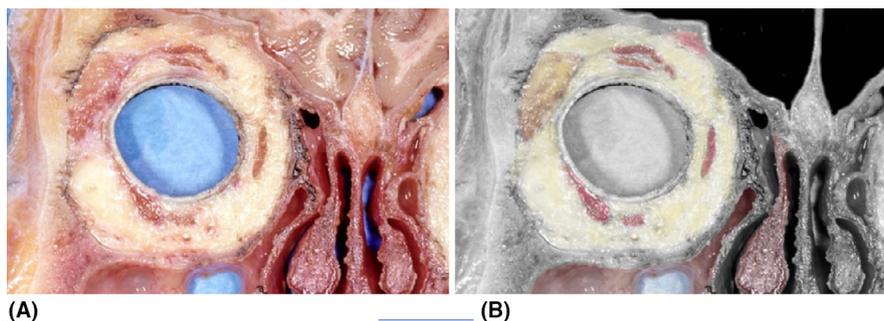


FIGURA 11(A, B) Corte anatômico coronal do meridiano orbital e da glândula lacrimal. Os músculos oculomotores circundam a órbita e se inserem na esclera. A glândula lacrimal está localizada no ângulo lateral superior da órbita. No compartimento orbital superior, pode-se reconhecer o ramo do nervo supratrocLEAR e supraorbital do nervo frontal, o músculo levantador da pálpebra superior, o músculo reto superior, o ligamento transversal superior (ligamento de Whitnall) e a glândula lacrimal.

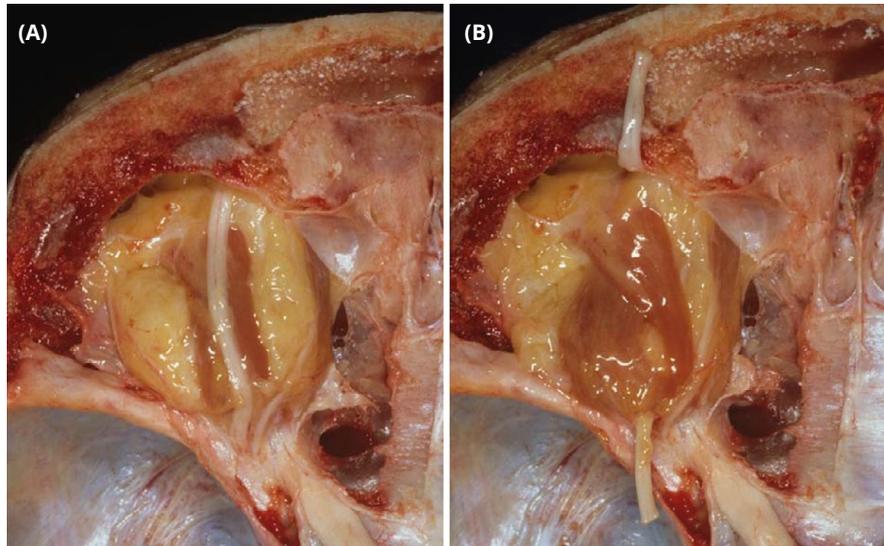


FIGURA 1 2(A, B) Dissecção anatômica do teto orbital. Órbita esquerda, visão superior. (A): O teto ósseo e o periósteo foram ressecados. A primeira estrutura anatômica localizada imediatamente sob o teto orbital é o nervo frontal que se divide em supraorbital e supratrocLEAR. Localizado imediatamente abaixo do nervo frontal, o levantador da pálpebra superior fica logo acima do músculo reto superior. (B): O nervo frontal foi dividido para mostrar os músculos subjacentes. O outro músculo visível é o músculo oblíquo superior, orientado medialmente

em combinação com outros agentes terapêuticos. O uso de fenilefrina foi relatado em comunicações informais; entretanto, há pouca literatura sobre sua dosagem e eficácia em casos relacionados à BoNT-A. Em um ensaio clínico não randomizado com 20 indivíduos saudáveis, o MRD-1 foi medido antes, 30, 60 e 120 minutos após a administração de uma gota de brimonidina 0,2%, fenilefrina 0,12% ou nafazolina 0,05% no olho esquerdo.⁷⁷Embora os autores não tenham observado nenhuma diferença estatisticamente significativa na média de MRD-1 entre os grupos de brimonidina e fenilefrina comparando a linha de base com os pontos de tempo do estudo, a administração de nafazolina demonstrou um aumento médio de MRD-1 de 0,56 (+/- 0,11 mm) após 30 min quando comparado à linha de base. Mais estudos robustos de comparação entre os agonistas α -adrenérgicos acima mencionados são necessários para otimizar regimes terapêuticos para pacientes com ptose induzida por BoNT-A. Devido ao seu efeito midríase, a fenilefrina é contraindicada em indivíduos com glaucoma de ângulo fechado.

7.4 | Anticolinesterásicos

As anticolinesterases demonstraram algum sucesso no tratamento da ptose induzida por BoNT-A. Karami e outros⁴relataram um caso de ptose palpebral unilateral após injeção de Dysport nas ríntides glabellares e frontais. Como a paciente tinha história de reação alérgica local a colírios α -adrenérgicos, ela foi tratada com 60 mg de piridostigmina oral. Após 30 minutos, sua pálpebra começou a se elevar e por volta de 2 horas ela negou peso na pálpebra. Os efeitos duraram cerca de 4 a 8 horas, e ela foi aconselhada a continuar tomando comprimidos de 60 mg diariamente (a cada 6 a 8 horas, conforme necessário) por 2 semanas. É importante ressaltar que suas ríntides glabellares e frontais não foram afetadas. Sua ptose foi completamente resolvida após 3 semanas.⁴Embora uma abordagem local com colírios α -adrenérgicos seja mais comumente usada para tratar a ptose induzida por BoNT-A, os autores sugerem uma abordagem sistêmica

abordagem com inibidores orais da acetilcolinesterase em pacientes específicos, com consideração cuidadosa da dosagem e dos possíveis efeitos colaterais. Os anticolinesterásicos são contraindicados em pacientes com alguns distúrbios gastrointestinais, do trato urinário, brônquicos e cardiovasculares.⁴

7,5 | Toxina botulínica Um uso na correção de ptose leve

Injeções transdérmicas de toxina botulínica raramente têm sido usadas para corrigir pequenas assimetrias nas margens das pálpebras. Em uma série de casos de três pacientes com ptose leve, Mustak et al. demonstraram que a administração transdérmica de BoNT-A ao orbicular do olho pré-tarsal corrigiu a microptose e a assimetria palpebral. Especificamente, três unidades de BoNT-A foram injetadas 2 mm acima da linha dos cílios. Numa visita de acompanhamento 6–12 semanas após a injeção, os autores observaram um aumento da DRM em aproximadamente 0,9 mm.⁷⁸Esses achados sugerem que a toxina botulínica pode ser usada para tratar ptose leve por meio do enfraquecimento seletivo do orbicular pré-tarsal, resultando em retração palpebral. Mais estudos seriam necessários para avaliar a eficácia em pacientes com ptose grave; dada a natureza dependente da dose da BoNT-A, espera-se que a administração de doses maiores ao orbicular pré-tarsal possa produzir maiores melhorias na DRM. No entanto, doses maiores podem levar a eventos adversos de lagofalmo ou até mesmo agravamento da ptose se a toxina se espalhar para o complexo levantador.⁷⁸

Além dos tratamentos médicos, exercícios musculares e estimulação elétrica também são frequentemente sugeridos para ajudar a facilitar a recuperação muscular e diminuir a duração da ptose palpebral. Alguns profissionais recomendam uma técnica de escova de dentes elétrica na qual se coloca a parte de trás da escova ativa sobre a porção superior da pálpebra durante vários minutos por dia.⁸

8 | CONCLUSÃO

A toxina botulínica é um neuromodulador injetável que atinge seus efeitos cosméticos paralisando temporariamente os músculos faciais. Embora raramente relatada na literatura, a incidência estimada de blefaroptose induzida por BoNT-A é inferior a 1% entre usuários de drogas injetáveis experientes e perto de 5,4% entre usuários de drogas injetáveis inexperientes. O mecanismo subjacente envolve a ligação da toxina aos terminais nervosos do levantador da pálpebra superior após atravessar o plano pré-periosteal ou as tributárias da veia oftálmica superior. Para ajudar a minimizar a probabilidade de ptose induzida por BoNT-A, os médicos devem obter um histórico médico completo antes da administração da toxina e adotar uma técnica de administração adequada. Eles também devem instruir os pacientes a absterem-se de certos comportamentos por 3 a 4 horas após o tratamento, como massagear ou esfregar as áreas de tratamento. O colírio de oximetazolina HCl 0,1% tornou-se recentemente o único medicamento aprovado pela FDA para o tratamento da ptose.⁶⁴ Existem também outros tratamentos novos, mas há muito mais pesquisas a serem feitas em relação à sua eficácia. Mais pesquisas também são necessárias para esclarecer ainda mais a prevenção e o manejo desse efeito colateral induzido pela BoNT-A que os profissionais e os pacientes pretendem evitar.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum.

CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

MN, HH, AG, DF, YS e RP contribuíram com a pesquisa e escreveram e editaram o manuscrito. YS e RP realizaram as disseções anatômicas. MN, HH, AG, DF, YS e RP leram e aprovaram o manuscrito final.

APROVAÇÃO ÉTICA

Artigo de revisão não foram utilizados assuntos.

DECLARAÇÃO DE ABILIDADE DE AVALIAÇÃO DE DADOS

Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis no autor correspondente mediante solicitação razoável.

ID ORC

Marcos S. Nestor  <https://orcid.org/0000-0002-8978-7932>

REFERÊNCIAS

- Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. Toxina botulínica: arma biológica e droga mágica. *Indian J Med Res*. 2010;132:489-503.
- Injeção pequena de toxina botulínica R. para rugas faciais. *Sou médico da família*. 2014;90(3):168-175.
- Frevet J. Propriedades farmacêuticas, biológicas e clínicas de produtos de neurotoxina botulínica tipo A. *DR sobre drogas*. 2015;15(1):1-9.
- Karami M, Taheri A, Mansoori P. Tratamento da ptose palpebral induzida por toxina botulínica com anticolinesterásicos. *Dermatol Surg*. 2007;33(11):1392.
- Nestor MS, Arnold D, Fischer D. Os mecanismos de ação e uso da neurotoxina botulínica tipo A na estética: principais postulados clínicos II. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):2785-2804.
- Chen S. Usos clínicos de neurotoxinas botulínicas: indicações atuais, limitações e desenvolvimentos futuros. *Toxinas*. 2012;4(10):913-939.
- Satriyas BK. Toxina botulínica (Botox) A para redução do aparecimento de rugas faciais: revisão de literatura sobre uso clínico e aspecto farmacológico. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2019;12:223-228.
- King M. Manejo da ptose. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(12):E1-E4.
- Ptose Adquirida: Avaliação e Manejo. 2005. <https://www.aao.org/eyenet/article/acquired-ptosis-evaluation-management>. Acessado em 29 de novembro de 2020.
- Frueh BR. A classificação mecanicista da ptose. *Oftalmologia*. 1980;87(10):1019-1021.
- Shahzad B, Siccardi MA. Ptose. Em: *StatPearls [Internet]*. Ilha do Tesouro, FL: StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31536311.
- Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, et al. Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo sobre a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de linhas glabellares. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):840-849.
- Cavallini M, Cirillo P, Fundarò SP, et al. Segurança da toxina botulínica A em tratamentos estéticos: uma revisão sistemática de estudos clínicos. *Dermatol Surg*. 2014;40(5):525-536.
- Akkaya S, Kökçen HK, Atakan T. Midríase transitória unilateral e ptose após injeção de toxina botulínica para um procedimento cosmético. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:313-315.
- Steinsapir KD, Groth MJ, Boxrud CA. Persistência de blefaroptose superior após toxina botulínica cosmética tipo A. *Dermatol Surg*. 2015;41(7):833-840.
- Omoigui S, Irene S. Tratamento da ptose como complicação da injeção de toxina botulínica. *Dor Med*. 2005;6(2):149-151.
- Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, et al. Estudo duplo-cego, controlado por placebo, sobre a segurança e eficácia da toxina botulínica tipo A em pacientes com linhas glabellares. *Plast Reconstrução Cirúrgica*. 2003;112(4):1089-1098.
- Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de toxina botulínica tipo A para o tratamento de linhas glabellares: determinação da dose ideal. *Dermatol Surg*. 2007;33(1 especificação):S51-S59.
- Harii K, Kawashima M. Um estudo comparativo de duas doses, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de toxina botulínica tipo A para o tratamento de linhas glabellares em indivíduos japoneses. *Cirurgia Plástica Estética*. 2008;32(5):724-730.
- Wu Y, Zhao G, Li H, et al. Toxina botulínica tipo A para o tratamento de linhas glabellares em chinês: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):102-108.
- Brandt F, Swanson N, Baumann L, Huber B. Estudo randomizado e controlado por placebo de uma nova toxina botulínica tipo A para tratamento de linhas glabellares: eficácia e segurança. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):1893-1901.
- Rubin M, Dover J, Maas C, Nestor M. Uma análise de dados de segurança de cinco ensaios clínicos de fase III sobre o uso de neurotoxina botulínica tipo A-ABO para o tratamento de linhas glabellares. *Esteta Surg J*. 2009;29(6):S50-S56. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2009.09.010>
- Rubin MG, Dover J, Glogau RG, Goldberg DJ, Goldman MP, Schlessinger J. A eficácia e segurança de uma nova toxina botulínica tipo A dos EUA no tratamento de linhas glabellares após tratamento aberto. *J Drogas Dermatol*. 2009;8(5):439-444.
- Cohen JL, Schlessinger J, Cox SE, et al. Uma análise dos dados de segurança a longo prazo de administrações repetidas de neurotoxina botulínica tipo A-ABO para o tratamento de linhas glabellares. *Esteta Surg J*. 2009;29(6 Supl):S43-S49.
- Rzany B, Dill-Müller D, Grablowitz D, et al. Injeções repetidas de toxina botulínica A para o tratamento de linhas na parte superior da face: um estudo retrospectivo de 4.103 tratamentos em 945 pacientes. *Dermatol Surg*. 2007;33(s1):S18-S25. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32327.x>

26. Rzany B, Ascher B, Fratila A, Monheit GD, Talarico S, Sterry W. Eficácia e segurança de padrões de 3 e 5 injeções (30 e 50 U) da toxina botulínica A (Dysport) para tratamento de rugas na glabella e região central da testa. *Arco Dermatol.* 2006;142(3):320-326.
27. Kane MAC, Brandt F, Rohrich RJ, et al. Avaliação do tratamento de dose variável com uma nova toxina botulínica tipo A dos EUA (Dysport) para correção de linhas glabellares moderadas a graves: resultados de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Plast Reconstrução Cirúrgica.* 2009;124(5):1619-1629.
28. Moy R, Maas C, Monheit G, et al. Segurança e eficácia a longo prazo de uma nova toxina botulínica tipo A no tratamento de linhas glabellares. *Cirurgia Plástica Facial em Arco.* 2009;11(2):77-83.
29. Ascher B, Rzany BJ, Grover R. Eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento de pés de galinha laterais. *Dermatol Surg.* 2009;35(10):1478-1486. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01261.x>
30. Kawashima M, Harii K. Um estudo aberto, randomizado, de 64 semanas, repetindo doses de 10 e 20 U de toxina botulínica tipo A para tratamento de linhas glabellares em indivíduos japoneses. *Int J Dermatol.* 2009;48(7):768-776.
31. Saban Y, Polselli R, Ruvolo V. Anatomie de la face. *Chirurgie Plastique Réparatrice De la Face et du Cou - Volume 1.* Issy-les-Moulineaux, França: Elsevier Masson SAS; 2011:3-17. <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-71189-3.00001-x>
32. Cavaleiro B, Lopez MJ, Patel BC. Anatomia, cabeça e pescoço, músculos levantadores da pálpebra superior. *StatPearls [Internet].* Ilha do Tesouro, FL: StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30725606.
33. Sevel D. Uma reavaliação do desenvolvimento das pálpebras. *Olho.* 1988;2:123-129.
34. Turvey TA, Golden BA. Anatomia orbitária para o cirurgião. *Oral Maxillofac Surg Clin Norte Am.* 2012;24(4):525-536.
35. Sachin Rai VR. Síndrome traumática da fissura orbital superior: revisão da literatura e relato de três casos. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012;3(2):222.
36. Capps EF, Kinsella JJ, Gupta M, Bhatki AM, Opatowsky MJ. Avaliação por imagem de emergência de condições agudas e não traumáticas da cabeça e pescoço. *Radiografias.* 2010;30(5):1335-1352.
37. Verity DH, Collin JRO. Oculoplástica. In: Jackson TL, ed. *Manual Moorfields de Oftalmologia.* Londres, Reino Unido: JP Medical Publishers; 2008:1-54.
38. Abdelhady A, Patel BC. Anatomia, cabeça e pescoço, músculo tarsal superior do olho (músculo de Muller). Em: *StatPearls [Internet].* Ilha do Tesouro, FL: StatPearls Publishing; 2020. PMID: 31082008.
39. Dan J, Sinha KR, Rootman DB. Preditores de sucesso após ressecção músculo-conjuntival de Müller. *Cirurgia Oftal Plast Reconstr.* 2018;34(5):483-486.
40. Sajja K, Putterman AM. Correção da ptose por ressecção conjuntival do músculo de Müller no paciente estético. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(1):51-60. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.011>
41. Burch HB, Bahn RS. Capítulo 83 - Oftalmopatia de Graves. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM (eds.), *Endocrinologia: Adulto e Pediátrica*, (7ª Ed.). WB Saunders; 2016:1465-1477.e3.
42. Vasanthakumar P, Kumar P, Rao M. Análise antropométrica das dimensões da fissura palpebral e sua posição em adultos étnicos do sul da Índia. *Omā Med J.* 2013;28(1):26-32.
43. Ibraheem WA, Ibraheem AB, Bekibele CO. Associação entre gênero, idade e dimensões palpebrais/valores exoftalmométricos entre nigerianos da área do governo local de Ido no estado de Oyo, Nigéria. *Afr J Med Ciências da Saúde.* 2013;12(2):55.
44. Patil SB, Kale SM, Math M, Khare N, Sumeet J. Antropometria da pálpebra e fissura palpebral em uma população indiana. *Esteta Surg J.* 2011;31(3):290-294.
45. Nanayakkara D, Manawaratne R, Sampath H, Vadysinghe A, Peiris R. Saídas do nervo supraorbital: variações de posição e localização em relação aos marcos cirúrgicos. *Anat Cell Biol.* 2018;51(1):19.
46. Tomaszewska A, Kwiatkowska B, Jankauskas R. A localização da incisura ou forame supraorbital é crucial para evitar e tratar cefaléia e neuralgia supraorbital. *Anat Rec.* 2012;295(9):1494-1503.
47. Cheng CM. Uso cosmético da toxina botulínica tipo A em idosos. *Clin Interv Envelhecimento.* 2007;2(1):81-83. <https://doi.org/10.2147/ciia.2007.2.1.81>
48. Re: usos da injeção de toxina botulínica na medicina hoje. 2020. <https://www.bmj.com/content/320/7228/161/rrr/583313>. Acessado em 14 de novembro de 2020.
49. Racette BA, Lopate G, Bom L, Sagitto S, Perlmutter JS. Ptose como efeito remoto da injeção terapêutica de toxina botulínica B. *Neurologia.* 2002;59(9):1445-1447.
50. Apraclonidina: um verdadeiro abridor de olhos na ptose induzida por botox. <https://www.aaopt.org/detail/knowledge-base-article/apraclonidine-realeye-opener-botox-induzida-ptose>. Acessado em 7 de dezembro de 2020.
51. Finsterer J. Ptose: causas, apresentação e manejo. *Cirurgia Plástica Estética.* 2003;27(3):193-204. <https://doi.org/10.1007/s00266-003-0127-5>
52. Bodnar ZM, Neimkin M, detém JB. Medições automatizadas de ptose a partir de fotografias faciais. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):146-150.
53. Zoumalan CI, Lisman RD. Avaliação e manejo da ptose unilateral e prevenção da ptose contralateral. *Esteta Surg J.* 2010;30(3):320-328.
54. Chen AD, Lai YW, Lai HT, et al. O impacto da lei de Hering na blefaroptose: revisão de literatura. *Ann Plast Surg.* 2016;76(Suplemento 1):S96-S100.
55. Nemet AY. O efeito da lei de Hering em diferentes métodos de reparo da ptose. *Esteta Surg J.* 2015;35(7):774-781.
56. Farber SE, Codner MA. Avaliação e manejo da ptose adquirida. *Plast Estética Res.* 2020;7, 1-23. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.05>
57. Redaelli A, Forte R. Como evitar a ptose da sobrancelha após tratamento da testa com toxina botulínica. *J Cosmet Laser.* 2003;5(3-4):220-222.
58. Sundaram H, Signorini M, Liew S, et al. Consenso global de estética: revisão baseada em evidências da toxina botulínica tipo A, conceitos emergentes e recomendações de consenso para uso estético, incluindo atualizações sobre complicações. *Plast Reconstrução Cirúrgica.* 2016;137(3):518e-529e.
59. Klein AW. Complicações e reações adversas com o uso da toxina botulínica. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):109-120.
60. Prado AC, Andrades PR. Cuidado no uso de botox em pacientes com cirurgia frontal prévia. *Plast Reconstrução Cirúrgica.* 2002;109(4):1472-1473.
61. Ramey NA, Woodward JA. Mecanismos de blefaroptose após quimionervação glabellar cosmética. *Plast Reconstrução Cirúrgica.* 2010;126(5):248e-249e.
62. Ghalamkarpour F, Aghazadeh Y, Odabaei G. Injeção segura de toxina botulínica tipo A em pacientes com história de ptose palpebral. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(2):98-102.
63. Brown L, Taylor D, Weiss E. Técnicas preditivas para resultados de neurotoxinas. *Dermatol Surg.* 2018;44(5):721-725.
64. Bradley EA, Bradley DJ. Oximetazolina para ptose. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(11):1176. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3833>
65. Slonim CB, Foster S, Jaros M, et al. Associação de cloridrato de oximetazolina, 0,1%, administração de solução com campo visual na ptose adquirida: uma análise conjunta de 2 ensaios clínicos randomizados. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(11):1168. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3812>
66. FDA.gov. Destaques das informações de prescrição - Upneeq. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/0212520s000lbl.pdf. Acessado em 10 de dezembro de 2020.
67. Marrom SM. A utilidade da apraclonidina a 0,5% no diagnóstico da síndrome de Horner. *Arco Ophthalmol.* 2005;123(4):578. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.4.578-a>

68. FDA.gov. IOPIDINE® 0,5% (solução oftálmica de apraclonidina) 0,5% como base. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020258s026lbl.pdf. Acessado em 4 de dezembro de 2020.
69. Silvestre JF, Carnero L, Ramón R, Albares MP, Botella R. Dermatite alérgica de contato por apraclonidina em colírios. *Entre em contato com Derm.* 2001;45(4):251.
70. Armisen M, Vidal C, Quintans R, Suarez A, Castroviejo M. Dermatite alérgica de contato por apraclonidina. *Entre em contato com Derm.* 1998;39(4):193.
71. Stewart WC. Efeito e efeitos colaterais da apraclonidina. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996;209(1):A7-A13.
72. Rei MH, Richards DW. Quase síncope e aperto no peito após administração de apraclonidina antes da iridotomia com laser de argônio. *Sou J Ophthalmol.* 1990;110(3):308-309.
73. Stayer K, Kane A. Toxicidade tópica de apraclonidina em uma criança de 4 meses. *Toxicol Comum.* 2018;2(1):105-106.
74. Scheinfeld N. O uso de colírios de apraclonidina para tratar a ptose após a administração de toxina botulínica na parte superior da face. *Dermatol Online J.* 2005;11(1):9.
75. Grace Lee N, Lin LW, Mehta S, Freitag SK. Resposta ao teste de fenilefrina em pálpebras superiores com ptose. *Digito J Ophthalmol.* 2015;21(3):1-12.
76. Glatt HJ, Fett DR, Putterman AM. Comparação da fenilefrina 2,5% e 10% na elevação das pálpebras superiores com ptose. *Cirurgia Oftalmológica.* 1990;21(3):173-176.
77. Mendonça TB, Lummertz AP, Bocaccio FJL, Procianny F. Efeito de colírios de agonista alfa-adrenérgico seletivo não midriático e de baixa concentração na posição da pálpebra superior. *Dermatol Surg.* 2017;43(2):270-274.
78. Mustak H, Rafaelof M, Goldberg RA, Rootman D. Uso de toxina botulínica para correção de ptose leve. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(4):49-51.
79. Verity DH, Collin JRO. Oculoplástica. In: Jackson TL, ed. *Manual Moorfields de Oftalmologia.* Londres, Reino Unido: JP Medical Publishers; 2008:1-54.

Como citar este artigo: Nestor MS, Han H, Gade A, Fischer D, Saban Y, Polselli R. Blefaroptose induzida por toxina botulínica: Anatomia, etiologia, prevenção e opções terapêuticas. *J. Cosmet Dermatol.* 2021;20:3133-3146. <https://doi.org/10.1111/jocd.14361>